

# Systémové projevy a komorbidity u chronické obstrukční plicní nemoci – nové možnosti léčby

doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.

Oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí, NsP Mělník

Pohled na CHOPN se změnil. Na CHOPN je nyní nahlíženo jako na komplexní onemocnění zahrnující nejen bronchiální obstrukci. CHOPN je provázena systémovým zánětem. Zánět vede k systémovým projevům, jako je plicní hypertenze a cor pulmonale. CHOPN je též provázena řadou komorbidit, jako je kachexie, svalová slabost, kardiovaskulární onemocnění, plicní hypertenze, anémie, osteoporóza, deprese, diabetes mellitus, metabolický syndrom a syndrom spánkové apnoe. Nemocní s CHOPN mají i vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu. Komorbidit je třeba brát v úvahu při rozhodování o léčbě. Je nutno zmírnit bronchiální obstrukci, potlačit plicní zánět, při kterém se uvolňují zánětlivé mediátory do oběhu, které tak přispívají ke vzniku komorbidit. Paleta léčiv určených pro léčbu nemocných s CHOPN se nyní rozšířila o indacaterol a roflumilast.

**Klíčová slova:** CHOPN, zánět, komorbidit, léčba.

## Systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): new treatment options

The view of COPD has changed. COPD is currently seen as a complex disease involving not only bronchial obstruction. COPD is accompanied by systemic inflammation. The inflammation results in the development of comorbidities such as cachexia, muscular weakness, cardiovascular disease, pulmonary hypertension, anaemia, systemic hypertension, osteoporosis, depression, diabetes mellitus, or sleep apnoea syndrome. Patients with COPD have a higher risk of developing bronchogenic carcinoma. Comorbidities must be taken into account when making treatment decisions. It is necessary to relieve bronchial obstruction and suppress lung inflammation in which inflammatory mediators are released into the circulation that contribute to the development of comorbidities. Indacaterol and roflumilast have recently been added to the range of drugs intended for the treatment of patients with COPD.

**Key words:** COPD, inflammation, comorbidities, treatment.

Med. praxi 2012; 9(6–7): 278–280

CHOPN je léčitelné onemocnění, kterému lze předcházet. CHOPN má významné mimoplicní účinky, které mohou přispívat k celkové závažnosti onemocnění u jednotlivých nemocných. Její plicní složka je charakterizována omezeným průtokem vzduchu v průduškách (neboli bronchiální obstrukcí), která není úplně reverzibilní. Bronchiální obstrukce obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí plic na škodlivé částice a plyny (22).

Hlavním rizikovým faktorem pro vznik CHOPN je kouření cigaret (22). Kromě ireverzibilní obstrukční ventilační poruchy je dominantním znakem u CHOPN zánět. Jedná se o specifický typ zánětu, na kterém se zúčastní hlavně neutrofily, makrofágy a lymfocyty (tabulka 1). Tyto buňky uvolňují zánětlivé mediátory. Vzájemně na sebe působí se strukturálními buňkami dýchacích cest a plicního parenchymu.

Na zánětu u nemocných s CHOPN se podílí i hypoxie tkání. Bylo prokázáno, že u nemocných s CHOPN je zvýšená koncentrace tumor necrosis faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), která koreluje s tíží hypoxemie (27). Tyto nálezy ukazují, že hypoxemie aktivuje systém TNF- $\alpha$ . To vysvětluje zvýšené přežití nemocných s CHOPN na dlouhodobé domácí oxygenoterapii. Příčinou je zřejmě ovlivnění sys-

témového zánětu. Při léčbě je třeba pamatovat, že CHOPN je i systémovým zánětem a léčbu je třeba zaměřit nejen na léčbu obstrukce, ale i systémového zánětu.

Systémové účinky CHOPN se projevují jako kachexie, svalová slabost, kardiovaskulární onemocnění, plicní hypertenze, anémie, osteoporóza, deprese, diabetes mellitus, metabolický syndrom a syndrom spánkové apnoe. Nemocní s CHOPN mají i vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu (22).

