

IV

만성폐쇄성폐질환에서 심부전증과 관상동맥질환

김유일

전남대학교 의과대학 내과학교실

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can have many concomitant cardiovascular diseases (CVD) because COPD and CVD share tobacco abuse as a risk factor. The common cardiovascular comorbidities include heart failure, coronary artery disease, arrhythmias, peripheral vascular disease and hypertension. Among them, coronary artery disease and heart failure were reviewed mainly in this article. CVD are very common in patient with COPD. Patients with COPD and cardiovascular comorbidities usually have greater morbidity and mortality. A high index of suspicion for coexisting CVD should be maintained in all patients with COPD. CVD should be treated according to usual guidelines.

Key Words: COPD, Cardiovascular disease, Heart failure, Coronary artery disease

Corresponding author: Yu-Il Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

Tel: +82-62-220-6296, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: kyionly@chonnam.ac.kr

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 다양한 질환을 동반할 수 있다. 동반질환 중에서 특히, 심혈관계질환(cardiovascular disease, CVD)은 COPD의 주요 사망원인 및 예후의 중요한 인자로서 허혈성 심질환, 심부전증, 심부정맥, 폐혈관질환, 말초동맥질환을 포함한다^{1,2}. 이러한 심혈관계질환은 COPD 환자에서 흔하게 동반되는데, 이는 두 질환 모두 흡연이라는 공통된 위험인자를 가지고 있기 때문으로 알려져 있다. 여기에서는 주로 관상동맥질환과 심부전증에 대한 내용 위주로 기술하였다.

1. COPD와 심혈관계질환의 연관성

만성폐쇄성폐질환과 심혈관질환은 자주 동반되어 나타난다^{3,5}. 영국의 대규모 연구에서 3만 명 COPD 환자들은 COPD가 없는 환자들보다 5배 정도 심혈관질환을 가질 가능성이 높다고 보고하였다³. 다른 351명의 진행된 COPD 환자에 대한 연구에서는 60% 환자에서 혈관촬영 검사에서 관상동맥질환이 발견되었다⁵. 메타분석에서는 COPD 환자에서 심혈관계질환을 가질 위험이 2.5배 정도(OR 2.46; 95% CI 2.02~3.00) 더 높다고 보고하였다⁶. 동반 심혈관질환이 COPD 환자의 임상경과 및 사망률 등 예후와도 관련이 있다. 특히 COPD 급성악화 시에는 허혈성 심질환 발생 위험도가 상승할 수 있다⁷. Donaldson 등⁸의 연구에서도 25,857명의 COPD 환자를 대상으로 분석한 결과, 급성악화 발생후 수주이내에 심근경색증의 위험도는 2.3배, 뇌졸중은 1.3배 증가하였다. 다른 보고에서는 중등도 이상의 COPD (FEV₁ < 60% predicted)에서 심혈관질환에 의한 사망원인은 27% 정도를 보였다⁹. 그리고 매 10% FEV₁ 감소마다 심혈관계 사망률은 28% 증가하고, 관상동맥질환은 20% 정도 더 발생하는 것으로 알려졌다¹⁰. 반대로, 심혈관계 질환을 가진 환자에서 COPD의 영향(질환발생률 및 사망률에 미치는 영향)에 대한 연구도 있다. 급성 STEMI (acute ST-elevation myocardial infarction) 3,249명 환자에 관한 연구에서, COPD는 사망률 및 심인성 쇼크에 영향을 미치는

중요하고 강력한 요인 중의 하나였다¹¹. PCI를 시행받은 14,346명을 대상으로 한 연구에서는 COPD는 전체 사망률, 심장관련 사망률, 심근경색증의 의미있는 위험인자로 작용하였다¹². PCI를 시행받은 환자들을 각각 달리 조사한 연구에 의하면, COPD 환자가 더 낮은 ejection fraction을 나타내었고, 관상동맥의 병변 장소(수)가 더 많았다. 또한 COPD 환자가 더 높은 사망률과 관상동맥 시술을 시행 다음해에 재차 시행한 경우도 더 많았다¹³. 안정된 COPD 98명 환자에 대한 전향적인 연구에서는, 55명에서 악화가 발생하였는데, 이러한 악화가 있는 환자들은 동맥강직도가 상승되어 있었다. 동맥경화도 정도는 COPD의 염증지표자로 생각된다¹⁴.

