

Ewa Passowicz-Muszyńska, Anna Gostkowska-Malec, Renata Jankowska, Paweł Piesiak

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. R. Jankowska

Przewlekła obturacyjna choroba płuc a choroby układu sercowo-naczyniowego

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Patients with COPD are at increased risk of cardiovascular diseases, osteoporosis and lung cancer. Although some of the associations between COPD and atherosclerosis may be the result of common risk factors such as smoking, epidemiological evidence suggest that impaired lung function is a risk factor for increased cardiovascular death, independent of tobacco use. This phenomenon may be related to common genetic predisposition for atherosclerosis and emphysema. Chronic obstructive pulmonary disease, like atherosclerosis, is a disease of systemic inflammation and may hasten the progression of atherosclerosis and contribute to the higher rate of death in COPD. This article reviews close relationship between COPD and cardiovascular diseases, mainly atherosclerosis. The authors also present some preliminary data suggesting a possible influence of statin therapy on the clinical course of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, atherosclerosis, inflammation

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 28–32

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest wiodącą przyczyną zachorowalności i umieralności na świecie. Chorzy na POChP należą do grupy zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy i raka płuca. Chociaż pewne związki między POChP a miażdżycą mogą być wynikiem palenia papierosów, to dane epidemiologiczne sugerują, że upośledzenie funkcji płuc jest niezależnym od palenia tytoniu czynnikiem ryzyka śmierci z powodu chorób serca i naczyń. Zjawisko to może być spowodowane wspólnym uwarunkowaniem genetycznym, a także wpływem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej u chorych na POChP na przyspieszony rozwój miażdżycy naczyń. W pracy przytoczono również wstępne dane dotyczące możliwości modyfikacji przebiegu POChP poprzez zastosowanie statyn.

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, miażdżycza, zapalenie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 28–32

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęściej występującą w Polsce przewlekłą chorobą płuc, dotyczy około 10% dorosłej populacji [1]. Liczbę chorych na POChP można szacować na około 2 miliony, co sprawia, że jest trzecią pod względem częstości przewlekłą chorobą w Polsce [1].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest wieloczynnikowym, ogólnoustrojowym schorzeniem, któremu często towarzyszą tak zwane choroby współistniejące, głównie układu krążenia i zaburzenia metaboliczne. Według *Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD)* [2] można je podzielić na:

- tytoniozależne — choroba wieńcowa, rak płuca;
- będące powikłaniem POChP i/lub leczenia — niewydolność serca prawokomorowa (serce

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Passowicz-Muszyńska, Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM im. Piastów Śląskich, ul. Grabiszyńska 105, 53-439 Wrocław, tel./faks: (071) 334 97 00, e-mail: emuszyn@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.05.2009 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867-7077

płucne), nadciśnienie płucne, zaburzenia rytmu serca;

- wpływające na przebieg POChP, na przykład częste zaostrzenia;
- inne współistniejące.

Pojęcie chorób współistniejących obejmuje inne przewlekłe stany chorobowe, które występują u chorych z rozpoznaną POChP i nie wynikają bezpośrednio z jej postępu [3]. Według Chatila i wsp. często współistnieją z POChP: nadciśnienie tętnicze (18–52%), choroby serca (13–65%) oraz cukrzyca (2–16%) [3]. Chorzy na POChP należą do grupy ryzyka miażdżycy naczyń i w konsekwencji: choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, nadciśnienia tętniczego i udaru mózgu.

Progresja niewydolności oddechowej jest odpowiedzialna tylko za 1/3 zgonów w POChP. Dlatego należy zwrócić uwagę na inne czynniki, które mogą być istotną przyczyną zgonów chorych na POChP.

Związki między POChP a miażdżycą naczyń

Wspólne czynniki ryzyka POChP i miażdżycy naczyń

Związek POChP z miażdżycą może wynikać z istnienia powszechnych czynników ryzyka, jak palenie tytoniu, jednak dowody epidemiologiczne sugerują, że osłabiona funkcja płuc jest niezależnym czynnikiem ryzyka wzrostu zgonów sercowo-naczyniowych, podobnie jak palenie tytoniu, ciśnienie krwi, wskaźnik masy ciała i cukrzyca [4].