## Svalová slabost

Slabost kosterní svaloviny je jedním z nejčastějších systémových účinků CHOPN. Je často doprovázen ztrátou tukoprosté hmoty (FFM –fat

free-mass) (2). Svalová slabost často předchází kachektizaci. Obrát svalové hmoty je dynamický proces syntézy proteinů a jejich odbourávání. Kromě CHOPN i jiná akutní i chronická onemocnění vedou ke ztrátě svalové hmoty.

U CHOPN dochází k pomalé atrofii kosterních svalů. Ztráta svalové hmotnosti je signifikantním faktorem zvyšujícím riziko úmrtí nezávislým na plicních funkcích, kouření nebo body mass indexu (BMI) (20). Dysfunkce kosterní svaloviny je způsobena jak sníženou aktivitou nemocných, tak chronickým zánětem. Nemocní s CHOPN mají sníženou pohybovou aktivitu, která se ještě více snižuje při exacerbacích. Aktivace nukleárního faktoru (NF- $\kappa$ B) v kosterní svalovině může vést k jejich atrofii (1). Kromě zánětu má

**Tabulka 1.** Zánětlivé buňky u CHOPN

- **Neutrofily:** Ve sputu zdravých kuřáků. Ještě více u CHOPN, mají vztah k tíži onemocnění. Malé množství neutrofilů bývá pozorováno v tkáni. Mohou být důležité pro hypersekreci hlenu a uvolňování proteáz.
- **Makrofágy:** Značný počet je v lumen dýchacích cest, plicním parenchymu a broncholavážní tekutině. Vznikají z krevních monocytů, z kterých se diferencují v plicní tkáni. Tvoří u nemocných s CHOPN zvýšená množství zánětlivých mediátorů a proteáz jako odpověď na cigaretový kouř. Mohou vykazovat defektní fagocytózu.
- **T lymfocyty:** Jak CD4+, tak CD8+ buňky jsou zvýšené ve stěně dýchacích cest a v plicním parenchymu poměru CD8+: CD4+. CD8+ T buněk (Tc1) a Th1 buněk, které produkují interferon gama a exprimují chemokinový receptor CXCR39. CD8+ mohou být cytotoxické pro alveolární buňky a tak přispívat k jejich destrukci.
- **B lymfocyty:** V periferních dýchacích cestách a v lymfoidních foliklech, možná jako odpověď na chronickou kolonizaci a infekci dýchacích cest.
- **Eozinofily:** Eozinofilních proteinů ve sputu a eozinofilů v bronchiální stěně při exacerbacích.
- **Epiteliální buňky:** Mohou být aktivovány cigaretovým kouřem k produkci zánětlivých mediátorů.

na vývoj a progresi dysfunkce kosterních svalů vliv i zvýšený oxidativní stres, nebo snížená antioxydační kapacita.

Pro léčbu se doporučuje plicní rehabilitace, která zlepšuje svalovou výkonnost a zvyšuje obsah oxidativních enzymů ve svalových vláknech.

### Kardiovaskulární onemocnění

Další komorbiditou provázející CHOPN jsou kardiovaskulární onemocnění. Srdce a plíce tvoří jeden celek. Proto porucha funkce jednoho z nich ovlivní funkci druhého. Společným rizikovým faktorem pro vznik CHOPN i pro vznik aterosklerózy koronárních tepen je kouření cigaret. Poškození srdce vzniká i následkem plicní hypertenze.

Nemocní s CHOPN mají vyšší riziko úmrtí na infarkt myokardu. Toto riziko je nezávislé na věku, pohlaví a kouření cigaret. Dokonce nemocní s lehkým stadiem CHOPN mají větší pravděpodobnost, že zemřou na kardiovaskulární onemocnění než na respirační insuficienci (8).

Zvýšené riziko aterosklerózy u nemocných s CHOPN lze vysvětlit chronickým systémovým zánětem. Bylo prokázáno, že v aterosklerotických plátech je zvýšené množství makrofágů a interferon  $\gamma$  produkujících Th1 lymfocytů stejně jako v plicích nemocných s CHOPN (29).