2. COPD 환자에서 관상동맥질환과 심부전증의 평가 및 진단

1) 관상동맥질환

COPD와 관상동맥질환자에서 호흡곤란과 가슴 답답함 증상은 흔하게 나타난다. 두 질환의 증상도 같은 경우가 있어서, 이런 경우 어느 질환에 증상 발현에 어느 정도 관여했는지 평가하고 치료해야 되는지 판단하기 어려운 경우가 있다¹⁴. 이러한 증상은 COPD가 조절되는 않은 상태이거나 관상동맥질환이 동반되어 있어서 나타날 수 있다. 그러므로 관상동맥질환이 동반되어 있는지 추가적인 검사를 고려해야 된다. 만성폐쇄성폐질환과 관상동맥질환 등 호흡기 및 심혈관계질환의 악화는 모두 호흡곤란 증상으로 나타날 수 있으므로¹⁵, 어떤 질환의 악화를 우선 의심하고 먼저 어떤 치료를 하여야 될지 찾는 것이 중요하다. 전형적인 COPD 악화의 증상(호흡곤란, 기침, 천명음 및 가래 변화)은 폐질환 가능성을, 심전도상 새로운 허혈증 관련 소견이 나타날 경우에는 심질환을 생각할 수 있다. 그렇지만, 두 기관의 질환이 동시에 있을 경우에는 구분하기 어렵다¹⁵. COPD에서 심근허혈증 증상을 시사하는 증상이 있는 경우에는 EKG, 도파타민 스트레 영상 촬영을 한다. 이는 일부에서 충분한 운동부하 검사를 하기 힘들고(폐기능 저하 등으로), 혈관 확장제를 이용한 핵의학 심관류 스캔을 기관지 수축 때문에 하기 어려운 경우가 있기 때문이다^{16,17}. 호흡곤란과 흉부불쾌감(답답함, 조이는 듯 함)이 있는 환자에서, 종종 혈액내 cardiac troponin이 상승되어 있다. 그러나 이것은 항상 관상동맥질환이 있음을 시사하는 것은 아니다. COPD 악화로 입원한 242명 환자에서, 24명에서 트로포닌이 상승되어 있었다¹⁸. 20명은 흉통 또는/그리고 심전도 추적검사에서 변화가 관찰되었다. 그러나 흉통이나 심전도 변화는 트로포닌 상승과 관련이 없었다. 이는 COPD 악화 시 트로포닌 상승은 심근손상의 지표를 의미하지는 않는다고 볼 수 있다. 다른 연구에서는¹⁹, highly sensitive cardiac troponin (hs-cTnT)를 COPD 악화 환자 50명에서 측정하였고, 안정시 환자 124명에서 측정하였다. 악화군에서 5.6배 정도 hs-cTnT 상승을 보였지만, 이러한 상승은 심혈관질환이나 저산소증에 의한 혈관수축과 관련성은 관찰되지 않았다.

2) 심부전증(Heart failure)

발견하지 못한 심부전증은 문제가 될 수 있다. 244명의 만성폐쇄성폐질환자를 대상으로 한 연구에서²⁰, 21%에서 심부전증이 발견되었고, 심근허혈증이 가장 많은 심부전증의 원인이었다. COPD 악화와 심부전증 악화의 증상은 서로 비슷하게 나타날 수 있다. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT pro-BNP)과 troponin T 측정으로 심부전증과 COPD 악화를 구별하기 위한 연구에서²¹, 31% (46명/148명 중)에서 COPD 악화와 심부전증을 함께 갖고 있었다. 그러므로 COPD 악화자에서 심장 초음파나 NT pro-BNP나 BNP 측정을 함께 시행을 추천하는 연구자도 있다. 그러나 BNP나 NT pro-BNP는 폐동맥고혈압에 의해서도 상승될 수 있다는 점, 흉부 단순사진에서 폐기종이 심한 경우에는 심부전증이 심한 폐기종으로 인한 폐팽창 소견에 가려서 비전형적인 양상을 보일 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하겠다.

3. 비약물적 치료

만성폐쇄성폐질환과 심혈관계질환을 동시에 가지고 있는자에서 심폐 재활, 금연, 산소치료 등의 비약물적 치료로 증상과 삶의 질 개선 효과를 볼 수 있다. 이러한 비약물적 치료에 대한 연구는 각각 질환에 대해서는 많이 있지만,

두 질환을 모두 동반한자에 대한 연구는 많지 않다.

