

Ю. М. Мостовой, Т. Д. Данілевич ЛЕГЕНЕВІ ПОБІЧНІ ДІЇ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ЛЕГОЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Ю. М. Мостовой, Т. Д. Данілевич

Резюме

Диагностика и лечение хронического обструктивного заболевания легких, бронхиальной астмы, пневмонии, идиопатического легочного фиброза является актуальной проблемой медицины и пульмонологии, которая обусловлена и тем, что эта патология довольно часто сочетается с распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности, с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, недостаточностью кровообращения.

Курация таких пациентов является сложной проблемой для практикующих врачей. В представленной статье на основании анализа литературы рассмотрены вопросы применения распространенных препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, статины, антиаритмические препараты и др. Особое внимание уделено характеристике легочных проявлений их побочных эффектов.

Ключевые слова: амиодарон, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины, легочные побочные действия.

Укр. пульмонолог. журнал. 2022;30(1):15–24.

Мостовой Юрий Михайлович
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Д. мед. н., професор
96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029
Tel. +38-067-252-23-28
yura.mostovoy@gmail.com

PULMONARY ADVERSE REACTIONS OF CARDIOVASCULAR DRUGS

Y. M. Mostovoy, T. D. Danilevych

Abstract

Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis is an actual problem in medicine and pulmonology. These diseases are quite often combined with common diseases of the cardiovascular system, in particular, coronary artery disease, hypertension, and heart failure.

The supervision of such patients is a difficult problem for the physicians. This review focuses on published data regarding the use of common drugs for the treatment of the cardiovascular diseases, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers, antiplatelet agents, statins, antiarrhythmic drugs, etc. Special emphasis has been made on pulmonary adverse reaction of these medications.

Key words: amiodarone, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, acetylsalicylic acid, statins, pulmonary adverse reactions.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(1):15–24.

Yurii M. Mostovoy
Vinnytsya national medical university
named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine
Chief of internal diseases propaedeutics chair
MD, PhD, Dr. Med. Sc., Professor
96, Khmelnytske highway, Vinnytsya, 21029, Ukraine.
Tel. +38-067-252-23-28.
yura.mostovoy@gmail.com

Вступ

Діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальної астми (БА), пневмонії, ідіопатичного легеневого фіброзу є актуальною проблемою медицини, і пульмонології, зокрема. Ці захворювання досить часто поєднуються із розповсюдженими захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема ішемічною хворобою серця (ІХС), гіпертонічною хворобою (ГХ), недостатністю кровообігу. За нашими та літературними даними, поєднання ХОЗЛ і ІХС складає 11,4–26,3 % [1, 2], БА та ІХС — 6–9,9 % [3, 4], ХОЗЛ та ГХ — 8,2–12,4 % [5], БА та ГХ — 25–36,7 % [4, 6], негоспітальної пневмонії та ІХС — 66,6 % [7], негоспітальної пневмонії та ГХ — 53,7 % [7], негоспітальної пневмонії та хронічної серцевої недостатності — 72,1 % [8], ідіопатичного легеневого фіброзу та ІХС — 15,2–46,1 % [9, 10].

Вирішення курації таких пацієнтів є складною проблемою для практикуючих лікарів. У цьому сенсі слід роз-

глянути застосування розповсюджених препаратів для лікування серцево-судинної системи, таких як інгібітори ангиотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангиотензину II (БРА), блокатори кальцевих каналів, антиагреганти, статины, антиаритмічні препарати, тощо. Тому, що поряд з позитивними ефектами, вони мають низку негативних властивостей. Даній проблематиці і присвячена дана стаття.

Інгібітори ангиотензин-перетворюючого ферменту

ІАПФ показані для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та діабетичної нефропатії як у молодих, так і у літніх пацієнтів. Доведено, що вони ефективно знижують артеріальний тиск, смертність при застійній серцевій недостатності та дисфункції лівого шлуночка після інфаркту міокарда. Крім того, вони сповільнюють прогресування діабетичної нефропатії, нейропатії та діють як антиоксиданти [11].

Незважаючи на те, що дані препарати добре переносяться, майже п'ята частина пацієнтів змушена припинити лікування через побічні ефекти, особливо кашель.

© Мостовой Ю. М., Данілевич Т. Д., 2022

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-1-15-24

Повідомлялося, що частота кашлю, пов'язаного з іАПФ, становить від 3,9 до 35 % у різних популяціях [12, 13]. Так, серед пацієнтів з країн Заходу поширеність кашлю становить 2,5–11 %, а частота припинення лікування — 4 % [12, 14]. У пацієнтів з Пакистану загальна частота сухого кашлю становила 7 %. У свою чергу, частота кашлю була 5,5 % при застосуванні периндоприлу, 7 % — раміприлу та 9 % — лізиноприлу, відповідно [15].

У одному з мета-аналізів 125 досліджень, що включали 198 130 пацієнтів, загальна частота кашлю для еналаприлу була 11,48 % (95 % ДІ: 9,54–13,41 %) [14]. Загальна частота відміни еналаприлу в результаті кашлю становила 2,57 % (95% ДІ: 2,40–2,74 %). Проте, поширеність кашлю у азіатських пацієнтів є більш ніж у 2,5 рази вищою, порівняно з пацієнтами європеоїдної раси, а частота абстиненції перевищує 30 % [16]. Відомо, що кашель переважно спостерігається у жінок, некурців та осіб старше 65 років [12, 17].

У свою чергу, патогенез кашлю, спричиненого іАПФ, залишається спірним. Основні механізми кашлю, спричиненого іАПФ, є багатофакторними. Можливими медіаторами, які відіграють роль у розвитку кашлю, є брадикінін і речовина Р, які руйнуються АПФ. Таким чином, брадикінін і речовина Р накопичуються у верхніх і нижніх дихальних шляхах за рахунок інгібування цього ферменту іАПФ [18]. Однак хоча це можливий механізм, питання про те, чому кашель не виникає у всіх пацієнтів, які приймають іАПФ залишається дискусійним. Наприклад, в інших дослідженнях було показано, що потенційною причиною виникнення кашлю є генетичні варіації. Так, в нещодавно опублікованому дослідженні була виявлена найпотужніша асоціація з геном rs62151109 білка CLASP1 [18]. У дослідженні GWAS (Genome-Wide Association Study) виявили, що відмінності в інtronі KCNP4 хромосоми 4 можуть модифікувати ризик кашлю, спричиненого іАПФ [19]. Дослідження генетичного поліморфізму у 450 китайських пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримували лікування еналаприлом, показало, що поліморфізм гена rs495828 асоціювався з кашлем, спричиненим еналаприлом [20]. Існують дані і про взаємозв'язок ацетилхоліну з ризиком виникнення кашлю на фоні прийому іАПФ. *In vitro* реєстрували скорочення гладкої мускулатури бронхів щурів внаслідок дії ацетилхоліну до та після впливу каптоприлу. Ацетилхолін викликав залежне від концентрації (5–500 мкМ) збільшення скорочень гладких м'язів бронхів, а попередня обробка каптоприлом значно посилювала ці скорочення. Дані результати свідчать про те, що каптоприл сенсibiliзує гладкі м'язи бронхів до ацетилхолін-індукованих скорочень. Ця сенсibiliзація може бути причиною сухого кашлю, пов'язаного з терапією каптоприлом [21].

Результати цих досліджень свідчать про те, що не може бути тільки одного механізму, який відповідає за кашель, спричинений прийомом іАПФ. Крім того, потрібно бути обережним в трактуванні даної скарги, оскільки кашель може бути симптомом серцевої недостатності, тому необхідний ретельний анамнез і фізикальне обстеження, щоб з'ясувати, чи дійсно кашель пов'язаний з терапією іАПФ.