Wspólny mechanizm patogenetyczny POChP i miażdżycy naczyń

U pacjentów z POChP stwierdza się sztywniejsze ściany tętnic, co może zwiększać ryzyko chorób serca i naczyń [5]. Mechanizm odpowiedzialny za sztywność tętnic u chorych z POChP nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że upośledzenie funkcji płuc i wzrost sztywności tętnic w POChP mogą być spowodowane zwiększoną skłonnością do degradacji tkanki łącznej w tej grupie chorych. W płucach rozpad elastyny prowadzi do zniszczenia przegród międzypęcherzykowych, wzrostu podatności i rozedmy. W tętnicach degradacja elastyny fizjologicznie związana z wiekiem prowadzi do zwiększenia ilości kolagenu i w konsekwencji nasilenia ich sztywności. Elastyna jest ważnym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej syntetyzowanym i wydzielanym przez komórki mięśni gładkich naczyń, a następnie deponowanym w ścianie tętnic. Jako czynnik autokryny odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy naczyniowej. Zarówno w rozedmie, jak i w przebiegu miażdżycy obserwuje się zwiększoną aktyw-

ność elastolityczną metaloproteinaz MMP-9 i MMP-12 macierzy [6]. To sugeruje, że w POChP dochodzi do uogólnionej dysfunkcji śródbłonnków, co może być mechanizmem zwiększającym ryzyko chorób serca i naczyń w tej chorobie [6]. McAllister i wsp. [7], badając chorych na POChP, stwierdzili korelację pomiędzy sztywnością ściany tętnicy ocenianą metodą tonometryczną a nasileniem rozedmy w tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution chest computed tomography*). Autorzy badań zwracają uwagę na fakt, że mechanizm prowadzący do destrukcji ścian pęcherzyków płucnych i rozedmy, może również zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe u tych chorych.

Nasilenie rozedmy oraz sztywności tętnicy u chorych na POChP, wydaje się, przynajmniej częściowo, uwarunkowane genetycznie [8]. Mimo że palenie papierosów jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia rozedmy, to stopień jej ciężkości bardzo różni się wśród palaczy [9]. Na mysich modelach zademonstrowano różnice w skłonnościach do rozwoju rozedmy [10]. U myszy Klotho (model myszy o przyspieszonym starzeniu) współistniały miażdżycy, rozedma i utrata elastyczności skóry. W zespole Marfana, w którym stwierdza się mutację genu kodującego fibrylinę 1, która jest podobnie jak elastyna, składnikiem włókien elastycznych, dochodzi do fragmentacji włókien elastycznych w błonie środkowej aorty, z następowym poszerzeniem opuszki naczynia oraz tendencją do jego rozwarstwiania. Do obrazu zespołu Marfana należy także rozedma płuc [11].

Utrata elastyczności skóry jest również związana z rozedmą, niezależnie od wieku i palenia papierosów, co może sugerować wspólny mechanizm uwarunkowany genetycznie [12].

Wpływ endogennej reakcji zapalnej u chorych na POChP na rozwój miażdżycy naczyń

W POChP, podobnie jak w przebiegu miażdżycy naczyń, dochodzi do rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Cechy zapalenia występują we wszystkich stadiach choroby, a zwłaszcza u chorych z częstymi albo ciężkimi zaostrzeniami [13].

Świadczy o tym wzrost stężenia markerów procesu zapalnego, takich jak: IL-1-B, IL-6, czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor*), MMP-9, MCP-1 i wysokiej czułości białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*).

Wędzicha i wsp. [14] zbadali u 93 chorych na POChP osoczowe stężenie fibrynogenu, który jest niespecyficznym markerem systemowego zapalenia i niezależnym czynnikiem ryzyka dla choroby

wieńcowej. Wykazano obecność podwyższonego stężenia fibrynogenu w stabilnym okresie POChP. Zaostrzenie choroby powodowało wzrost stężenia IL-6 w surowicy, któremu towarzyszyło podwyższenie stężenia fibrynogenu. Autorzy wysunęli wniosek, że może to mieć znaczenie dla przyspieszonego rozwoju miażdżycy naczyń u chorych z POChP.