1) 심폐 재활(Cardiopulmonary rehabilitation)

COPD나 심혈관질환자에서 운동재활의 유익성에 대한 결과는 많다. 그러나 두 질환이 동반되었을 때에 대한 연구는 많지 않다²². 호흡재활 시 동반 심혈관질환에 대한 효과는 일부 상반된 결과의 보고들이 있다. 그렇기 때문에 운동검사에서 호흡곤란이나 심근허혈성 흉통등이 발생하지 않는 일부 환자에게만 재활치료 적용을 추천하는 연구자들도 있다.

2) 금연

금연 약물 치료 및 행동요법은 금연 성공률을 향상시키고, 만성폐쇄성폐질환자 및 심혈관질환자에서 예후 개선에 중요하게 작용한다. 단, 급성 심근경색증 당시 초기 입원 기간동안에 니코틴 대체제를 사용해서 금연 성공률을 올릴 수 있다는 일부 보고가 있다(2017. 금연진료지침. 대한결핵 및 호흡기학회). 그러나 급성기 심혈관질환자에 대한 금연약물치료에 대한 연구는 아직까지는 많지 않으므로 주의가 필요하다.

3) 저산소증의 심장에 대한 영향 및 산소치료

심장 허혈증을 초래하는 저산소증 정도와 기간은 명확하지 않다. 보통 산소포화도 85% 정도에 3분 정도 노출될지라도 심장에 대한 영향은 별로 중요하지 않아 보인다²³. 심근허혈증은 저산소증이 5분 이상 지속되거나, 저산소증 정도가 심한 경우(산소포화도가 85% 이하인 경우)에는 심근허혈증이 악화될 가능성이 있다²⁴. 저산소증은 또한 심부정맥의 위험인자이다. 심실 또는 심실상성 부정맥 발생이 만성폐쇄성폐질환자에서 흔하다. 이는 안정 시 악화 시 모두에서 관련성이 제시되어지고 있다^{25,26}. 산소투여로 저산소증을 개선하면, 심박출량을 낮추어서 좌심실 부담을 줄여줄 수 있다. 이러한 효과는 장기 산소치료 시 생존을 향상에 기여하는 이유가 될 수 있다^{27,28}. 다만, 일부 고탄산혈증이 있는 만성폐쇄성폐질환자에서 산소투여는 고탄산혈증을 악화시킬 수 있으므로 이에 대한 주의가 필요하다. 그러나 산소투여는 약간의 이산화탄소분압 상승을 약간 더 초래할 수 있지만, 대부분 허용 가능한 수준인 경우가 많다. 오히려 산소치료를 중단하였을 때 발생할 수 있는 여러 합병증 위험도가 고탄산혈증에 의한 위험도보다 훨씬 중요하다²⁷⁻²⁹.

이외에도 비약물치료로 적용되고 있는 폐렴이나 독감 백신접종 등으로 감염증 예방 등이 있다.

4. 약물치료

1) 흡입 항콜린제(Inhaled anticholinergic medications)

장시간 작용 항콜린제(eg, aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umeclidinium)는 기저 심혈관계질환 유무와 상관없이 사용이 추천되고 있다¹. 과거 몇 연구에서 항콜린제의 심혈관 위험성에 대한 보고가 있었지만, 최근에는 별 문제없다는 보고가 되고 있다. 특히 항콜린제 사용으로 급성악화를 낮추고, 입원 횟수 감소, 호흡곤란 개선 등의 효과는 이러한 약제로 인한 심혈관계 위험도를 상쇄하는것으로 알려지고 있다. 대표적인 연구로, 티오프로피움 레스피맷에 대한 심혈관계 질환 사망률 증가 가능성에 대한 이전 보고가 있었다^{30,31}. 그러나 최근 메타분석 등 연구(TIOtropium Safety and Performance In Respimat, TIOSPIR trial)에 의하면 사망률과 안정성에 있어서 타약제와 비교 시 문제되지는 않았다³².

2) 흡입 베타2 항진제(Beta-2 agonists)

흡입용 베타항진제는 비교적 베타2 선택적 항진제(eg, albuterol, terbutaline, formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol)로 대부분 심혈관질환 여부와 상관없이 사용할수 있다. 속효성 흡입 베타2항진제를 사용한 12,090명을 대상으로 한 연구에서도, 심근경색증 등의 위험도 상승은 관찰되지 않았다³³. 일부 약간의 베타1 항진효과로 심장 부정맥 등의 원인이 될 수는 있다.