Кашель, пов'язаний з іАПФ, зазвичай виникає в перші тижні лікування, але нерідко виникає і пізніше (кілька місяців лікування) [12]. Для того, щоб визначити, чи спричинений кашель прийомом саме іАПФ, рекомендується відміна препарату хоча б на 4 дні. У більшості випадків, кашель зникає протягом 1–2 тижнів. Заміна одного іАПФ на інший не рекомендована, адже це класово залежна побічна дія препаратів. У свою чергу, пацієнти, які отримують іАПФ для лікування артеріальної гіпертензії, можуть бути переведені на прийом БРА.

Крім того, у деяких невеликих дослідженнях проводилися пошуки механізмів зменшення/усунення кашлю на фоні прийому іАПФ. Так, в одному з досліджень, проведеного в Нідерландах, вивчався вплив протикашльової терапії на кашель, спричинений іАПФ, та прихильність таких пацієнтів до терапії. Серед 1898 включених осіб, 1269 з них отримували протикашльові препарати після початку терапії іАПФ. У свою чергу, серед пацієнтів, які отримували протикашльові засоби внаслідок початку прийому іАПФ, прихильність до цієї терапії була значно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували протикашльові засоби від кашлю, не пов'язаного з іАПФ (52,4 % проти 75,5 %, $p < 0,001$) та пацієнтів контрольної групи, які взагалі не отримували протикашльові засоби (52,4 % проти 75,2 %, $p < 0,001$) [22].

В іншому дослідженні було встановлено, що раміприл посилює кислотно-індукований кашель у морських свинок із підвищеним рівнем ВК та PGE2 у рідині бронхоальвеолярного лаважу. Такий кашель, викликаний раміприлом, зменшувався на фоні прийому антагоніста рецептора брадикініну B2 MEN16132 [23]. Схожі результати були отримані дослідниками Cinelli E. та співавт. (2015), які встановили, що кашель, викликаний лізиноприлом, був усунений антагоністами рецепторів брадикініну B2 і NK1 [24]. Попереднє лікування апротиніном (інгібітором синтезу кініну) або гепарином (інозитолтрифосфатом, інгібітором IP₃) блокувало спричинене каптоприлом збільшення скорочень гладких м'язів бронхів, викликаних ацетилхоліном. Крім того, індукована каптоприлом аугментація була відсутня в середовищі без кальцію [21].

Клінічні дослідження показали, що додавання блоаторів кальцієвих каналів до іАПФ зменшує кашльовий рефлекс за двома механізмами — по-перше, шляхом інгібування синтезу простагландинів, а по-друге, шляхом інгібування Ca²⁺-залежного вивільнення глутамату. Повідомлялося про меншу частоту кашлю при одночасному застосуванні блоаторів кальцієвих каналів або діуретиків до монотерапії іАПФ [25]. Відповідно до клінічних рекомендацій, заснованих на доказах, у пацієнтів, для яких припинення терапії іАПФ не є вибором, ліки, включаючи ті, що містять хромоглікат натрію, теофілін, суліндак, індометацин, амлодипін, ніфедропілін сульфат можна розглядати з метою пригнічення кашлю [26].

Принципи ведення хворих з іАПФ-індукованим кашлем представлені на рисунку.

Численні дослідження показали, що ренін-ангіотензин-альдостерон-система (РААС) впливає на розвиток раку [27]. РААС складається з різних рецепторів і ефекторів, таких як рецептори ангіотензину 1 і 2 типу, про-



Рис. Алгоритм ведення пацієнта з іАПФ-індукованим кашлем (Brian Pinto 2020)

реніновий рецептор і ангіотензин II, які пов'язані з ангіогенезом і проліферацією клітин. Кілька експериментальних моделей показали, що антагонізм РААС пригнічує ріст пухлини, ангіогенез і метастазування [28]. Оскільки ангіотензин II відіграє важливу роль у розвитку, прогресуванні та поширенні раку шляхом стимуляції проліферації клітин, ангіогенезу та запалення, модулятор РААС може мати захисну роль від раку [29]. Кілька ретроспективних досліджень продемонстрували, що пацієнти, які приймали іАПФ або БРА, мали знижений ризик певного типу раку у пацієнтів, які приймали модифікатор РААС [29, 30]. Проте, існують і докази можливого зв'язку між іАПФ та підвищеним ризиком раку легень.

АПФ є основною металопептидазою, що інактивує брадикінін у людей, а іАПФ індукує накопичення брадикініну в легенях і може стимулювати ріст раку легень [31]. Кілька когортних досліджень повідомили, що у пацієнтів, яким призначали іАПФ, була підвищена діагностика раку легень порівняно з тими, хто приймав БРА [32]. У кількох когортних дослідженнях повідомлялося, що пацієнти, яким призначали іАПФ, показали вищу захворюваність на рак легень, ніж пацієнти, яким призначали БРА [31, 32]. У ретроспективне обсерваційне когортне дослідження включено 207 794 пацієнтів з 7 лікарень Південної Кореї. Серед них 33 230 (16 %) особам були призначені іАПФ та 174 564 (84 %) — БРА. Після поправки на вік, стать та інші коефіцієнти встановлено, що не було різниці в частоті раку легень між двома групами (0,93; 95% ДІ 0,64–1,35) [33]. Як правило, іАПФ частіше призначають в Європі та Америці, а БРА віддають перевагу в азіатських країнах, щоб уникнути таких побічних ефектів іАПФ, як кашель та ангіоневротичний набряк. Отже, взаємозв'язок між іАПФ і раком легень може відрізнятись в різних популяціях.

І навпаки, мета-аналіз рандомізованих досліджень показав, що захворюваність на рак легень була подібною або вище у пацієнтів, яким призначали БРА, порівняно з контрольною групою [34]. Проте є і інша проблема у вивченні БРА та раку, яка полягає в тому, що деякі продукти сартанів, були забруднені N-нітродозиметиламином та N-нітродозидетиламином, які, ймовірно, є канцерогенними для людини [35]. Отже на сьогодні дані є досить суперечливими та необхідно більше досліджень, щоб оцінити реальний зв'язок між блокаторами РААС та раком легень.

Аміодарон

Аміодарон залишається найпотужнішим антиаритмічним препаратом і використовується для лікування шлуночкових та надшлуночкових порушень ритму. На жаль, це також потенційно найбільш токсичний антиаритмічний препарат. Поширені побічні ефекти аміодарону включають порушення функції щитовидної залози, відкладення в рогівці, які призводять до погіршення зору, проблеми з печінкою, синюшне забарвлення та фоточутливість шкіри, а також легенева токсичність. Аміодарон-індукована легенева токсичність є одним із найсерйозніших побічних ефектів його застосування. Захворюваність становить приблизно 5 % при щоденному застосуванні дози 400 мг або більше [36].

Аміодарон має тривалий період напіввиведення та високу спорідненість із тканинами легень. Він накопичується в пневмоцитах 2 типу [37]. Моно-н-дезетил-аміодарон, який є активним метаболітом аміодарону, проявляє цитотоксичну активність і накопичується в легенях навіть більше, ніж аміодарон [38]. Було припущено, що як пряме токсичне ураження клітин легень, так і непряма імунологічна реакція організму є механізмами ураження легень [37].

Легенева токсичність аміодарону зазвичай проявляється в перший рік застосування препарату та в більшості випадків проблема приймає одну з чотирьох форм. Найпоширенішими клінічними симптомами є задишка та сухий кашель, також можуть лихоманка, втрата ваги, кровохаркання та біль у грудній клітці, що посилюються при дихальних рухах [36].

Найнебезпечнішим типом легеневої токсичності аміодарону є раптове, небезпечне для життя, дифузне ураження легень, яке називається гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС). При ГРДС відбувається пошкодження мембран альвеол, вони наповнюються рідиною і значно погіршується здатність легень до газообміну. Люди, у яких розвивається ГРДС, відчувають раптову виражену задишку (ядуху), що часто зумовлює необхідність в кисневій підтримці за допомогою апаратів штучної вентиляції легень. Тому смертність таких пацієнтів, навіть при інтенсивній терапії, є досить висока, наближається до 50 %. ГРДС, пов'язаний з аміодароном, найчастіше спостерігається після великих хірургічних втручань, особливо в кардіохірургії, але його можна побачити в будь-який час і без будь-яких очевидних причин [39].