### Plicní hypertenze (PH)

U nemocných s lehkým nebo středním stadiem vzniká PH pouze při zátěži. Nicméně u 1–3 % nemocných v tomto stadiu vznikne těžká PH, která se podobá primární plicní hypertenzi. Asi 50 % nemocných, kteří prodělali volumredukční operaci nebo transplantaci plic pro těžkou CHOPN má střední nebo těžkou PH. U nemocných zemřelých v konečném stadiu CHOPN s plicní hypertenzí nebo cor pulmonale pitva ukázala depozici svalových vláken, fibrózu a zmnožení elastických vláken v intimě plicních arterií, která způsobuje její hypertrofii (3).

Hypoxická vazokonstrikce, která přispívá k udržení poměru ventilace-perfuze, je větší u méně pokročilé CHOPN, ale je méně významná v pokročilých stadiích. Dysfunkce endotelu, která se projeví změnami v expresi a tvorbě vazomotorických mediátorů, které regulují proliferaci buněk, se objevuje již v lehkém stadiu CHOPN. Na vzniku PH u CHOPN se podílí i kouření cigaret. Produkty cigaretového kouře poškozuji endotel, což snižuje aktivitu syntetázy oxidu dusnatého a prostacyklinů v endotelu (13). Když nemoc progresuje, přetrvávající hypoxemie a zánět mohou být příčinou další přestavby cévní stěny.

K léčbě PH u CHOPN se nedoporučuje podávání selektivních vazodilatačních léků, protože vyvolání lehkého snížení plicního arteriálního tlaku je obvykle spojeno se zhoršením výměny arteriálních plynů. Nejúčinnější léčbou u nemocných s CHOPN a hypoxemií je dlouhodobá domácí oxygenoterapie, která zpomalí rozvoj PH (5).

### Cor pulmonale

Většina nemocných s lehkým stadiem CHOPN má v klidu normální funkci pravého srdce. U některých se s progresí nemoci rozvine porucha funkce pravého srdce. Studie prokázala, že vznik cor pulmonale není závislý na tíži plicní hypertenze. Spíše závisí na fenotypu nemocného.

### Normocytární anémie

V rozporu se vžitými představami je u nemocných s CHOPN vysoká prevalence anémie (15–30 %) zejména u nemocných v těžkém stadiu, zatímco polycytemie je velmi vzácná (6 %) (9).

Anémie vede ke zvýšení dušnosti a snížení výkonnosti, což přispívá ke zhoršení kvality života nemocných (9). Podobně jako u jiných zánětlivých onemocnění je anémie normochromní normocytární. Příčinou anémie je rezistence na působení erythropoetinu, jehož koncentrace bývá zvýšená.

Léčba erythropoetinem je kvůli rezistenci neúčinná. Je možné podat anémickým nemocným transfuzi. Substituce železa se nedoporučuje, protože železo nemůže být využito a naopak se může zvýšit oxidační stres.

### Osteoporóza

Řada studií prokázala velkou prevalenci osteoporózy u nemocných s CHOPN dokonce u lehkých stadií nemoci (17). U nemocných s těžkým stadiem CHOPN je prevalence osteoporózy 75 % a koreluje s poklesem tukuprosté tělesné hmoty. Nemocní s CHOPN mají řadu rizikových faktorů pro vznik osteoporózy včetně pokročilého věku, horší pohyblivosti, špatné výživy, nízkého BMI a léčbou vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (IKS).

Na vzniku osteoporózy u nemocných s CHOPN se podílí systémový zánět. Mediátory zánětu jako je TNF- $\alpha$ , interleukiny IL-1 $\beta$  a IL-6 stimuluji osteoklasty, které rezorbují kostní hmotu.

Denzitometrie by měla být prováděna u všech nemocných s CHOPN ve stadiu III a IV. Nemocní s CHOPN by měli být léčeni bifosfonáty, jak se uvádí v současných doporučeních (11).

