

Broncopneumopatia cronica ostruttiva e comorbidità cardiovascolari

Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular co-morbidities

Domenico Panuccio¹ *, Massimo Giusti²

¹ Direttore UOC Medicina Interna B, Ospedale "Maggiore", AUSL di Bologna

² Direttore UOC Medicina Interna A, Ospedale Torino Nord Emergenza "San Giovanni Bosco", Torino

KEY WORDS

COPD
Cardiovascular disease
Heart failure
Pulmonary embolism

Summary **BACKGROUND** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is the fourth largest cause of death worldwide. However, most patients with COPD die from cardiovascular causes (CVD). COPD is an independent risk factor for CVD and a predictor of long-term mortality. There is a high prevalence of traditional risk factors in this patient group, including smoking, sedentary behaviour and low socio-economic class. COPD is now recognized to having both local lung and systemic effects. The mechanism of such systemic effects is not completely known, but it is supposed to be related to enhanced systemic inflammation and to oxidative stress, both implicated in the pathogenesis of atherosclerotic process. **CONCLUSIONS** COPD is frequently associated with congestive heart failure (CHF). It is also a confounding factor for the diagnosis of CHF. In fact, some studies demonstrate that about 20% of patients diagnosed with COPD had also or only CHF. Patients with CHF and associated COPD have less frequently β -blockers prescription than CHF patients without COPD. COPD is a heavy negative prognostic factor for CHF hospitalization and mortality. Pulmonary Embolism (PE) in patients with COPD is generally underdiagnosed, and this last disease is a risk factor for a complicated course of PE, with increased mortality.

Introduzione

Nei reparti di Medicina Interna italiani la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituisce il secondo DRG e il 4,8% del carico lavorativo [1], ma anche in altre nazioni essa è una delle principali cause di ospedalizzazione [2] e nel mondo è la quarta causa di morte [3].

La BPCO colpisce prevalentemente soggetti anziani, i quali sono sempre più rappresentati nelle popolazioni per effetto della maggiore durata della vita media; di conseguenza, la prevalenza della malattia e il suo peso assistenziale sono destinati a crescere nei prossimi due decenni, fino a diventare la terza causa di mortalità [3].

In una coorte di 1.286 soggetti di età ≥ 80 anni ricoverati, il 39% dei pazienti con BPCO aveva altre tre o più condizioni morbose associate [4]. Tra le più frequenti pato-

logie associate vi sono: polmoniti, con un rischio relativo (RR) pari a 16; altre infezioni respiratorie (RR = 2,2); osteoporosi (RR = 3,1); infarto miocardico (RR = 1,7); angina (RR = 1,7); fratture (RR = 1,6); glaucoma (RR = 1,3) [5] e, ancora, depressione, atrofia muscolare, anemia, demenza, tutte condizioni che peggiorano la prognosi di tali pazienti, i quali vanno incontro a una morte più precoce [6]. Sebbene il deterioramento della funzione polmonare sia di per sé un potente predittore di mortalità [7], questa nella maggior parte dei casi è dovuta a malattie extrapolmonari [8] e, in particolar modo, cardiovascolari [9].

È indubbio che la BPCO comporti rilevanti problematiche di tipo diagnostico, gestionale, terapeutico e prognostico per le patologie associate e da queste ne sia a sua volta condizionata. I pazienti con BPCO, così come quelli affetti da tante altre patologie croniche, tendono ad avere una bassa compliance alla terapia [10,11] e ciò può avere gravi implicazioni prognostiche, quali l'aumento della mortalità intraospedaliera per altre patologie, tra cui polmoniti, ipertensione, scompenso cardiaco (SC), cardiopatia ischemica, tumori toracici, embolia polmonare [12].

* Corrispondenza:

Domenico Panuccio, UOC Medicina Interna B,
Ospedale Maggiore, I.go B. Nigrisoli 2, 40133 Bologna,
e-mail: d.panuccio@ausl.bologna.it

BPCO e cardiopatie

Circa un terzo dei pazienti con BPCO ha patologie cardiache associate [4], nella metà dei casi una cardiopatia ischemica [12]. Quanto più severa è la compromissione polmonare, tanto più frequente è l'associazione con le cardiopatie e con la mortalità a esse correlata [13]. Nello studio TORCH [14], per esempio, il 27% dei decessi è avvenuto per cause cardiovascolari.

