

## IV

## COPD and Cardiovascular Disease

## 정지예

연세대학교 의과대학 세브란스병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular disease (CVD) frequently occur together and their coexistence is associated with worse outcomes than either condition alone. They share common risk factors, pathophysiological processes, signs and symptoms, and act synergistically as negative prognostic factors. Any bronchodilator is potentially pro-arrhythmic. Although some studies report an incidence of tachy-dysrhythmias in LAMA treated COPD patients, the several trials did not show an increased incidence of major cardiac events. The cardiovascular safety of LABA, LAMA, ICS/LABA, or LABA/LAMA therapy is well established. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin receptor blockers (ARBs), and beta-blockers (BB)s are the most commonly prescribed cardiovascular drugs in patients with CVD. Some CVD medications may have a beneficial impact on COPD outcomes, but there have been concerns about  $\beta$ -blocker use leading to bronchospasm in COPD. Off-loading of the CV system through reductions in lung hyperinflation, anti-inflammatory effects and the prevention of exacerbations may help to reduce the risk of CVD.

Key Words: Chronic obstructive pulmonary disease, Cardiovascular disease

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1931, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac

## 1. 서론

COPD와 심혈관계 질환의 동반은 삶의 질 저하, 호흡곤란, 운동능력 저하, 그리고 입원 빈도의 증가와 함께 높은 사망률을 보인다. COPD와 심혈관계 질환의 관련성을 뒷받침하는 메커니즘에는 여러 요소들이 있다. COPD 환자에서 급성 악화, 폐 과팽창, 저산소증, 폐동맥 고혈압, 동맥 경직, 전신 염증, 산화 스트레스, 운동능력 저하 등은 심혈관계 질환 발생의 위험 요소이고, 심혈관계 질환자에서도 역시 호흡곤란, 전신 염증, 그리고 운동능력 저하는 COPD 질환의 악화를 유발할 수 있는 요소이다. 또한 두 질환은 흡연과 같은 공동 위험 인자들이 있다. 저지는 COPD 급성 악화가 심혈관 질환에 미치는 영향을 살펴보고 COPD와 심혈관 질환 치료에 필요한 약제가 서로에게 어떤 영향을 주는지 살펴보고자 한다.

## 2. 본론

### 1) COPD 급성 악화가 심혈관계 질환에 미치는 영향

COPD 급성 악화를 최소화하는 노력은 COPD 치료의 기본 목표이다. COPD 급성 악화는 심혈관계 질환의

발병 및 악화로 사망으로까지 영향을 미친다. UPLIFT 연구에서 비호흡기 중증 이상 반응(심부전 혹은 심방세동 등의 부정맥)이 COPD 급성 악화 발생 30일 그리고 180일 전후에 심혈관 기저질환이 없는 COPD 환자들에서는 13~16배 그리고 6~7배로 높게 나타났다<sup>1</sup>. SUMMIT 사후 분석에서도 급성 악화 이후 한 달내 심혈관질환의 위험은 3.8배, 특히 입원을 요했던 급성 악화 이후에는 10배로 올라갔고, 이러한 유의한 위험은 급성 악화 발생 이후 1년째까지도 유의했다<sup>2</sup>. 대만 심평원 자료에서도 심혈관 질환 발병 전 1년 이내로 급성 악화를 경험한 COPD 환자의 사망률은 급성 악화를 경험하지 않았던 환자 대비 1.2~1.3배의 높은 사망 위험을 보였다<sup>3</sup>.

이처럼 COPD 급성 악화 이후에 심혈관 질환 발병 및 악화가 발생하는 이유는 COPD 급성 악화 이후에는 전신 염증 상태, 산화 스트레스, 그리고 혈전 생성 위험이 증가하고 혈관 내피 기능 저하가 발생하기 때문이다<sup>1,2</sup>.

## 2) COPD 호흡기 약물이 심혈관계 질환에 미치는 영향

(1) LABA: 베타 항진제는 교감 신경 자극을 통해 부정맥, 허혈성 심질환, 특히 이미 심부전이 있는 환자에서 심혈관 질환의 발생 및 악화를 증가시킬 수 있는 위험을 갖고 있다. 캐나다 의료 데이터에서도 COPD에서 LABA가 부정맥을 증가시킨다고 보고하였다<sup>4,5</sup>. 그러나 SUMMIT 등의 결과에 따르면 장기 사용의 부작용은 적을 것으로 예상된다<sup>3,6</sup>. 베타 항진제는 흡기 용량(inspiratory capacity)을 줄이고, 폐의 과팽창을 줄여서 호흡근관 완화, QT 역동학과 미세혈관을 통한 산소 전달을 향상시키고, 우심실의 탄성을 호전시킨다<sup>7,8</sup>.