### Deprese

Kvůli fyzickému omezení jsou nemocní s CHOPN často izolováni a nemohou se zúčastnit řady společenských aktivit. Proto je úzkostlivost

a deprese u nemocných s CHOPN častější než u jiných chronických onemocnění. Příznaky úzkostlivosti a deprese se mohou zaměnit s příznaky CHOPN, a proto jsou tyto psychické problémy často přehlédnuty. Symptomy deprese se vyskytují u 10–80 % všech nemocných s CHOPN (15).

Mechanismus způsobující depresi u nemocných s CHOPN je nejasný. Je zřejmě multifaktoriální. Deprese může předcházet vzniku CHOPN. Mohou existovat společné genetické faktory, neboť nemocní s depresí častěji kouří. Se zhoršováním klinického stavu dochází ke vzniku reaktivní deprese. Na vzniku deprese má podíl i stárnutí a hypoxemie mozku. Rovněž systémový zánět může vést k depresi. Neléčená deprese prodlužuje délku hospitalizací. Vede ke zhoršování kvality života a předčasnému úmrtí (15). Účinek antidepresiv je sporný. Plicní rehabilitace zmírňuje depresi a úzkostlivost. Nejúčinnější je zřejmě psychoterapie prováděna spolu s rehabilitací.

### Bronchogenní karcinom

Nemocní s CHOPN mají 3–4krát větší pravděpodobnost vzniku bronchogenního karcinomu než kuřáci s normálními plicními funkcemi (28). Bronchogenní karcinom je častou příčinou úmrtí, zejména u nemocných v těžkém stadiu CHOPN. Ženy mají větší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než muži, což je zřejmě způsobeno odlišným metabolismem karcinogenů obsažených v cigaretovém kouři (6).

Zvýšená prevalence bronchogenního karcinomu u nemocných s CHOPN je zřejmě způsobena zánětem a oxidačním stresem. Na vzniku bronchogenního karcinomu se zřejmě podílí i aktivace NF- $\kappa$ B. Prozánětlivé cytokiny mohou rovněž zvýšit angiogenezi, což urychlí růst nádorových buněk a jejich metastazování.

### Diabetes mellitus (DM)

Studie v populaci prokázaly zvýšené riziko vzniku DM u nemocných s CHOPN, a to dokonce nemocných v lehkém stadiu (19). Příčina není jasná. Je nepravděpodobné, že by příčinou mohly být vysoké dávky IKS, protože i nemocní s CHOPN v lehkém stadiu, kteří nikdy IKS nebyli léčeni, mají zvýšené riziko vzniku DM. Naopak nemocní s astmatem, léčeni IKS, nemají vyšší riziko vzniku DM. Možným vysvětlením je rozdílný typ zánětu u astmatu a CHOPN. Prozánětlivé cytokiny, jako je TNF- $\alpha$  a IL-6, způsobují inzulinovou rezistenci tím, že blokují inzulinové receptory a zvyšují tak riziko onemocnění DM 2 typu. Zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu, TNF- $\alpha$  a IL-6 jsou u metabolického syndromu, který zahrnuje rezistenci na inzulin a kardiovas-

kulární onemocnění. Metabolický syndrom je mnohem častější u nemocných s CHOPN (23).

### Syndrom spánkové apnoe (OSA)

Epidemiologické studie prokázaly, že asi 20 % nemocných s OSA má též CHOPN a 10 % nemocných s CHOPN má i OSA bez ohledu na tíži nemoci (12). Nemocní s OSA mají chronický zánět v horních cestách dýchacích provázený systémovým zánětem a zvýšeným oxidačním stresem.

### Význam komorbidit pro terapii

Komorbidity je třeba brát v úvahu při rozhodování o léčbě. Je nutno zmírnit bronchiální obstrukci, potlačit plicní zánět, při kterém se uvolňují zánětlivé mediátory do oběhu, které pak přispívají ke vzniku komorbidit. Dalším cílem je léčba systémových onemocnění. Současná terapie je uvedena v tabulce 2.

### Léčba CHOPN

#### Inhalační kortikosteroidy (IKS)

IKS nezmiří zánět u nemocných s CHOPN, což je způsobeno rezistencí způsobenou redukcí exprese histon deacetylázy 2 (4). Nicméně IKS snižují markery systémového zánětu jako je C – reaktivní protein (24). Observační studie ukázaly, že IKS snižují u nemocných s CHOPN mortalitu ze všech příčin včetně mortality na kardiovaskulární nemoci (25).