Найпоширенішою формою легеневої токсичності аміодарону є хронічна дифузна проблема легень, яка називається інтерстиціальним пневмонітом [40]. У цьому стані в альвеолах поступово накопичується рідина і різні запальні клітини, що порушує газообмін у легенях. Інтерстиціальний пневмоніт, зазвичай, має підступний поступовий початок з повільно прогресуючою задишкою, кашлем і швидкою стомлюваністю. Оскільки багато людей, які приймають аміодарон, мають в анамнезі проблеми з серцем, симптоми легко сприйняти за ознаки серцевої недостатності. З цієї причини дане ускладнення досить часто пропускають.

Набагато рідше зустрічаються «типові» пневмонії (так звана організуюча пневмонія), які також іноді спостерігаються при застосуванні аміодарону [39]. У цьому стані на рентгенограмі легень виявляється локалізована ділянка інфільтрації, практично ідентична тим, які спостерігаються при бактеріальній пневмонії. З цієї причини цю форму легеневої токсичності аміодарону легко сприйняти за бактеріальну пневмонію. Зазвичай лише тоді, коли перебіг пневмонії не вдалося покращити за допомогою антибіотиків, остаточно розглядають діагноз аміодаронової токсичності легень.

Рідко аміодарон може викликати появу поодиноких легневих утворень, які виявляють при рентгенографії органів грудної порожнини [39]. Утворення найчастіше вважається пухлиною або інфекцією, і лише після взяття біопсії остаточно визнається причина уражень легень, а саме токсична дія аміодарону [41].

Діагностика аміодарон-індукованої легеневої токсичності ускладнюється її неспецифічними симптомами, результатами візуалізації та лабораторних досліджень, тому вважається діагнозом виключення. Диференційну діагностику необхідно проводити з серцевою недостатністю, пневмонією, тромбоемболією легеневої артерії та онкологічними захворюваннями. На рентгенограмі грудної клітки можуть бути нерівномірні двосто-

ронні зміни по типу інтерстиціального інфільтрату. А тестування функції дихання показує рестриктивну картину зі зниженою загальною ємністю легень [36].

Через надзвичайно довгий період напіввиведення аміодарону може знадобитися багато тижнів після припинення лікування препаратом, поки стан легень не покращиться. Ризик небезпечних для життя ускладнень альвеоліту збільшується у пацієнтів із наявними захворюваннями легень, такими як хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [42]. Лікування ґрунтується на відміні препарату та призначенні глюкокортикостероїдів, яке слід продовжувати протягом кількох місяців, незважаючи на випадки початкового покращення стану пацієнта, оскільки тривалий період напіввиведення аміодарону може призвести до нового загострення симптомів. Профілактика та раннє виявлення цього потенційного ускладнення вимагає проведення рентгенограми грудної клітки на початку лікування та щорічно після цього [36]. Повідомляється, що смертність від легеневої токсичності, спричиненої аміодароном, становить близько 10 % [43].

Також в літературі є ряд експериментальних досліджень, присвячених пошукам інших механізмів профілактики токсичної дії аміодарону на легені, окрім прийому стероїдів. В одному з них вивчали роль вітаміну Е щодо зменшення легеневої токсичності, спричиненої аміодароном у дорослих щурів самців-альбіносів. У групі, яка отримувала терапію аміодароном, виявили виражені патологічні зміни в легенях: зміни легеневої архітектури, мононуклеарну клітинну інфільтрацію, наявність ділянок консолидації з альвеолярним колапсом, ділянки емфізематозних повітряних просторів, виражену дегенерацію пневмоцитів, збільшення відкладення колагенових волокон та помітне збільшення імуноекспресії iNOS. А у групі, яка ще додатково отримувала лікування вітаміном Е, було виявлено помітне покращення гістологічної та ультраструктурної архітектури легень. Дослідники зробили висновок, що вітамін Е зміг частково захистити легені від токсичних ефектів аміодарону [44].

Враховуючи ці дані, можна зробити висновок, що аміодарон є ефективним антиаритмічним препаратом. Але, враховуючи ряд побічних ефектів, він марно розглядається як препарат резерву, щоб додатково стримати широке та не завжди доцільне його використання. Крім того, коли є потреба в тривалому застосуванні аміодарону, слід підібрати мінімально ефективну дозу та ретельно моніторувати ймовірні побічні дії препарату.

Бета-блокатори

Бета-блокатори рекомендовані до застосування у схемах лікування пацієнтів із серцевою недостатністю, після інфаркту міокарда, стенокардії, гіпертонічною хворобою через доведену ефективність щодо зниження смертності [45, 46].

Проте частота призначення бета-блокаторів у пацієнтів з ХОЗЛ залишається нижчою, ніж у пацієнтів без супутнього ХОЗЛ. Історично застосування бета-блокаторів у пацієнтів з ХОЗЛ і супутніми серцево-судинними захворюваннями уникали через побоювання щодо

потенційних несприятливих наслідків для легень [47]. Однак таке занепокоєння призвело до неоптимальної терапії у пацієнтів із ХОЗЛ та серцево-судинними хворобами [48].

Відомо, що селективні β_1 -блокатори (наприклад, атенолол, бісопролол, метопролол, небіволол, есмолол) мають у 20 разів більшу спорідненість до β_1 -рецепторів, порівняно з β_2 -рецепторами. Таким чином, цей підклас засобів значно рідше спричиняє бронхоконстрикцію. Клінічні випробування та великі мета-аналізи показали, що одноразове та тривале застосування селективних β_1 -блокаторів не має значного впливу на об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), відповідь на β_2 -агоністи, респіраторні симптоми або загальний стан пацієнта, порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, що не приймали β_1 -блокаторів [49]. В одному японському дослідженні оцінювали зв'язок між тривалим прийомом бета-блокаторів (в середньому $(2,8 \pm 1,7)$ року) і щорічною зміною ОФВ₁. Було встановлено, що серед пацієнтів, які приймали бета-блокатори, була значно нижча форсована життєва ємність легень та ОФВ₁, а також більш висока стадія ХОЗЛ за класифікацією GOLD. Проте не було жодних відмінностей у річній зміні ОФВ₁ між пацієнтами, які застосовували бета-блокатори та групою контролю [50]. Також селективні β_1 -блокатори не підвищували ризик помірних або тяжких загострень у пацієнтів з бронхіальною астмою [51].

Вважається, що механізм бронхоконстрикції, викликаній бета-блокаторами, пов'язаний з ефектом антагонізму до β_2 -рецепторів, що розкриває переважаючий холінергічний тонус через мускаринові рецептори 3-го типу гладких м'язів, що призводить до звуження гладких м'язів дихальних шляхів [52].

У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 27 пацієнтів із серцевою недостатністю, які також мали супутнє ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня, після 4 місяців лікування спостерігалось значне зниження ОФВ₁ (на 190 мл) у групі бісопрололу, порівняно з плацебо, тоді як оборотність обструкції після прийому салбутамолу, симптоми та якість життя були незмінними [53]. При порівнянні бісопрололу та плацебо у пацієнтів із ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня було виявлено погіршення динамічної гіперінфляції, тоді як тривалість фізичного навантаження не змінювалася [54]. У дослідженні, в якому порівнювали 24 пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували бета-блокатори, з пацієнтами, які не приймали бета-блокатори, не було різниці в фізичній здатності або газообміні, незважаючи на нижчу частоту серцевих скорочень і кров'яний тиск. Ці результати свідчать про те, що бета-блокатори не впливають негативно на функціональні можливості у пацієнтів з ХОЗЛ [55].