Sin i wsp. [15] wykazali, że u chorych na POChP podwyższone stężenie CRP korelowało z zaostrzeniami, stopniem upośledzenia funkcji płuc oraz ryzykiem hospitalizacji i zgonu. Stwierdzili oni, że odstawienie wziewnego kortykosteroidu u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią POChP prowadzi do wzrostu stężenia CRP w surowicy o 71%, a późniejsze wznowienie kortykosteroidoterapii wiąże się z 50-procentową redukcją stężenia CRP. Tak więc wziewne leki przeciwzapalne mogą modyfikować natężenie systemowej reakcji zapalnej u chorych na POChP.

Joppa i wsp. [16] stwierdzili występowanie wyższych stężeń CRP i TNF- α w surowicy chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu POChP niż u chorych bez nadciśnienia płucnego. Dlatego też zwracają uwagę na potencjalne znaczenie reakcji zapalnej w patogenezie nadciśnienia płucnego w przebiegu POChP.

Choroba niedokrwienna serca u chorych na POChP

Wyniki wielu badań klinicznych potwierdzają się, że choroba niedokrwienna serca to wiodąca, lecz wciąż niedostatecznie rozpoznawana przyczyna zgonu w POChP [17]. Jest to spowodowane zmniejszeniem rezerw wentylacyjnych i możliwości wysiłku, co utrudnia wykonanie zarówno badań wysiłkowych, jak i testów diagnostycznych z użyciem adenozyliny zwiększających ryzyko wystąpienia obturacji dróg oddechowych.

U chorych na POChP występuje 2–3 razy większe ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej. Prawie 50% wszystkich zgonów w POChP jest spowodowane chorobą niedokrwienną serca [18]. Pacjenci z FEV₁ poniżej 2,0 l mają 5-krotnie wyższe ryzyko śmierci sercowo-naczyniowej niż chorzy z FEV₁ powyżej 2,0 l. Częstość zgonów w POChP przypisywana niskim wartościom FEV₁ jest porównywalna z częstością zgonów sercowo-naczyniowych przypisywanych hipercholesterolemii [19]. Wynik badania *Lung Health* przyniósł dalsze potwierdzenie istnienia związku między POChP i wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i zgonów. W tym badaniu uczestniczyło 5887 chorych z łagodną do umiarkowanej POChP. W trakcie obserwacji 25% osób zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych, a przy-

czyną pierwszej hospitalizacji w życiu u 42% badanych były zaburzenia sercowo-naczyniowe. Liczba ta wzrosła do 48% przy drugiej hospitalizacji [20].

W przeprowadzonym dużym badaniu około 400 weteranów armii amerykańskiej z chorobą obturacyjną płuc u 33,6% stwierdzono współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca [21].

Udowodniono również, że występujący nieprawidłowy, ogólnoustrojowy stan zapalny, a szczególnie koincydencja stanu zapalnego i obturacji, mają ścisły związek ze zwiększonym tworzeniem się w naczyniach tętniczych blaszek miażdżycowych [22] oraz ze zwiększoną częstością zawału serca [23].

Udar mózgu u chorych na POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych i różnych typów udarów. De Reuck i wsp. [24] w analizie retrospektywnej badali, czy POChP jest czynnikiem ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych u chorych z przebyłym udarem. Grupę kontrolną stanowiło 939 chorych hospitalizowanych z powodu udaru w latach 2002–2004, u których w czasie dwuletniej obserwacji nie występowały napady epileptyczne. Porównywano typ udaru i etiologię, czynniki ryzyka naczyniowego łącznie z POChP. Pacjenci z padaczką w porównaniu z grupą kontrolną byli starsi, mieli wyższe ciśnienie tętnicze i udar był spowodowany zatorom pochodzenia sercowego. Wykazano, że niezależnymi czynnikami ryzyka dla rozwoju drgawek u pacjentów z udarem były: zawał mózgu dotyczący krążenia przedniego zaopatrującego jedną stronę mózgu i POChP ($p < 0,001$). Wystąpienie drgawek nie było związane ze stopniem ciężkości POChP czy też rodzajem leczenia. Prawdopodobnie przyczyną tego, że POChP jest czynnikiem ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych u chorych po przebyłym udarze są nocne epizody desaturacji [24]. Interesujące wydają się badania Arboix i wsp. [25], którzy oceniali profil czynników ryzyka w różnych typach udaru. Przebadano 1473 osoby z udarem niedokrwiennym. U 52% pacjentów stwierdzono nadciśnienie tętnicze, u 27% migotanie przedsionków, a cukrzycę u 20% chorych. W udarze wywołanym zakrzepem miażdżycowym czynnikiem ryzyka była POChP — iloraz szans (OR, *odds ratio*) wyniósł 2,63; nadciśnienie tętnicze OR = 2,55; cukrzyca OR = 2,26; przemijające niedokrwienie (TIA, *transient ischaemic attacks*) OR = 1,61 i wiek OR = 1,03 [25].