Proto se IKS doporučují u nemocných s post-bronchodilatační hodnotou usilovně vydechnutého vzduchu za 1 sekundu (FEV1) < 50 % náležitých hodnot a s anamnézou opakovaných exacerbací CHOPN (2 za 1 rok nebo 3 za 3 roky).

#### Dlouhodobě působící beta2 mimetika (LABA)

LABA působí bronchodilataci, ale není jasné, zda jsou schopny ovlivnit systémový zánět. Bylo prokázáno, že salmeterol v kombinaci s flutikazonem zmírňuje zánět, zatímco samotný flutikazon je neúčinný (6). Beta2 mimetika zvyšují svalovou hmotnost i sílu a brání svalové únavě.

LABA – jsou lékem volby od stadia II CHOPN.

Novou skupinou jsou beta2 mimetika působící 24 hodin (ULABA), jejímž představitelem je indakaterol maleát. Je určen k udržovací bronchodilatační léčbě obstrukce dýchacích cest u dospělých nemocných s CHOPN. Jeho podávání je omezeno na nemocné s diagnózou CHOPN od středně těžkého stadia, kteří dodržují zákaz kouření. Jeho podávání není v České republice (ČR) hrazeno při podávání spolu s dlouhodobě působícím anticholinergikem-tiotropiem. Studie,

**Tabulka 2.** Léčba podle mezinárodních doporučení (13)

| Typ | 1. volba             | 1. alternativa                                                                                               | Další alternativa                                        |
|-----|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| A   | SABA nebo SAMA p.p.  | LABA nebo LAMA nebo SABA + SAMA                                                                              | teofyliny                                                |
| B   | LAMA nebo LABA       | LAMA + LABA                                                                                                  | Teofylin<br>SABA a/nebo SAMA                             |
| C   | IKS + LABA nebo LAMA | LAMA + LABA                                                                                                  | Teofylin<br>SABA + SAMA<br>zvážit podání PDE4 inhibitoru |
| D   | IKS + LABA nebo LAMA | IKS + LAMA + LABA nebo IKS + LABA + PD4 inhibitor nebo LABA + PD4 inhibitor nebo IKS + LABA nebo LAMA + LABA | Teofylin<br>SABA a/nebo SAMA<br>carbocystein             |

*Použité zkratky:* SABA – krátkodobě působící beta2 mimetika; LABA – dlouhodobě působící beta2 mimetika; SAMA – krátkodobě působící anticholinergika; LAMA – dlouhodobě působící anticholinergika; IKS – inhalační kortikosteroidy, PDE4 – inhibitor fosfodiesterázy 4

kteří by se zabývaly jeho působením na systémové projevy CHOPN nejsou k dispozici.

#### Anticholinergika

Acetylcholin je uvolňován i z jiných než nervových buněk jako jsou epitelie a makrofágy. Acetylcholin může aktivovat muskarinové receptory na buňkách zánětu nebo na strukturálních buňkách včetně neutrofilů, makrofágů, T lymfocytů a epitelálních buněk. Proto by anticholinergika mohla mít protizánětlivé účinky, což by vysvětlilo, jakým způsobem snižuje tiotropium počet exacerbací. Anticholinergika (i další bronchodilatační léky) mohou zmírnit mechanické síly působících na plíci způsobené kolapsibilitou bronchů a tak se může snížit množství mediátorů uvolňovaných jako odpověď na mechanické napětí epitelálních buněk (21). Tím se může zmírnit systémový zánět.

#### Teofylin

Bylo prokázáno, že i nízké dávky perorálního teofylinu zmírňují neutrofilní zánět v plicích (10). Teofylin rovněž obnovuje působení kortikosteroidů u CHOPN.

#### Roflumilast

Významné protizánětlivé účinky má roflumilast. Je to nový lék, který působí jako dlouhodobě působící selektivní inhibitor enzymu fosfodiesterázy 4 (PDE4).