Бета-блокаторами, які зараз рекомендовані для лікування серцевої недостатності, є β_1 -селективні бісопролол, небіволол, метопролол та неселективний карведилол. Як вже було показано при серцевій недостатності та астмі [56], важливо повільно титрувати дозу бета-блокаторів для покращення серцево-судинної та легеневої переносимості. Бісопролол має показання до застосування при серцевій недостатності та ішемічній хворобі серця і має коефіцієнт селективності бета-1/2-рецепто-

рів 14:1, що вище, ніж атенололу (5:1) або метопрололу (2:1) [57]. У перехресному дослідженні 51 пацієнта з ХОЗЛ і серцевою недостатністю, безпосередньо порівнюючи 6-тижневий прийом бісопрололу, метопрололу та карведилолу, ОФВ₁ був найнижчим при застосуванні карведилолу і найвищим при застосуванні бісопрололу та метопрололу [48]. У рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому порівнювали бісопролол (середня доза 6,4 мг) і карведилол (середня доза 47 мг) у пацієнтів із серцевою недостатністю та ХОЗЛ, ОФВ₁ значно покращився на 137 мл у групі бісопрололу, але не в групі карведилолу (покращення на 30 мм) [58].

У аналізі даних 2670 пацієнтів у госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю (дослідження OPTIMIZE-HF) не було виявлено відмінностей між селективними та неселективними бета-блокаторами з точки зору нижчої смертності або повторної госпіталізації у пацієнтів з ХОЗЛ та без неї [59]. Карведилол блокує серцеві β_1 - і β_2 -рецептори, а також демонструє периферичну вазодилатацію через блокаду альфа-рецепторів, що на додаток до його антиоксидантної активності [60] має позитивний вплив на симптоми серцевої недостатності. Проте поки не буде переконливих доказів, що підтверджують перевагу карведилолу при серцевій недостатності, було б розумно вибрати селективний засіб, такий як бісопролол, небіволол або метопролол через їх кращий профіль безпеки при ХОЗЛ.

Було показано, що мускаринові антагоністи тривалої дії, такі як тіотропій, усувають бронхоконстрикцію навіть при застосуванні неселективного бета-блокатора пропранололу у пацієнтів з бронхіальною астмою [61]. Теоретично найбільшому ризику розвитку бронхоконстрикції, спричиненої бета-блокаторами, піддаються хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ. Ці пацієнти зазвичай вже приймають супутні мускаринові антагоністи тривалої дії і, отже, будуть захищені від бронхоспазму. Також важливо враховувати потенційний вплив генотипу β_2 -рецепторів на співвідношення ризик-користь для бета-блокаторів при ХОЗЛ. Було показано, що пацієнти з бронхіальною астмою, які мають одну або дві копії поліморфізму рецепторів аргініну-16 бета-2, більш схильні до бронхоконстрикції, спричиненої пропранололом [62].

Отже, можливо підсумувати особливості призначення бета-блокаторів при ХОЗЛ та супутніх серцево-судинних захворюваннях:

Селективні β_1 -блокатори (метопролол, бісопролол, небіволол) мають дозозалежну блокаду β_2 -рецепторів.

Карведилол є неселективним бета-блокатором, який частіше спричиняє бронхоспазм, ніж β_1 -селективні антагоністи.

Рекомендовано повільно титрувати дозу бета-блокаторів з інтервалом в 1–2 тижні до звичайної підтримуючої дози.

Під час титрування дози необхідно контролювати артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та дані спірометрії;

Однчасне застосування мускаринових антагоністів тривалої дії може усунути потенційну бронхоконстрикцію [63].

Статини

Численні дослідження підкреслили, що статини мають багато плейотропних ефектів окрім їх добре відомої активності щодо зниження рівня холестерину — наприклад, мукоінгібуючу [64], антипроліферативну [65], антитромботичну та антиоксидантну активність [66], а також протизапальну дію, яку потенційно можна використовувати як альтернативну терапію респіраторних захворювань, при яких наявне запалення [67].

Так, аторвастатин є оборотним синтетичним конкурентним інгібітором 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктази, що призводить до зниження синтезу холестерину. Нещодавно було продемонстровано, що даний препарат має різні фармакологічні ефекти, які не пов'язані з його ліпідознижувальною дією та має здатність лікувати хронічні захворювання дихальних шляхів.

У 2013 році Ching-Feng Huang та співавт. (2013) вивчали протизапальний потенціал аторвастатину та правастатину для лікування алергічної астми. У дослідженні миші отримували внутрішньоочеревинну сенсibiliзацію та інгаляцію аерозолі з овальбуміном. Через тиждень щоденно протягом 2 тижнів через внутрішньощлунковий зонд вводили правастатин, аторвастатин або фосфатний буферний розчин. Як правастатин, так і аторвастатин ефективно знижували гіперчутливість дихальних шляхів. Правастатин ефективно пригнічував як TH1-, так і TH2-опосередковані реакції антитіл, знижуючи рівні сироваткових специфічних IgE, IgG, IgG1 та IgG2a. Правастатин також ефективно знижував продукцію інтерлейкіну (IL) 4, IL-5 та інтерферону γ , але значно підвищував рівень інтерлейкіну (IL)-10 у спленоцитах та бронхо-альвеолярному лаважі. Аналогічно, аторвастатин ефективно послаблював вироблення специфічних антитіл IgE, IgG1 та IgG2a, а також значно ослаблював IL-4, інтерферон γ та підвищував концентрацію IL-10 у рідині бронхоальвеолярного лаважу та спленоцитах. Ці результати, свідчать про те, що дані препарати мають потенціал як неімуносупресивної терапії астми та алергічних захворювань [68].

Thompson та співавт. (2015), оцінювали вплив аторвастатину окремо та у комбінації з інгаляційним беклометазоном на ряд цитокінів, хемокінів та факторів росту мокротиння, які беруть участь у патогенезі астми, та їх зв'язок з опитувальником контролю астми (ACQ) та/або якістю життя пацієнтів з астмою (анкета AQLQ). У результаті дослідження було встановлено, що у курців з астмою короткочасне лікування аторвастатином окремо або в поєднанні з інгаляційним беклометазоном знижує концентрацію кількох цитокінів, хемокінів та факторів росту в мокротинні, які не змінювалися у відповідь на монотерапію інгаляційним кортикостероїдом [69].

Крім того, Blanquiceth та співавт. (2016), досліджували вплив внутрішньоочеревного введення аторвастатину на фоні гострої алергічної астми у мишей. Дослідження виявило зменшення перибронхіального запалення, що мало негативну кореляцію з регуляторними Т-клітинами, що знаходяться в лімфатичних вузлах, а також концентрацією IL-10. Відомо, що регуляторні Т-клітини відіграють важливу роль у контролі рівня запалення у пацієнтів з алергією [70].

В одному експериментальному дослідженні хронічної астми досліджували ефекти внутрішньоочеревної ін'єкції аторвастатину та дексаметазону на моделях мишей. Дослідники виявили, що аторвастатин сприятливо впливав на гістологічні зміни легень у мишей, інгібував рівні IL-4 і -5 в легеневій тканині мишачої моделі хронічної астми, порівняно з дексаметазоном [71].

Також досліджували здатність аторвастатину як потенційної терапії ХОЗЛ та емфіземи легень. Пацієнти з ХОЗЛ отримували 40 мг/добу аторвастатину перорально. Вони виявили, що на фоні прийому аторвастатину спостерігалось зменшення балу за опитувальником St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) на 12 пунктів, ($p=0,012$). Лікування аторвастатином призводило до значного зниження кількості нейтрофілів у мокротинні на 34 % та зменшення кількості CD45+ клітин у біоптатах легень на 57 % ($p = 0,008$). Лікування аторвастатином також призвело до зниження регуляції деяких ключових генів, відповідальних за активацію лейкоцитів, імунну відповідь та запальні процеси. Ці дані продемонстрували пов'язану з легеньми протизапальну дію аторвастатину у пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ [72].