Tra i pazienti broncopneumopatici la prevalenza di malattie cardiovascolari, pari al 18% circa, è doppia rispetto alla popolazione generale [15]. Il rischio di aritmie risulta aumentato del 76%, quello di infarto e angina del 61%, quello di SC di circa 4 volte e quello di embolia polmonare di oltre 5 volte [16]. Sia nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) [17] sia nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica [18,19] la presenza di BPCO comporta un aumento della mortalità.

Anche le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari risultano aumentate nei soggetti con cardiopatia e BPCO associate [20] e potrebbero essere favorite anche dalle interferenze farmacologiche reciproche che la terapia dell'una malattia può indurre nell'altra, e viceversa. Una metanalisi [21] ha dimostrato che l'uso di β 2-agonisti, in particolare gli *short-acting*, necessari per la BPCO, aumenta in maniera significativa la frequenza cardiaca e l'incidenza di aritmie e, in maniera non statisticamente significativa, la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori. Questi farmaci, infatti, non sono altamente selettivi e possono stimolare anche i recettori β 1 cardiaci, inducendo aumento di consumo di ossigeno e liberazione di catecolamine [22]. Per contro, un'altra metanalisi [23] ha dimostrato che, nei pazienti con BPCO, i β -bloccanti cardioselettivi, pilastro della terapia della cardiopatia ischemica e dello SC, non modificano la funzione polmonare, valutata con il volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) né la risposta ai β -stimolanti, pertanto possono essere utilizzati con relativa tranquillità.

Esula dagli scopi della presente breve rassegna entrare nel dettaglio dei meccanismi fisiopatologici della BPCO e della cardiopatia ischemica, tuttavia è interessante sottolineare come entrambe condividano il fumo di sigaretta quale importante fattore di rischio e come, nei pazienti con entrambe le patologie, si riscontrino frequentemente valori elevati di una serie di marker di infiammazione sistemica (proteina C-reattiva, PCR; interleuchina-6; fattore di necrosi tumorale- α ; fibrinogeno). Di recente, inoltre, è stato proposto un metodo per individuare l'infiammazione sistemica in base alla presenza di almeno tre dei seguenti elementi clinici: età > 40 anni, abitudine al fumo, BPCO, SC, sindrome metabolica, alti valori di PCR [24]. È ormai accertato che i processi infiammatori sono coinvolti in tutte le fasi della genesi delle lesioni aterotrombotiche, dalla formazione della placca alla sua instabilizzazione e rottura [25]. L'aver individuato anche nella BPCO meccanismi fisiopatologici riconducibili a uno stato di infiammazione sistemica cronica, da un lato può giustificare la frequente associazione di questa malattia con tante altre per le quali la stessa

patogenesi è ampiamente riconosciuta (malattie aterosclerotiche, SC, tumori, anomalie dei muscoli scheletrici, diabete, sindrome metabolica, osteoporosi ecc.); dall'altro, pone la BPCO nell'ambito delle patologie sistemiche croniche, nelle quali la presenza di comorbilità non è dovuta ad associazione casuale, ma a un forte substrato fisiopatologico, in un processo che interessa più organi e apparati in un continuum temporale che clinicamente si manifesta con i sintomi dell'uno e/o dell'altro distretto interessato. In letteratura esistono molte evidenze che supportano queste affermazioni, come sinteticamente, ma molto efficacemente, riportato da Fabbri nel suo recente "viewpoint" su *Lancet* [24]. In linea, sul piano epidemiologico, con l'ipotesi "infiammatoria" sono i dati di due recenti studi caso-controllo. Il primo [26] ha evidenziato una forte correlazione tra infezioni delle vie respiratorie e incidenza, entro 1-4 settimane, di un primo IMA; il secondo [27] ha documentato una cospicua riduzione del rischio di morte per BPCO o per complicanze dell'influenza in soggetti trattati con statine (farmaci con riconosciuto effetto pleiotropico di tipo antinfiammatorio) rispetto ai non trattati.

Scompenso cardiaco

Un'associazione frequente sul piano statistico e rilevante sul piano clinico è quella fra BPCO e SC. La prevalenza di SC misconosciuto nei pazienti con BPCO è del 21% circa [28]; quella di disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della frazione di eiezione (FE) varia dal 10% al 46% [29]. Analogamente, la prevalenza di BPCO in pazienti ricoverati per SC è del 23% circa [30].