Roflumilast moduluje in vitro i in vivo aktivitu různých buněk zánětu. Je schopen utlumit tvorbu TNF- $\alpha$ , což je klíčový prozánětlivý cytokin. Tímto mechanismem dojde k potlačení řady aktivit neutrofilů jako je tvorba kyslíkových radikálů a adhezi k buňkám endotelu. Roflumilast též snižuje proliferaci a tvorbu cytokinů tvořených CD4+, což vede k inhibici nitro-buněčných signálních pochodů. Tento protizánětlivý účinek lze využít v léčbě chronických zánětlivých onemocnění. Podávání roflumilastu je v ČR povole-

no od III. stadia CHOPN, není povolena kombinace s kortikosteroidy KS samotnými nebo s fixní kombinací KS a beta2 mimetikum.

#### Statiny

Statiny snižují koncentraci cholesterolu, mají antioxidační, protizánětlivé a imunomodulační účinky. Statiny snižují expresi adhezivních molekul, které se podílejí na přechodu zánětlivých buněk (neutrofilů, monocytů, leukocytů) z oběhu do plicní tkáně. Statiny rovněž snižují expresi chemokinů a matrix metaloproteináz (16). Statiny rovněž stimulují vychytávání apoptotických neutrofilů alveolárními makrofágy. Všechny tyto studie ukazují, že statiny mohou být přínosem v léčbě CHOPN a mohou přispět i ke snížení počtu exacerbací (18, 25).

Statiny mají mnohostranné účinky, takže mohou působit pozitivně nejen na kardiovaskulární aparát, ale také na další komorbidity spojené s CHOPN jako je diabetes mellitus a osteoporóza (25).

#### ACE inhibitory

Užívají se v léčbě hypertenze a kardiální insuficience. Bylo prokázáno, že podání ACE inhibitorů snižuje počet exacerbací i mortalitu nemocných s CHOPN (18). ACE inhibitory snižují plicní hypertenzi. Angiotenzin II působí prozánětlivě, proto snížení jeho koncentrace vede ke zmírnění zánětu u CHOPN.

*Převzato a upraveno z Interní Med.*  
2012; 14(3): 111–115

#### Literatura

- Musil J, Kos S, Vondra V, et al. Světová iniciativa o chronické obstrukční plicní nemoci: Světová strategie diagnostiky, léčby a prevence chronické obstrukční plicní nemoci. Vltavín, Praha 2007; 164.
- Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor ne-

- crosis factor  $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1179–1184.
3. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008; 5: 133–138.
4. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y. Midthigh muscle-cross sectional area is better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809–813.
5. Agustí A, Morla M, Sauleda J, et al. NF- $\kappa$ B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 2004; 59: 483–487.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
7. Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunol Rev* 2007; 219: 187–203.
8. Cote C, Zilberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923–929.
9. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 122–128.
10. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474–1482.
11. Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 667–677.
12. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, et al. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570–575.
13. Ben-Zaken CS, Pare PD, Man SF, et al. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 113–120.
14. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
15. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35–41.
16. Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* 1990; 168(Suppl): 751–761.
17. Barbera JA, Peinado VI, Santos S, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905.
18. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1995; 333: 214–221.
19. Barnes PJ. Reduced histone deacetylase in COPD: clinical implications. *Chest* 2006; 129: 151–155.
20. Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760–765.
21. Sin DD, Wu L, Anderson J, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* Thorax; 2005; 60: 992–997.
22. Bourbeau J, Christodoulopoulos M, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62: 938–943.
23. Milic-Emili J. Does mechanical injury of the peripheral airways play a role in the genesis of COPD smokers? *COPD* 2004; 1: 85–92.
24. Culpit SV, de Matos C, Russel RE, et al. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1371–1376.
25. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*; 2006; 729–734.
26. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2554–2560.
27. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2001 [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

---

**doc. MUDr. Jaromír Musil, Ph.D.**

*Oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí, NsP Mělník  
Pražská 528, 276 01 Mělník  
[jaromirmusil@seznam.cz](mailto:jaromirmusil@seznam.cz)*

---