Zaburzenia rytmu serca u chorych na POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, w którym powikłaniem oraz częstą przy-

czyną hospitalizacji są zaburzenia rytmu serca, do których należą głównie napadowe migotanie przedsionków oraz arytmie komorowe. Patogeneza zaburzeń rytmu u chorych na POChP jest wieloczynnikowa, a do ich występowania przyczyniają się nie tylko hipoksemia, kwasica oddechowa czy zmniejszenie FEV₁, lecz również leki stosowane w terapii POChP [26]. Jednym z takich preparatów jest teofilina. Udowodniono, że jej stosowanie może mieć związek z częstszym występowaniem migotania przedsionków u chorych na POChP [27].

Odrębnym problemem u chorych na POChP jest wpływ stosowanych β 2-mimetyków na czynność serca. Salpeter i wsp. [28], którzy przeprowadzili metaanalizę 18 randomizowanych badań, w których chorzy na POChP byli leczeni długodziałającymi β 2-mimetykami, stwierdzili wzrost występowania u tych osób hipokaliemii i tachykardii oraz wysunęli hipotezę, że może to mieć związek ze zwiększeniem przypadków nagłej śmierci sercowej. Odpowiedzią na tę hipotezę było randomizowane badanie *TOWARDS a Revolution in COPD* (TORCH), w którym około 6000 pacjentów z POChP randomizowano do 4 grup przyjmujących: salmeterol, flutikazon, połączenie salmeterolu z flutikazonem oraz placebo [29]. Wyniki tego badania nie potwierdziły hipotezy wysuniętej przez Salpetera i wsp. Udowodniono, że stosowanie salmeterolu, w porównaniu z innymi grupami leków, nie wpływa na zwiększenie śmiertelności z przyczyn sercowych.

Statyny w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na POChP

Biorąc pod uwagę, że statyny mają również działanie przeciwzapalne, wysunięto hipotezę, że terapia nimi może mieć korzystny wpływ również na przebieg POChP [30–32]. Mancini i wsp. [33] wykazali, że statyny stosowane w POChP u chorych z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, mogą wpływać na zmniejszenie hospitalizacji z powodu POChP oraz zachorowalności na schorzenia sercowo-naczyniowe, jak również liczbę zgonów. Wynik innego badania sugeruje poprawę przeżycia w POChP u pacjentów leczonych statynami [34]. Stwierdzono, że terapia antylipemiczna statynami zmniejsza stężenie CRP i jednocześnie, powodując zmniejszenie toczącego się stanu zapalnego, korzystnie wpływa zarówno na przebieg POChP, jak i choroby niedokrwiennej serca [35, 36]. Mortensen i wsp. [37] wykazali, że stosowanie statyn i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) przed hospitalizacją z powodu zaostrzenia PO-

ChP, znacznie zmniejsza śmiertelność u tych chorych. Z kolei Kim i wsp. [38] w swojej pracy stwierdzili, że simwastatyna może hamować mediowaną dymem papierosowym indukcję MMP-9 w makrofagach pęcherzyków płucnych szczurów przez blokowanie prenylacji RAS. Zainteresowanie statynami wzrosło, kiedy odkryto, że związki te mogą powodować regresję zmian miażdżycowych [39, 40]. Efekt ten nie był wcześniej obserwowany w trakcie stosowania różnych terapii w POChP, nawet jeśli chorzy zaprzestali palenia tytoniu [41].

Ponadto zaobserwowano, że statyny mogą spowalniać utratę funkcji płuc niezależnie od zasadniczej choroby płuc [42] oraz chronią przed rozwojem raka płuca [43].