(2) LAMA: 항-무스카리린 제제는 부교감 신경을 통한 심박수 조절을 억제함으로써 부정속맥(tachyarrhythmias)을 유발할 수 있다<sup>9</sup>. 그러나 폐의 과팽창을 줄여줌으로써 심혈관 질환 발생을 줄일 수 있는 장점도 있다. Tiotropium은 폐의 과팽창을 줄이고, 운동에 따른 심혈관계 반응(심박수와 혈압의 감소)과 혈관 강직을 호전시켰다<sup>10,11</sup>. 메타 분석에서 tiotropium이 심혈관 질환 발생, 위험, 그리고 사망을 증가시키지 않는다고 하였으나, tiotropium이 부정맥과 허혈성 심질환 발생의 위험 요소를 가지고 있을 수 있다는 보고도 있다<sup>9</sup>. 대만에서 발표했던 자료에 따르면 LAMA와 LABA가 치료 시작 후 30일 내에 중증의 심혈관계 질환 발생률을 1.5배 높이며, 이는 교감 신경의 과활성화 혹은 염증성 싸이토카인의 증가와 관련성이 있다고 하였다<sup>3</sup>. 그러나 장기 사용으로 이어질 경우에 그 위험성은 유의하지 않았고, RCT 연구에서는 tiotropium이 심혈관계 질환과 호흡기 사망률을 오히려 감소시키는 경향을 보여주었다<sup>12</sup>. 또한 tiotropium respimat 형태가 tiotropium handihaler와 비교 시 심혈관 질환 발생의 차이를 보이지 않았다(TIOSPIR)<sup>13</sup>.

(3) LABA/LAMA: LABA/LAMA 복합제의 심혈관 질환과의 관련성에 대한 연구는 직접적 근거가 충분하지는 않다. CLAIM 연구에서 LABA/LAMA 복합제인 indacaterol/glycopyrronium은 위약에 대비하여 폐 과팽창을 줄여 좌심실 그리고 우심실 확장 종기 용량, 심전도 상 QT와 FEV<sub>1</sub>를 향상시켰다<sup>14</sup>. 큰 규모의 RCT 연구 결과에 따르면 비록 심혈관계 질환에 미치는 영향을 평가하기 위해서 계획된 연구들은 아니지만 대부분에서 단독요법 대비 심혈관계 질환 관련 안전 문제를 보이지 않았다<sup>15,16</sup>. 그런데 실제 의료 현장을 보여주는 1차 진료 의료 데이터에서는 기존 LABA와 LAMA의 단독 치료에 추가적으로 지속형 기관지확장 흡입제(LABA 혹은 LAMA)를 추가했을 때 1년 동안 급성 심근경색, 뇌졸중, 혹은 부정맥이 증가하지 않았지만 심부전 발병은 증가되었다<sup>17</sup>.

(4) ICS+LABA: ICS가 어떤 메커니즘을 통해 전신 염증반응과 심장 보호를 하는지 명확히 알려져 있지 않다. 전신 스테로이드는 죽종형성(atherogenesis)을 촉진시키지만 혈관 폐쇄나 혈관 내부 손상 시에 회복시키는 역할을 한다. TORCH 연구의 사후 분석에서 중등증 COPD 환자 혹은 이미 심혈관 질환 치료를 받고 있는 환자에서 fluticasone propionate/salmeterol 복합제가 사망을 줄이는 결과를 보여주었다<sup>18</sup>. 그러나 심혈관 질환을 동반한 중등증 COPD 환자를 대상으로 fluticasone furoate/vilanterol 복합제가 단독 요법 혹은 위약군에 비해서 사망률을 비교한 SUMMIT 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다<sup>6</sup>.