Le interrelazioni reciproche tra queste due patologie sono numerose e si esplicano a livello sia fisiopatologico sia clinico, ponendo al medico problemi di tipo diagnostico, terapeutico, gestionale e prognostico. Molti sintomi e segni clinici (dispnea, facile affaticabilità, astenia, malessere generale, ansia, depressione...) sono comuni a entrambe le malattie, ma anche a patologie neoplastiche, e ciò talvolta rende l'orientamento diagnostico particolarmente difficoltoso [31]. In uno studio condotto in Olanda, 405 pazienti seguiti dai medici di Medicina Generale per BPCO senza precedente diagnosi di SC sono stati rivalutati applicando i criteri GOLD per la verifica della diagnosi di BPCO [32] e quelli della Società Europea di Cardiologia [33] per la ricerca di eventuale SC. Quest'ultimo era presente nel 20% dei casi, nel 12% dei quali in associazione con la BPCO e nell'8% quale unica patologia. D'altro canto, nel 32% dei casi i sintomi erano dovuti a patologie polmonari varie, ma non a BPCO né a SC [34]. In una serie consecutiva di 80 pazienti con BPCO [35] afferenti a un Pronto Soccorso italiano per una riacutizzazione, questa non è stata correttamente individuata nel 16,3% dei casi e la sintomatologia è stata imputata ad altre patologie, in prevalenza a SC. L'esame radiologico del torace è spesso di scarso ausilio, in quanto l'iperespansione polmonare riduce la sensibilità del rapporto cardiotoracico e l'ombra cardiaca può risultare in-

grandita per la dilatazione del ventricolo destro, associata alla BPCO, piuttosto che per l'ingrandimento del ventricolo sinistro tipico dello SC [36]. Inoltre, è noto da tempo che nelle forme più avanzate di BPCO possono essere presenti segni radiologici di congestione polmonare in assenza di SC manifesto [37]. Perfino alcune anomalie elettrocardiografiche possono essere analoghe nelle due patologie [38]. La scarsa reperibilità della finestra acustica limita l'utilità dell'ecocardiogramma nel 10-30% dei casi [39]. La determinazione del *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) può risultare dirimente soprattutto nell'escludere un'origine cardiaca della dispnea acuta [40].

Purtroppo le difficoltà diagnostiche prima descritte possono generare atteggiamenti terapeutici non sempre corretti, con improvvisa somministrazione di β -stimolanti a soggetti affetti da SC acuto. Una recente indagine retrospettiva ha individuato questa pratica nel 21% dei pazienti che afferivano a Dipartimenti di Emergenza e in tali casi è stato evidenziato un peggioramento della prognosi con più frequente necessità di ventilazione strumentale [41].

Molto importanti sono le reciproche interferenze farmacologiche tra le due patologie. Alcuni studi retrospettivi sembrano indicare un aumentato rischio di mortalità e di riacutizzazione dello SC in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e con BPCO trattati con β 2-stimolanti *short-acting* per via inalatoria [22], rischio correlato direttamente al numero di confezioni annue utilizzate [42]; infatti, i β 2-agonisti non sono altamente selettivi e stimolano anche i recettori β 1 provocandone una down-regulation, responsabile dell'eccessiva stimolazione catecolaminica [22]. I preparati *long-acting* sembrerebbero più sicuri, in quanto più rapidamente rimovibili dai recettori miocardici [43]; in particolare, una metanalisi su 5.000 pazienti trattati con salmeterolo ha evidenziato che l'impiego cronico del farmaco non è risultato associato ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari, anche nei soggetti più anziani e/o con disturbi cardiaci concomitanti [44].

Altrettanto sicuri sembrano gli anticolinergici, che teoricamente potrebbero indurre effetti cardiaci simil-atropinici, ma nella pratica finora non vi sono state segnalazioni di effetti cardiaci negativi [45]. Non vanno poi dimenticati altri farmaci non consigliati dalle linee guida per la BPCO, ma ancora utilizzati nella pratica clinica corrente: i cortisonici per via orale che, inducendo ritenzione idrica, possono far precipitare uno SC; gli aminofillinici, che possono favorire l'effetto proaritmico dei β -stimolanti [46]. L'uso dei diuretici, necessari per lo SC, nei pazienti con BPCO di solito non crea problemi, ma per gli alti dosaggi va attentamente monitorata la kaliemia e valutata frequentemente la gasanalisi, in quanto un'eventuale alcalosi metabolica da contrazione potrebbe concorrere a ridurre la ventilazione [47]. La digitale deve sempre essere somministrata con cautela nella BPCO, poiché in caso di ipossiemia e acidosi può accentuare i suoi effetti proaritmici. Inoltre, può accentuare la vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossiemia [47]. ACE-inibitori e sartani, antagonizzando l'angiotensina-2 (potente vaso e broncocostrittore), possono avere effetti bene-