В іншому дослідженні аналізували вплив розувастатину на системне запалення, окислювальний стрес, антиоксиданти, функцію легень у хворих на ХОЗЛ. Було включено 100 пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ II-III стадії. Їхній серцево-судинний ризик за шкалою SCORE був високий та дуже високий. 80 пацієнтів отримували 10 мг розувастатину протягом року, 20 пацієнтів були контрольною групою. У результаті дослідження встановлено, що усі пацієнти досягли цільових значень ліпопротеїдів низької щільності. Рівень СРБ та ацилгліцеринів зменшився ($p<0,001$), супероксиддисмутази збільшився на 23,8 % ($p=0,001$). Спостерігалось зменшення загострень ХОЗЛ на 25 % ($p<0,001$) та активності симптомів ХОЗЛ — на 20 % ($p<0,001$). У пацієнтів, які застосовували розувастатин, змін спірометрії не було. Контрольна група не мала статистично значущої динаміки. Отже, це дослідження показує, що розувастатин має протизапальну та антиоксидантну дію, зменшує загострення і симптоми ХОЗЛ [73].

У нещодавно опублікованому метааналізі було оцінено ефективність тривалого лікування статинами при ХОЗЛ та проводилися пошуки, який препарат серед статинів є найкращим. Метааналіз показав, що застосування статинів знижує ризик смертності від усіх причин, смертності від серцево-судинних захворювань та гострого загострення ХОЗЛ у пацієнтів з ХОЗЛ. Прийом статинів знижував рівень СРБ і легеневу гіпертензію у хворих на ХОЗЛ. Було показано, що флувастатин (97,7 %), аторвастатин (68,0 %) і розувастатин (49,3 %) мали більшу кумулятивну ймовірність зниження рівня СРБ у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж інші статини. Флувастатин (76,0 %) і аторвастатин (75,4 %) мали вищу кумулятивну ймовірність, ніж інші статини, щодо зниження легеневої гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ [74].

Іншою групою дослідників (2021 р) з Данії досліджувалася вплив статинів на час до першого загострення та смертність від усіх причин у амбулаторних пацієнтів із ХОЗЛ високого ризику. 950 амбулаторних пацієнтів з

ХОЗЛ, які перебували на обліку в лікарні Копенгагенського університету Амагер та Гвидовре, Данія, у 2016 році спостерігалися протягом 3,5 років. Було показано, що застосування статинів не було пов'язано зі зниженням ризику першого загострення ХОЗЛ та смертності від усіх причин. Результат надає докази того, що агресивний підхід щодо лікування статинами не є корисним при ХОЗЛ, якщо він не призначений відповідно до сучасних рекомендацій щодо наявних серцево-судинних захворювань [75].

Ацетилсаліцилова кислота

Невеликі дози (75–100 мг/добу) ацетилсаліцилової кислоти (АСК) є основою вторинної профілактики ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій, тощо.

Респіраторна хвороба, яка загострюється прийомом АСК, вперше була описана Widal та ін. ще у 1922 році. Пізніше, у 1968 році, Samter and Beers описали клінічний синдром, що складається з бронхіальної астми, назального поліпозу та гіперчутливості до аспірину, який відомий як триада Самтера [76, 77]. На сьогодні відомо, що хронічний еозинофільний риносинусит є частиною синдрому і вважається четвертою ознакою захворювання [78]. Цей клінічний синдром називають у літературі у кількох формах, включаючи синдром Відаля, триаду аспірину, триаду астми, синдром Самтера, чутливий до аспірину риносинусит/астматичний синдром та астму з непереносимістю аспірину. Але на сьогодні аспірин- або НПЗП-асоційовані респіраторні захворювання (ААРЗ) вважаються найбільш коректним терміном [79].

Установлено, що симптоми та ознаки респіраторного враження викликані псевдоалергічними або не IgE-опосередкованими реакціями, і часто вони досить важко піддаються лікуванню [80]. Поширеність ААРЗ у загальній популяції становить приблизно 0,3–2,5 % [81]. Однак поширеність значно збільшується до 7,15 % серед дорослих пацієнтів з астмою та 14,89 % серед тих, хто страждає на тяжку бронхіальну астму [82].

Клінічний перебіг синдрому зазвичай розвивається досить закономірно. Першим клінічним проявом є риніт, а потім хронічний гіперпластичний еозинофільний синусит. Астма з'являється в середньому через 2 роки від початку риніту, а непереносимість аспірину/НПЗП — через 4 роки. Однак гіперчутливість до НПЗП може з'явитися в будь-який момент захворювання [78].

Астма класифікується як тяжка у 59,4 % пацієнтів і неконтрольована у 18,9–45,3 % [81]. Хронічний риносинусит та астма зазвичай є рефрактерними до типового лікування і мають тенденцію погіршуватися з часом, навіть якщо уникати прийому НПЗП [83]. Поліпи носа мають агресивний перебіг і часто швидко відростають за короткий проміжок часу після поліпектомії [84]. Однак в одному з досліджень було показано, що оскільки аспірин приймається щодня пацієнтами з ішемічною хворобою серця, відбувається десенсибілізація механізму астми, і небажаний вплив на дихальні шляхи є дуже малоймовірним [42].

Після встановлення діагнозу ААРЗ можливості лікування включають немедикаментозну терапію, медика-

ментозне лікування, хірургічні втручання, десенсибілізацію до аспірину та моноклональні антитіла [80, 85, 86].

Немедикаментозне лікування включає в основному навчання пацієнтів щодо суворого уникання інгібіторів ЦОГ-1 з визначенням добре переносимих альтернативних препаратів для лікування інших супутніх захворювань [85]. Дієту можна розглядати як ще одне немедикаментозне лікування. У деяких дослідженнях виключення з раціону протягом 6–12 тижнів їжі, що містить саліцилати, наприклад фрукти, овочі, трави, спеції, мигдаль і кілька олій, покращило назальні симптоми та результати ендоскопії носа у людей з ААРЗ [86].

Медикаментозне лікування включає, насамперед, інтраназальне зрошення сольовим розчином. Ця проста процедура зменшує носовий або синусовий набряк, видаляє секрети, змиває алергени та подразники, покращується відповідь на місцеві кортикостероїди [85].

Інтраназальні кортикостероїди слід розглядати як терапію першої лінії у пацієнтів з ААРЗ. Вони широко використовуються як підтримуюче лікування для пацієнтів з хронічним риносинуситом та назальними поліпами, оскільки вони показали високу ефективність у зменшенні запалення носа та пазух, а також розміру та утворення нових поліпів, а також інтенсивності симптомів риніту. Крім того, інтраназальні кортикостероїди можуть запобігти рецидиву та відростанню назальних поліпів після операції [85].

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів, такі як монтелукаст, зафірлукаст, пранлукаст та інгібітори 5LO, як зілеутон, показали свою ефективність у лікуванні пацієнтів із ААРЗ, оскільки надлишкова продукція цистеїніл-лейкотрієнів є ключовим механізмом в патогенезі захворювання [80]. І монтелукаст, і зілеутон показали зменшення симптомів астми, зниження частоти використання бронходилататорів, покращення легеневої функції, оціненої за допомогою ОФВ₁, та підвищення якості життя [87]. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів використовуються частіше, ніж інгібітори 5LO, оскільки вони менш дорогі та мають менше побічних ефектів [80].

Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на терапію, згадану вище, пероральні кортикостероїди можуть бути розглянуті для зменшення загального набряку слизової оболонки та тканини поліпів носа. У більшості випадків ця альтернатива призводить до значного поліпшення симптомів, а її максимальний ефект досягається через 2–3 тижні після початку лікування. Якщо пацієнти не мають клінічної користі від застосування пероральних кортикостероїдів, як, наприклад, значне зменшення розміру поліпів або покращення аносмії, слід розглянути оперативне втручання в пазуху [85].

Лікування астми при ААРЗ повинно включати інгальційні кортикостероїди з або без β_2 -агоністів короткої та тривалої дії та/або інші терапевтичні стратегії, засновані на поточних рекомендаціях щодо лікування астми. Ці інгальційні препарати залишаються важливими засобами для зниження активності захворювання та зменшення потреби в системних кортикостероїдах [85].