(5) 기타 약제: COPD 환자에서 3제용법(ICS+LABA+LAMA) 제제에서도 급성 악화가 반복되는 경우에 roflumilast와 같은 PDE4-억제제를 권장하고 있다. PDE4-억제제가 COPD 급성 악화 위험을 줄일 수 있다면 심혈관 질환 발병 및 악화를 감소시킬 수 있는 긍정적 효과도 기대해 볼 수 있지만 아직은 이에 대한 근거 자료가 부족한 상태이다. 일부 연구에서는 PDE4-억제제 사용한 군에서 주요 심혈관 질환 발병률이 낮았다는 보고도 있지만 메타 분석에서는 차이를 보이지 않았다<sup>19,20</sup>.

Theophylline은 항염증 효과를 보이면서 정맥으로 투입 시에는 폐혈관 저항을 줄이고 심실 기능을 향상시키는 효과를 보이지만 고용량 theophylline은 심전도의 이상을 유발한다<sup>21</sup>. 따라서 COPD와 심혈관 질환을 동반하는 환자에서 theophylline은 조심스럽게 투약되어야 한다.

### 3) 심혈관계 약물이 COPD에 미치는 영향

(1) 베타차단제: 유럽심장학회에서는 심부전 환자에서 COPD 유무와 상관없이 베타차단제 사용을 권고하고 있고, COPD와 관상동맥질환이 동반되어 있는 환자에서는 조심스럽게 베타차단제를 사용하도록 권고하였다<sup>22</sup>. 기관지 평활근에는 아드레날린성 수용체가 있는데, 이는 주로 베타2 아형이 존재하며 이 수용체의 작용제는 평활근의 이완을 통해 기도 확장 효과를 나타낸다. 따라서 베타차단제를 사용하면 급성 기관지 연축 현상이 나타날 수 있어 COPD 환자에서의 사용이 조심스럽다. 실제로 propranolol과 같이 베타 수용체에 비선택적으로 작용하는 베타 차단제는 COPD 환자에서 베타2 작용제에 따른 기관지 확장을 억제시킨다. 따라서 COPD 환자에서 베타차단제는 안전성에 있어서 많은 논란이 있었다. 그런데 베타1의 선택적 차단제(예, atenolol, bisoprolol, 그리고 metoprolol)는 베타2 수용체 대비 베타1 수용체에 대한 친화도가 20배정도 더 강하여 기관지 수축을 덜 일으킬 수 있다. 임상 시험이나 메타 분석 결과에서도 베타1 선택적 차단제는 FEV<sub>1</sub>, 베타 작용제의 반응, 호흡기 증상 등에 영향을 주지 않는 것으로 보고되었다<sup>23</sup>. 심혈관계 질환으로 인해 베타 차단제를 사용하는 경우 메타 분석 결과 급성 악화의 위험을 줄이고 사망률도 줄였다<sup>24</sup>. 그러나 COPD 환자에서 심혈관 질환 치료 목적 없이 베타1의 선택적 차단제인 metoprolol의 사용은 입원이나 기계 환기가 필요로 할 정도의 중증 급성 악화를 유의하게 증가시켜 연구가 조기 종료되었기 때문에 심혈관 질환 치료 목적으로 사용하지 않는 한 베타 차단제는 베타1의 선택적이더라도 COPD의 급성 악화의 위험을 증가시킬 수 있다<sup>25</sup>.

(2) Angiotensin II receptor blocker (ARB): 레닌-안지오텐신-알데스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)이 COPD의 발병 과정에서 관여할 수 있는 과정은 염증 유도와 활성 산소 생성이 있다. 또한 폐섬유 발생과도 관련성이 알려져 있다<sup>26</sup>. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study (MESA)에서 45~84세 일반인들을 대상으로 살펴본 바 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) 혹은 angiotensin II receptor blocker (ARB)를 사용한 대상자들은 특히 고용량으로 사용했을 때 사용하지 않은 혹은 저용량으로 사용한 대상자들에 비해 폐기능 저하의 진행이 늦었다<sup>27</sup>. 그런데 ACEi의 주요 부작용 중 하나는 기침으로 COPD 환자에서 5~20%까지 보고되었다. 흔하지는 않지만, 특히 기도 질환 환자들에서 기침은 기류 제한을 악화시킬 수 있다. 그런데 ARBs에서는 이러한 부작용이 크게 우려되지 않는다. 실제로 관찰연구에서 ACEi 혹은 ARB를 사용하는 COPD 환자들에서 ACEi 사용자보다 ARB 사용자에서 중증 급성 악화, 폐렴 그리고 사망이 적게 발생하였다<sup>28</sup>.