3) 장시간 작용 베타항진제(Long-acting beta agonists, LABA)

심혈관질환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 최근 연구에 의하면, 살메테롤 50 μ g 또는 100 μ g 2차례 흡입시 용량과 상관없이 모두 비교적 안전하게 -심장박동수 증가, 조기 수축, 심근허혈증 소견 없이 사용할 수 있다고 보고하였다^{34,35}. TORCH 연구에서도, 살메테롤 단독군이나 살메테롤+플루티카손 병합제 사용군 모두에서 심장관련 부작용 증가는 없었다³⁶. 일부 과거연구에서 베타2항진제가 좌심실 기능장애 부작용을 초래할 수 있다는 보고가 있었다³⁷. 좌심실 기능장애를 가진 1,529명을 분석한 결과, 흡입용 베타항진제 사용량에 따라서 심부전증으로 인한 입원 위험도가 일부 상승하였다. 그러나 최근 1,294명의 심부전증 환자 분석연구에서는 베타2항진제 사용과 사망률과의 관련성은 발견되지 않았다³⁸. 베타2 항진제가 일부 비선택적 베타항진 작용으로 심장박동수와 심부정맥을 초래할 수 있을 것으로 추정할 수 있지만, 많은 연구에서 이러한 부작용 위험도는 상승하지 않는 것으로 보고되고 있다.

4) 복합제(기관지확장제 + 흡입스테로이드)

다음과 같은 연구에서 LABA/ICS 복합제의 심혈관질환에 대한 안정성이 보고되었다. 1) SUMMIT 연구에서 fluticasone furoate-vilanterol (100 mcg~25 mcg)를 각각의 단일 약제 및 위약군과 비교 시, 전체 사망률이나 심혈관계 부작용 위험도의 차이는 없었다³⁹. 2) 메타분석(10 studies, 10,680 participants)에서도, 복합제제와 단일제제와 비교 시 사망률의 차이는 보이지 않았다(OR 0.92, 95% CI 0.76~1.11)⁴⁰. 723명 만성폐쇄성폐질환자를 대상으로 한 무작위 연구에서도 복합제제와 단일제제와의 심전도 이상 정도의 차이는 관찰되지 않았다. ORCH 연구에서도 복합제제의 심혈관 부작용은 위약군과 비교 시 증가하지 않았다^{36,41}.

5) Roflumilast

심혈관계 질환 관련 사망률이나 심근경색증의 위험은 증가시키지 않았다⁴². 일부 심방세동의 빈도는 올릴 수 있음을 보고가 있지만⁴³, LABA 제제와 함께 사용하더라도 추가적인 심혈관계 부작용을 초래하지는 않는 것으로 주로 보고된다⁴⁴.

6) Theophylline

일반적으로 치료농도 범위가 좁고, 빈맥증과 부정맥이 농도 의존성으로 발생할 수 있으므로 사용을 가능한 피하거나 자제할 필요가 있다^{45,46}.

5. COPD를 가지고 있는 심혈관질환자의 약물치료

COPD가 없는 환자의 치료와 다르지 않고 일반적인 치료지침에 따라서 치료가 권고되고 있다. 다만, 비선택적 베타 차단제 사용은 기관지 수축을 초래할 가능성이 있으므로, 가능한 베타차단제 사용은 베타1선택적 차단제 (atenolol or metoprolol etc.) 사용을 하는 것이 좋겠다⁴⁷. 베타차단제 사용 시에는 COPD 환자의 새로운 증상(호흡곤란, 기침, 운동능력 저하 등)이나 베타2흡입제 사용량 증가 여부 등을 관찰할 필요가 있다.

1) 베타차단제(Beta-blockers)

일반적으로 베타차단제는 COPD를 가지고 있는 심혈관계질환자들의 사망률과 COPD 악화 위험도를 낮출 수 있다고 보고되고 있다^{48,49}. 심혈관계 선택적 베타차단제는 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

2) 스타틴(Statins) 계열 약물

심혈관계 질환을 가진자들은 거의 모든 환자에서 스타틴제제를 사용하고 있다. 스타틴 제제는 COPD 악화를 줄일 수 있는 추가적인 효과가 있을 수 있다. 그러나 COPD 악화를 줄일 수 있는 것에 대한 연구결과는 아직 상반된

결과를 보이는 경우도 있어서 여기에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다^{50,51}.