Висновки

Ураження дихальної системи як побічний ефект базових кардіологічних препаратів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями може виникнути навіть після одноразового прийому препаратів, але, як правило, ці ліки пацієнти змушені приймати тривало. Хронічні ефекти можуть бути неочевидними протягом тривалого часу, і рання діагностика цих ускладнень є досить складною, і часто є діагнозом виключення. Лікування таких ускладнень є досить важким та не завжди ефективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діденко ДВ. Ішемічна хвороба серця та хронічне обструктивне захворювання легень: поширеність поєднаного перебігу серед госпіталізованих пацієнтів. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;2(19):416–419.
2. Grigoryeva NY, Maiorova MV, Korolyova ME, et al. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter Arkh.* 2019;91(1):44–47.
3. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med.* 2012;106(7):948–953. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.017.
4. Lee KH, Lee HS. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Health.* 2020;12(4):246–252. doi:10.1093/inthealth/ihz067
5. Распутіна ЛВ. Клінічні та морфофункціональні зміни міокарда у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:55–58.
6. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *npj Prim Care Resp Med* 27. 2017;28. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0026-x>
7. Мостовой ЮМ, Демчук АВ, Константинович ТВ, та ін. Хронічні супутні захворювання внутрішніх органів як фактор ризику ускладнень та фатального перебігу негоспітальної пневмонії. Медичні перспективи. 2018;23(1):112–117.
8. Демчук АВ. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії за наявності хронічних серцево-судинних захворювань. Укр. пульмонол. журнал. 2015;4:22–26.
9. Gonzalez-Garcia Mauricio, Rincon-Alvarez Emily, Alberti Maria Laura, et al. Comorbidities of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Four Latin American Countries. Are There Differences by Country and Altitude? *Frontiers in Medicine.* 2021;8:900. DOI=10.3389/fmed.2021.679487
10. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine.* 2010;104(7):1035–1041.
11. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors — a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med.* 2019;285:553–561.
12. Brugs JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176:718–123. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
13. Yilmaz I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):36–42. Published 2019 Jan 1. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.18014
14. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med.* 2010;123:1016.
15. Nazir A, Sheikh FM, Aslam S, et al. ACE inhibitors; comparison of ACE inhibitors (perindopril, ramipril & lisinopril) induced cough. *Professional Med J.* 2016;23:1145–1148.
16. Tseng DS, Kwong J, Rezvani F, et al. Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans. *Am J Med.* 2010;123:183.e11.
17. Alharbi FF, Kholod AAV, Souverein PC, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin-system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31:676–684.
18. Hallberg P, Persson M, Axelsson T, et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics.* 2017;18(3):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.
19. Mosley JD, Shaffer CM, Van Driest SL, et al. A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:231–237.
20. Luo JQ, He FZ, Luo ZY, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24:306–313.
21. Agrawal N, Akella A, Deshpande SB. Captopril augments acetylcholine-induced bronchial smooth muscle contractions in vitro via kinin-dependent mechanisms. *Indian J Exp Biol.* 2016;54(6):365–369.
22. Vegter S, de Boer P, van Dijk KW, et al. The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf.* 2013;36(6):435–439. doi: 10.1007/s40264-013-0024-z.
23. Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2010;382:455–461
24. Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, et al. The cough reflex is upregulated by lisinopril microinjected into the caudal nucleus tractus solitarius of the rabbit. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;219:9–17.
25. Fraňová S, Nosál'ová G, Antošová M, et al. Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril. *Physiol Res.* 2005;54:515–520

Наші теперішні знання про ці респіраторні токсичні ефекти здебільшого засновані на клінічних випробуваннях, невеликих дослідженнях або клінічному досвіді, і, отже, багато в чому невідомі у випадку нових препаратів, які постійно з'являються в щорічних узгоджуваних документах. Цей огляд підсумовує наше поточне розуміння респіраторної токсичності кардіологічних препаратів, і ми припускаємо, що така інформація може бути корисною як для практикуючих лікарів, так і наукової спільноти.

REFERENCES

1. Didenko DV. *Ishemichna khvoroba sertsya ta khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: poshyrenist' poyednanogo perebihu sered hospitalizovanykh patsiyentiv* (Ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease: the prevalence of combined course among hospitalized patients). *Visnyk Vinnytskogo natsionalnogo medychnogo universytetu.* 2015;2(19):416–419.
2. Grigoryeva NY, Maiorova MV, Korolyova ME, et al. Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. *Ter Arkh.* 2019;91(1):44–47.
3. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med.* 2012;106(7):948–953. doi: 10.1016/j.rmed.2012.02.017.
4. Lee KH, Lee HS. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Health.* 2020;12(4):246–252. doi:10.1093/inthealth/ihz067
5. Rasputina LV. *Klinichni ta morfofunktsionalni zminy miokarda u khvorykh z khronichnym obstruktyvnyym zakhvoryuvannym legen ta hipertoničnoy khvoroboyu* (Clinical and morphofunctional changes of the myocardium in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension). *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal.* 2012;2:55–58.
6. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *npj Prim Care Resp Med* 27. 2017;28. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0026-x>
7. Mostovoy YuM, Demchuk AV, Konstantynovych TV, et al. *Khronichni suputni zakhvoryuvannya vnutrishnikh organiv yak faktor ryzyku uskladnen ta fatalnogo perebihu nehospitalnoyi pnevmonii* (Chronic concomitant diseases of the internal organs as a risk factor for complications and fatal nosocomial pneumonia). *Medychni perspektivy.* 2018;23(1):112–117.
8. Demchuk AV. *Osoblyvosti klinichnogo perebihu negospitalnoyi pnevmonii za nayavnosti khronichnykh sercevo-sudynnykh zakhvoryuvan* (Features of the clinical course of community-acquired pneumonia in the presence of chronic cardiovascular disease.). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2015;4:22–26.
9. Gonzalez-Garcia Mauricio, Rincon-Alvarez Emily, Alberti Maria Laura, et al. Comorbidities of Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Four Latin American Countries. Are There Differences by Country and Altitude? *Frontiers in Medicine.* 2021;8:900. DOI=10.3389/fmed.2021.679487
10. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine.* 2010;104(7):1035–1041.
11. Rasmussen ER, Pottegård A, Bygum A, et al. Angiotensin II receptor blockers are safe in patients with prior angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors — a nationwide registry-based cohort study. *J Intern Med.* 2019;285:553–561.
12. Brugs JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014;176:718–123. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
13. Yilmaz I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):36–42. Published 2019 Jan 1. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.18014
14. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med.* 2010;123:1016.
15. Nazir A, Sheikh FM, Aslam S, et al. ACE inhibitors; comparison of ACE inhibitors (perindopril, ramipril & lisinopril) induced cough. *Professional Med J.* 2016;23:1145–1148.
16. Tseng DS, Kwong J, Rezvani F, et al. Angiotensin-converting enzyme-related cough among Chinese-Americans. *Am J Med.* 2010;123:183.e11.
17. Alharbi FF, Kholod AAV, Souverein PC, et al. The impact of age and sex on the reporting of cough and angioedema with renin-angiotensin-system inhibitors: a case/noncase study in VigiBase. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017;31:676–684.
18. Hallberg P, Persson M, Axelsson T, et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics.* 2017;18(3):201–213. doi: 10.2217/pgs-2016-0184.
19. Mosley JD, Shaffer CM, Van Driest SL, et al. A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:231–237.
20. Luo JQ, He FZ, Luo ZY, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics.* 2014;24:306–313.
21. Agrawal N, Akella A, Deshpande SB. Captopril augments acetylcholine-induced bronchial smooth muscle contractions in vitro via kinin-dependent mechanisms. *Indian J Exp Biol.* 2016;54(6):365–369.
22. Vegter S, de Boer P, van Dijk KW, et al. The effects of antitussive treatment of ACE inhibitor-induced cough on therapy compliance: a prescription sequence symmetry analysis. *Drug Saf.* 2013;36(6):435–439. doi: 10.1007/s40264-013-0024-z.
23. Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, et al. Differences between zofenopril and ramipril, two ACE inhibitors, on cough induced by citric acid in guinea pigs: role of bradykinin and PGE2. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2010;382:455–461
24. Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, et al. The cough reflex is upregulated by lisinopril microinjected into the caudal nucleus tractus solitarius of the rabbit. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;219:9–17.
25. Fraňová S, Nosál'ová G, Antošová M, et al. Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril. *Physiol Res.* 2005;54:515–520

26. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart Journal*. 2020;72(5):345–350.
27. Song T, Choi CH, Kim MK, et al. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017;26:78–85. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000269>
28. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: Old dog, new tricks. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10:745–759. <https://doi.org/10.1038/nrc2945>
29. Tadic M, Cuspidi C, Belyavskiy E, et al. Intriguing relationship between antihypertensive therapy and cancer. *Pharmacol. Res.* 2019;141:501–511. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.037>
30. Chiang YY, Chen KB, Tsai TH, et al. Lowered cancer risk with ACE inhibitors/ARBs: A population-based cohort study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014;16:27–33. <https://doi.org/10.1111/jch.12228>
31. Hicks BM, Filion KB, Hui Yin, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4209. [https://doi.org/10.1136/bmj.k4209\(2018\)](https://doi.org/10.1136/bmj.k4209(2018))
32. Lin SY, Lin CL, Lin CC, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and lung cancer-a nationwide, population-based propensity score-matched cohort study. *Cancers*. 2020;12(3):747. <https://doi.org/10.3390/cancers12030747>
33. Lee SH, Chun KJ, Park J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and incidence of lung cancer in a population based cohort of common data model in Korea. *Sci Rep*. 2021;11:18576. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97989-8>
34. Bahaj W, Albawaliz A, Qureini A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors use and development of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2019;37:e13093. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13093
35. Sorgel F, Kinzig M, Abdel-Tawab M, et al. The contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019;172:395–405. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022>
36. Jose Luis Merino, Leopoldo Perez de Isla. Treatment with amiodarone: how to avoid complication. An article from the e-Journal of Cardiology Practice. 2011.10(2). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Treatment-with-amiodarone-How-to-avoid-complications>
37. Nacca N, Bhamidipati CM, Yuhico LS, et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *J Thorac Dis*. 2012;4(6):667–670.
38. Waldhauser KM, Török M, Ha HR, et al. Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(3):1413–1423.
39. Papias SA, Triantafyllidou C, Kollekas L, et al. Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010;133(7):539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000
40. Hudzik B, Polonski L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ*. 2012;184(15):E819. doi:10.1503/cmaj.111763
41. Fogoros RN. Amiodarone Lung Toxicity. Verywell health. 2021. Available at: <https://www.verywellhealth.com/amiodarone-lung-toxicity-1745988>
42. Olschewski H, Canepa M, Kovacs G. Pulmonary and cardiac drugs: clinically relevant interactions. *Lungen- und Herzmedikamente: klinisch relevante Wechselwirkungen*. Herz. 2019;44(6):517–521. doi:10.1007/s00059-019-4834-3
43. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, et al. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(5):1485–1494. doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.060
44. Fayza Abd El-Raouf Gawad, Ayman Abo El-Enein Rizk, Magdy Fouad Jouakim, et al. Amiodarone-induced lung toxicity and the protective role of Vitamin E in adult male albino rat. *Eur. J. Anat*. 2018;22(4):323–333.
45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
46. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of STsegment. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
47. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.
48. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1780–1787.
49. Kargin F, Takir HB, Salturk C, et al. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9:8.
50. Oda N, Miyahara N, Ichikawa H, et al. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1119–1124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S133071>
51. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15:18.
52. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:115–120.
53. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:684–690.
54. Mainguy V, Girard D, Maltais F, et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012;110:258–263.
55. Thirapatarapong W, Bartels MN, Armstrong HF. Exercise Capacity And Hemodynamic Response During Exercise In COPD Patients With Beta-Blocker. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187:A1380.
56. Cinelli E, Bongianini F, Pantaleo T, et al. The cough reflex is upregulated by lisinopril microinjected into the caudal nucleus tractus solitarius of the rabbit. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;219:9–17.
57. Fraňová S, Nosál'ová G, Antoňová M, et al. Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril. *Physiol Res*. 2005;54:515–520
58. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart Journal*. 2020;72(5):345–350.
59. Song T, Choi CH, Kim MK, et al. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2017;26:78–85. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000269>
60. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: Old dog, new tricks. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10:745–759. <https://doi.org/10.1038/nrc2945>
61. Tadic M, Cuspidi C, Belyavskiy E, et al. Intriguing relationship between antihypertensive therapy and cancer. *Pharmacol. Res.* 2019;141:501–511. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.037>
62. Chiang YY, Chen KB, Tsai TH, et al. Lowered cancer risk with ACE inhibitors/ARBs: A population-based cohort study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014;16:27–33. <https://doi.org/10.1111/jch.12228>
63. Hicks BM, Filion KB, Hui Yin, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population based cohort study. *BMJ*. 2018;363:k4209. [https://doi.org/10.1136/bmj.k4209\(2018\)](https://doi.org/10.1136/bmj.k4209(2018))
64. Lin SY, Lin CL, Lin CC, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and lung cancer-a nationwide, population-based propensity score-matched cohort study. *Cancers*. 2020;12(3):747. <https://doi.org/10.3390/cancers12030747>
65. Lee SH, Chun KJ, Park J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and incidence of lung cancer in a population based cohort of common data model in Korea. *Sci Rep*. 2021;11:18576. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97989-8>
66. Bahaj W, Albawaliz A, Qureini A, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors use and development of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2019;37:e13093. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13093
67. Sorgel F, Kinzig M, Abdel-Tawab M, et al. The contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2019;172:395–405. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.05.022>
68. Jose Luis Merino, Leopoldo Perez de Isla. Treatment with amiodarone: how to avoid complication. An article from the e-Journal of Cardiology Practice. 2011.10(2). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/Treatment-with-amiodarone-How-to-avoid-complications>
69. Nacca N, Bhamidipati CM, Yuhico LS, et al. Severe amiodarone induced pulmonary toxicity. *J Thorac Dis*. 2012;4(6):667–670.
70. Waldhauser KM, Török M, Ha HR, et al. Hepatocellular toxicity and pharmacological effect of amiodarone and amiodarone derivatives. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(3):1413–1423.
71. Papias SA, Triantafyllidou C, Kollekas L, et al. Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010;133(7):539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000
72. Hudzik B, Polonski L. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *CMAJ*. 2012;184(15):E819. doi:10.1503/cmaj.111763
73. Fogoros RN. Amiodarone Lung Toxicity. Verywell health. 2021. Available at: <https://www.verywellhealth.com/amiodarone-lung-toxicity-1745988>
74. Olschewski H, Canepa M, Kovacs G. Pulmonary and cardiac drugs: clinically relevant interactions. *Lungen- und Herzmedikamente: klinisch relevante Wechselwirkungen*. Herz. 2019;44(6):517–521. doi:10.1007/s00059-019-4834-3
75. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, et al. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(5):1485–1494. doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.060
76. Fayza Abd El-Raouf Gawad, Ayman Abo El-Enein Rizk, Magdy Fouad Jouakim, et al. Amiodarone-induced lung toxicity and the protective role of Vitamin E in adult male albino rat. *Eur. J. Anat*. 2018;22(4):323–333.
77. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
78. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of STsegment. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
79. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347–365.
80. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1780–1787.
81. Kargin F, Takir HB, Salturk C, et al. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9:8.
82. Oda N, Miyahara N, Ichikawa H, et al. Long-term effects of beta-blocker use on lung function in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1119–1124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S133071>
83. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med*. 2017;15:18.
84. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118:115–120.
85. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:684–690.
86. Mainguy V, Girard D, Maltais F, et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol* 2012;110:258–263.
87. Thirapatarapong W, Bartels MN, Armstrong HF. Exercise Capacity And Hemodynamic Response During Exercise In COPD Patients With Beta-Blocker. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187:A1380.