Podsumowanie

Choroby układu krążenia spowodowane miażdżycą naczyń są przyczyną większości zgonów u chorych na POChP. Związek POChP z miażdżycą naczyń może być uwarunkowany genetycznie (m.in. poprzez zwiększony metabolizm elastyny). W patogenezie obu tych chorób istotną rolę odgrywa również ogólnoustrojowy proces zapalny, który może wpływać na ich przyspieszoną progresję i niekorzystne rokowanie. Statyny, poza działaniem hipolipemizującym, zmniejszają również natężenie ogólnoustrojowej reakcji zapalnej. Wyniki prowadzonych badań wskazują na korzystny wpływ statyn na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w POChP i najprawdopodobniej na spadek funkcji płuc w tej chorobie.

Piśmiennictwo

1. Bednarek M., Maciejewski J., Woźniak M., Kuca P., Zieliński J. Chronic obstructive pulmonary disease. Prevalance, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2008). www.goldcopd.org/.
3. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A., Criner G.J., Make B.J. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 549–555.
4. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
5. Mills N.L., Miller J.J., Anand A. i wsp. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2008; 63: 306–311.
6. Maclay J.D., McAllister D.A., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634–641.
7. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. i wsp. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
8. Shifren A., Mecham R.P. The stumbling block in lung repair of emphysema: elastic fiber assembly. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 428–433.

9. Makita H., Nasuhara Y., Betsuyaku T., Onodera Y., Hizawa N., Nishimura M. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 932–937.
10. Guerassimov A., Hoshino Y., Takubo Y. i wsp. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 974–980.
11. Pyeritz R.E. The Marfan syndrome. *Annu. Rev. Med.* 2000; 51: 481–510.
12. Patel B.D., Loo W.J., Tasker A.D. i wsp. Smoking related COPD and facial wrinkling: is there a common susceptibility? *Thorax* 2006; 61: 568–671.
13. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A.S., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
14. Wędzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K. i wsp. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 210–215.
15. Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 760–765.
16. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326–333.
17. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
18. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B., Juul-Moller S., Valind S., Janzon L. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from „men born in 1914” Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
19. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 8–11.
20. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
21. Mapel D.W., Dedrick D., Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration medical system, 1991–1999. *COPD* 2005; 2: 35–41.
22. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115–126.
23. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
24. De Reuck J., Proot P., Van Maele G. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for stroke-related seizures. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 989–992.
25. Arboix J., Morcillo C., Garcia-Eroles L., Oliveres M., Massons J., Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the “Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry”. *Acta Neurol. Scand.* 2000; 102: 264–270.
26. Buch P., Friberg J., Scharling H., Lange P., Prescott E. Reduced lung function and the risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 1012–1016.
27. Huerta C., Lanes S.F., Garcia Rodriguez L.A. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. *Epidemiology* 2005; 16: 360–366.
28. Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125: 2309–2321.
29. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. i wsp. TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
30. Luppi F., Franco F., Beghé B., Fabbri L.M. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 848–856.
31. Barnes P.J. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 857–864.
32. Dobler C.C., Wong K.K., Marks G.B. Associations between statins and COPD: a systematic review. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 32–37.
33. Mancini G.B., Etmnan M., Zhang B., Levesque L.E., FitzGerald J.M., Brophy J.M. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2554–2560.
34. Soyseth V., Brekke P.H., Smith P., Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 279–283.
35. Ridker P.M. JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–2297.
36. Ridker P.M., Rifai N., Lowenthal S.P. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–1193.
37. Mortensen E.M., Copeland L.A., Pugh M.J. i wsp. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir. Res.* 2009; 10: 45–53.
38. Kim S.E., Thanh Thuy T.T., Lee J.H. i wsp. Simvastatin inhibits induction of matrix metalloproteinase — 9 in rat alveolar macrophages exposed to cigarette smoke extract. *Exp. Mol. Med.* 2009; 41: 277–287.
39. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the asteroid trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
40. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. i wsp. Statins high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
41. Turato G., Di Stefano A., Maestrelli P. i wsp. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1262–1267.
42. Alexeff S.E., Litonjua A.A., Sparrow D., Vokonas P.S., Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA normative aging study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 742–747.
43. Khurana V., Bejjanki H.R., Caldito G., Owens M.W. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007; 131: 1282–1288.