(3) Statin: 많은 COPD 환자에서 심혈관 질환을 예방하기 위해서 statin을 복용한다. Statins은 고지혈증 치료를 목적으로 사용하지만 기도 질환과 심혈관 조직에서 항염증 효과를 보이기도 한다. Rotterdam 연구에서 statin을 장기간 사용한 COPD 환자는 한 번도 사용하지 않았던 환자들보다 낮은 사망률을 보였다. 이는 특히 hsCRP가 증가되어 있는 환자에서 유효했다<sup>29</sup>. 관찰 연구에서는 기류 제한의 유병률과의 관련성 그리고 FEV<sub>1</sub> 감소의 저하도 보고되었다<sup>30,31</sup>. 그러나 STATCOPD 연구(COPD 급성 악화를 예방하기 위한 위약 대비 simvastatin RCT

연구)에서 statin은 COPD 급성 악화를 예방하지 못했다. 또한 만성심부전과 COPD를 동반한 환자에서 위약 대비하여 statin은 전체 사망률, 심혈관 질환 사망률 및 입원률을 감소시키지 않았다<sup>32</sup>.

### 3. 결론

COPD와 심혈관 질환은 복잡한 병태 생리학적 메카니즘을 바탕으로 종종 동반되는 질환들로 각각의 단독 질환보다 훨씬 더 큰 부정적인 임상적 결과를 가져온다. 이러한 유기적 관계는 한 쪽 질환의 적절한 치료와 관리가 나머지 질환의 발병과 악화의 위험을 줄일 수 있다. COPD 환자에서 폐의 과팽창을 줄여주고, 염증 반응을 최소화하고, 급성 악화를 예방하며 심장의 부담을 감소시키게 된다. 현재 국내 및 국외 지침에서는 COPD 환자에서 심혈관 질환의 치료 및 관리에 대해서 매우 제한적으로만 제시되어 있다. 따라서 좀 더 광범위하고 구체적인 권장 지침을 마련하는 것이 시급하다.

### References

1. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Leimer I, Tashkin DP. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT® trial. *Lung* 2011;189:261-8.
2. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:51-7.
3. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of cardiovascular events in patients with COPD and preceding hospitalization for acute exacerbation. *Chest* 2020;158:973-85.
4. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012;142:298-304.
5. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012;142:305-11.
6. 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.
7. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1917-23.
8. Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, Chiappa GR, Siqueira AC, Bravo DM, et al. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O<sub>2</sub> delivery and utilisation during exercise in COPD. *Thorax* 2010;65:588-93.
9. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013;68:114-6.
10. Travers J, Laveneziana P, Webb KA, Kesten S, O'Donnell DE. Effect of tiotropium bromide on the cardiovascular response to exercise in COPD. *Respir Med* 2007;101:2017-24.
11. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest* 2014;146:1521-30.
12. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT Study Investigators. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:948-55.
13. 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.
14. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation

- with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:368-78.
15. Kardos P, Worsley S, Singh D, Román-Rodríguez M, Newby DE, Müllerová H. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2885-95.
  16. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:337-44.
  17. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. *Eur Respir J* 2017;49:1602245.
  18. 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.
  19. 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.
  20. Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:83-9.
  21. Eiriksson CE Jr, Writer SL, Vestal RE. Theophylline-induced alterations in cardiac electrophysiology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:322-6.
  22. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
  23. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
  24. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.
  25. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019;381:2304-14.
  26. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:487-98.
  27. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, Schwartz JE, Madrigano J, Austin JHM, et al. Angiotensin-converting inhibitors and angiotensin II receptor blockers and longitudinal change in percent emphysema on computed tomography. The multi-ethnic study of atherosclerosis lung study. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:649-58.
  28. Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, Chen L. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:867-74.
  29. Lahousse L, Loth DW, Joos GF, Hofman A, Leufkens HG, Brusselle GG, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:212-7.
  30. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742-7.
  31. Bando M, Miyazawa T, Shinohara H, Owada T, Terakado M, Sugiyama Y. An epidemiological study of the effects of statin use on airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012;17:493-8.
  32. Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, et al. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;44:16-23.