6. 요약

COPD와 심혈관계질환은 흡연이라는 공통된 위험인자로, 비교적 흔하게 두 질환이 동반되어 나타나고, COPD환자의 주요 사망원인 및 예후의 중요한 인자로서 허혈성 심질환, 심부전증, 심부정맥, 폐혈관질환, 말초동맥질환 등의 심혈관계질환이 작용하므로 이에 대한 평가와 검사가 중요하다. 심혈관계질환 동반자의 치료는 COPD가 없는 환자의 치료와 크게 다르지 않고 일반적인 치료지침에 따라서 치료가 권고되고 있다. 다만, 심혈관계질환 치료제로 사용되는 일부 약제, 비선택적 베타 차단제 사용은 기관지 수축을 초래할 가능성이 있으므로 가능한 베타차단제 사용은 베타1 선택적 차단제 사용을 하는 것이 좋겠다. COPD 치료약제로 사용되어지는 약제도 대부분 심혈관계질환자에서도 안전하게 사용할 수 있으나 일부 단시간 작용 기관지확장제, 테오필린 제제 등은 빈맥증과 같은 심혈관계 부작용 위험도를 일부 높일 수 있으므로 주의가 필요하겠다.

References

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:557-82.
2. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
3. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
4. Enriquez JR, de Lemos JA, Parikh SV, Peng SA, Spertus JA, Holper EM, et al. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:43-9.
5. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S, et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med* 2012;125:1228.e13-1228.e22.
6. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:631-9.
7. Høise AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Søyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011;66:775-81.
8. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137:1091-7.
9. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62:411-5.
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
11. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, Ben-Dor I, Maluenda G, Collins SD, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:305-9.
12. Konecny T, Somers K, Orban M, Koshino Y, Lennon RJ, Scanlon PD, et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010;138:621-7.
13. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest* 2011;140:604-10.
14. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1091-9.

15. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, Becquemin MH, Beigelman C, Isnard R, et al. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care* 2006;10:R82.
16. Pratter MR, Abouzgheib W, Akers S, Kass J, Bartter T. An algorithmic approach to chronic dyspnea. *Respir Med* 2011;105:1014-21.
17. Oelsner EC, Lima JA, Kawut SM, Burkart KM, Enright PL, Ahmed FS, et al. Noninvasive tests for the diagnostic evaluation of dyspnea among outpatients: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis lung study. *Am J Med* 2015;128:171-80.e5.
18. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Leitch A, Reid P, Carruthers R, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012;39:1097-103.
19. Søyseth V, Bhatnagar R, Holmedahl NH, Neukamm A, Høiseth AD, Hagve TA, et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart* 2013;99:122-6.
20. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
21. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Nciri N, Sellami N, Addad F, Hamda KB, et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:990-6.
22. Reid WD, Yamabayashi C, Goodridge D, Chung F, Hunt MA, Marciniuk DD, et al. Exercise prescription for hospitalized people with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a synthesis of systematic reviews. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:297-320.
23. Entwistle MD, Sommerville D, Tandon AP, Jones JG. Effect of hypoxaemia on the resting electrocardiogram (ECG) in patients with cardiac ischaemia. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:460-4.
24. Gill NP, Wright B, Reilly CS. Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period. *Br J Anaesth* 1992;68:471-3.
25. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988;94:44-8.
26. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
27. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1:681-6.
28. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998;113(4 Suppl):256S-62S.
29. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
30. Kanner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD009285.
31. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d3215.
32. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, Devins T, Disse B, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013;369:1491-501.
33. Suissa S, Assimes T, Ernst P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-6.
34. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123:1817-24.
35. Tranfa CM, Pelaia G, Grembiale RD, Naty S, Durante S, Borrello G. Short-term cardiovascular effects of salmeterol. *Chest* 1998;113:1272-6.
36. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-25.
37. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*

- 2003;123:1964-9.
38. Bermingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, Miwa S, Samsudin S, McDonald K, et al. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:885-91.
 39. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1817-26.
 40. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD006829.
 41. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124:834-43.
 42. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbröker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013;144:758-65.
 43. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7:13-24.
 44. de Mey C, Nassr N, Lahu G. No relevant cardiac, pharmacokinetic or safety interactions between roflumilast and inhaled formoterol in healthy subjects: an open-label, randomised, actively controlled study. *BMC Clin Pharmacol* 2011;11:7.
 45. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991;99:1415-20.
 46. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1598-602.
 47. Foresi A, Caviglioli G, Signorelli G, Pozzoni MB, Olivieri D. Is the use of beta-blockers in COPD still an unresolved dilemma? *Respiration* 2010;80:177-87.
 48. Puente-Maestu L, Calle M, Ortega-González A, Fuster A, González C, Márquez-Martín E, et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir Med* 2014;108:737-44.
 49. Rutten FH, Zuihoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
 50. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014;370:2201-10.
 51. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015;70:33-40.