56. Short PM, Williamson PA, Anderson WJ, et al. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1308–1314.
57. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2005;144:317–322.
58. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011;105(1):544–549.
59. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, et al. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol*. 2013;111:582–587.
60. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niaz AK, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015;2:e000230.
61. Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, et al. Effects of intravenous and oral β -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart*. 2014;100:219–223.
62. Anderson WJ, Short PM, Manoharan A, et al. Influence of β_2 -adrenoceptor 16 genotype on propranolol-induced bronchoconstriction in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:475–476.
63. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal*. 2016;48:880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
64. Marin L, Traini D, Bebawy M, et al. Multiple dosing of simvastatin inhibits airway mucus production of epithelial cells: implications in the treatment of chronic obstructive airway pathologies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013;84(3):566–572.
65. Shang L, Jia SS, Jiang HM, et al. Simvastatin downregulates expression of TGF- β RII and inhibits proliferation of A549 cells via ERK. *Tumor Biol*. 2015; 36(6):4819–4824.
66. Grommes J, Vijayan S, Drechsler M, et al. Simvastatin reduces endotoxin-induced acute lung injury by decreasing neutrophil recruitment and radical formation. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38917.
67. Tulbah AS, Ong HX, Colombo P, et al. Could simvastatin be considered as a potential therapy for chronic lung diseases? A debate on the pros and cons. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2016;13(10):1407–1420.
68. Huang CF, Peng HJ, Wu CC, et al. Effect of oral administration with pravastatin and atorvastatin on airway hyperresponsiveness and allergic reactions in asthmatic mice. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(1):11–17.
69. Thomson NC, Charron CE, Chaudhuri R, et al. Atorvastatin in combination with inhaled beclomethasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;31:1–8.
70. Blanquiceth Y, Rodríguez-Perea AL, Tabares Guevara JH, et al. Increase of frequency and modulation of phenotype of regulatory T cells by atorvastatin is associated with decreased lung inflammatory cell infiltration in a murine model of acute allergic asthma. *Front. Immunol*. 2016;7:620.
71. Firinci F, Karaman M, Cilaker-Micli S, et al. The effect of atorvastatin on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Allergol. Immunopathol*. 2014;42(4):355–361.
72. Mroz R, Lisowski P, Tycinska A, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015;66(1):111–128.
73. Samorukova E, Adasheva T, Zadiionchenko V, et al. Rosuvastatin effects on systemic inflammation, oxidative stress and antioxidants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal Sep*. 2016;48(6):PA3685. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3685
74. Lu Y, Chang R, Yao J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD — a network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;23(201):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
75. Damkjær M, Håkansson K, Kallemose T, et al. Statins in High-Risk Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients: No Impact on Time to First Exacerbation and All-Cause Mortality — The STATUETTE Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:579–589 <https://doi.org/10.2147/COPD.S296472>
76. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et Idiosyncrasie. *Presse Med*. 1922;30:189–193. 10.3109/02770908709070945
77. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Intern. Med*. 1968; 68(5):975–983.
78. José Carlos Rodríguez-Jiménez, Fernanda Judith Moreno-Paz, Luis Manuel Terán, et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory Medicine*. 2018;135:62–75. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.002
79. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy, Asthma Immunol. Res*. 2015;7:312–320.
80. Steinke JW, Wilson JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *J. Asthma Allergy*. 2016;9:37–43. 10.2147/JAA.S88739
81. Morales DR, Guthrie B, Lipworth DJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;70:828–835.
82. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson D.D., et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;135:676–681.
83. Spies JW, Valera FCP, Cordeiro DL, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2016;82:263–268.
84. Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, et al. Biology of nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133:1503–1503. e410.1016/j.jaci.2014.03.022
85. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies. *Expet Rev. Clin. Immunol*. 2015;11:805–817. 10.1586/1744666X.2015.1039940
86. Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy, Asthma Immunol. Res*. 2016;8:298–304. 10.4168/air.2016.8.4.298
87. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27:482–489. 10.2500/ajra.2013.27.3976
56. Short PM, Williamson PA, Anderson WJ, et al. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1308–1314.
57. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol*. 2005;144:317–322.
58. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011;105(1):544–549.
59. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, et al. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol*. 2013;111:582–587.
60. DiNicolantonio JJ, Fares H, Niaz AK, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*. 2015;2:e000230.
61. Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, et al. Effects of intravenous and oral β -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart*. 2014;100:219–223.
62. Anderson WJ, Short PM, Manoharan A, et al. Influence of β_2 -adrenoceptor 16 genotype on propranolol-induced bronchoconstriction in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:475–476.
63. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal*. 2016;48:880–888. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
64. Marin L, Traini D, Bebawy M, et al. Multiple dosing of simvastatin inhibits airway mucus production of epithelial cells: implications in the treatment of chronic obstructive airway pathologies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013;84(3):566–572.
65. Shang L, Jia SS, Jiang HM, et al. Simvastatin downregulates expression of TGF- β RII and inhibits proliferation of A549 cells via ERK. *Tumor Biol*. 2015; 36(6):4819–4824.
66. Grommes J, Vijayan S, Drechsler M, et al. Simvastatin reduces endotoxin-induced acute lung injury by decreasing neutrophil recruitment and radical formation. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e38917.
67. Tulbah AS, Ong HX, Colombo P, et al. Could simvastatin be considered as a potential therapy for chronic lung diseases? A debate on the pros and cons. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2016;13(10):1407–1420.
68. Huang CF, Peng HJ, Wu CC, et al. Effect of oral administration with pravastatin and atorvastatin on airway hyperresponsiveness and allergic reactions in asthmatic mice. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(1):11–17.
69. Thomson NC, Charron CE, Chaudhuri R, et al. Atorvastatin in combination with inhaled beclomethasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;31:1–8.
70. Blanquiceth Y, Rodríguez-Perea AL, Tabares Guevara JH, et al. Increase of frequency and modulation of phenotype of regulatory T cells by atorvastatin is associated with decreased lung inflammatory cell infiltration in a murine model of acute allergic asthma. *Front. Immunol*. 2016;7:620.
71. Firinci F, Karaman M, Cilaker-Micli S, et al. The effect of atorvastatin on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Allergol. Immunopathol*. 2014;42(4):355–361.
72. Mroz R, Lisowski P, Tycinska A, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015;66(1):111–128.
73. Samorukova E, Adasheva T, Zadiionchenko V, et al. Rosuvastatin effects on systemic inflammation, oxidative stress and antioxidants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal Sep*. 2016;48(6):PA3685. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3685
74. Lu Y, Chang R, Yao J, et al. Effectiveness of long-term using statins in COPD — a network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;23(201):17. doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.
75. Damkjær M, Håkansson K, Kallemose T, et al. Statins in High-Risk Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients: No Impact on Time to First Exacerbation and All-Cause Mortality — The STATUETTE Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:579–589 <https://doi.org/10.2147/COPD.S296472>
76. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et Idiosyncrasie. *Presse Med*. 1922;30:189–193. 10.3109/02770908709070945
77. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Intern. Med*. 1968; 68(5):975–983.
78. José Carlos Rodríguez-Jiménez, Fernanda Judith Moreno-Paz, Luis Manuel Terán, et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory Medicine*. 2018;135:62–75. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.002
79. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy, Asthma Immunol. Res*. 2015;7:312–320.
80. Steinke JW, Wilson JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *J. Asthma Allergy*. 2016;9:37–43. 10.2147/JAA.S88739
81. Morales DR, Guthrie B, Lipworth DJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;70:828–835.
82. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson D.D., et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015;135:676–681.
83. Spies JW, Valera FCP, Cordeiro DL, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2016;82:263–268.
84. Stevens WW, Schleimer RP, Chandra RK, et al. Biology of nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133:1503–1503. e410.1016/j.jaci.2014.03.022
85. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies. *Expet Rev. Clin. Immunol*. 2015;11:805–817. 10.1586/1744666X.2015.1039940
86. Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy, Asthma Immunol. Res*. 2016;8:298–304. 10.4168/air.2016.8.4.298
87. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013; 27:482–489. 10.2500/ajra.2013.27.3976