fici in pazienti con BPCO, attraverso una riduzione dell'ostruzione bronchiale e della pressione polmonare [48], e anche in virtù della loro attività antinfiammatoria [48] e del miglioramento degli scambi gassosi alveolari [49]. Tuttavia, gli ACE-inibitori inducono di frequente tosse, che può peggiorare la sintomatologia della BPCO; in questo caso è necessario sostituirli con i sartani.

Anche gli antialdosteronici potrebbero avere effetti polmonari negativi, in quanto l'aldosterone può provocare danno alla membrana alveolo-capillare [50]. I β -bloccanti vengono spesso negati ai pazienti con SC e associata BPCO [30,51] per il rischio di broncospasmo, che effettivamente esiste per quelli non cardioselettivi [52], mentre è raro per i β -bloccanti cardioselettivi, anche in pazienti con forme severe di BPCO [53]. Tuttavia, non esistono dimostrazioni dirette dell'efficacia clinica dei β -bloccanti nei pazienti con le due patologie associate, poiché la BPCO costituiva un criterio di esclusione nei grandi trial sullo SC. In un'indagine di registro tedesca è stata effettuata una simulazione di suddivisione dei pazienti in base alla sussistenza dei criteri di esclusione dai trial sui β -bloccanti nello SC: un terzo dei pazienti "non trial" sarebbe stato escluso dagli studi a causa della presenza di BPCO, ma analizzando la mortalità a tre anni in base all'uso o non uso di β -bloccanti è stata documentata una maggiore sopravvivenza tra coloro che assumevano i β -bloccanti [54].

L'impatto prognostico dell'associazione di BPCO e SC è particolarmente rilevante. Questi pazienti hanno una maggiore incidenza di IMA, di stroke (*hazard ratio*, HR: 1,26; intervallo di confidenza, IC, al 95%: 1,01-1,58), di riacutizzazione dello SC (HR: 1,35; IC al 95%: 1,00-1,82), di mortalità ospedaliera (HR: 1,50; IC al 95%: 1,00-2,26) ed extraospedaliera a un anno [30] (HR: 1,42; IC al 95%: 1,09-1,86) e a cinque anni (31% vs 42%; $p = 0,03$) e ciò vale sia in soggetti con FE ridotta sia in soggetti con FE conservata [51]. In questi pazienti, la mortalità nel lungo periodo è enormemente più bassa rispetto a quella della popolazione generale di pari età e sesso (31% vs 71%) [51].

Embolia polmonare

Una patologia che pone grandi problemi di diagnostica differenziale rispetto a una riacutizzazione della BPCO è l'embolia polmonare (EP), che colpisce tali pazienti più spesso di quanto sospettato. Studi autoptici hanno dimostrato presenza di emboli nelle arterie polmonari nel 27% dei soggetti con BPCO deceduti in seguito a riacutizzazione della malattia respiratoria [55].

Negli studi clinici, la prevalenza di EP in questi pazienti varia dallo 0% al 25% e al 29% [56-58], variabilità che dipende soprattutto dalla metodologia diagnostica utilizzata, ma anche dal fatto che l'EP sia sospettata o no [59], nonché dalla gravità della malattia di base [57]. Non vi sono caratteristiche che consentano di riconoscere l'una o l'altra causa, sebbene una "riacutizzazione" della BPCO da causa non individuata [57] o con caratteri sibilanti [58] possa

indurre il sospetto di EP. In tali pazienti sono meno frequenti alcuni pattern che in genere risultano altamente indicativi di EP, come per esempio il quadro elettrocardiografico S1 Q3 T3, oppure l'ipossia con ipocapnia (spesso, anzi, è presente ipercapnia a causa della BPCO) [60]; più frequente è invece il riscontro di blocco di branca destra o di fibrillazione atriale. La prognosi dei pazienti con BPCO che sviluppano un'EP è peggiore, con mortalità a 3 mesi del 12% e maggiore incidenza di emorragie [60], ma tentativi di profilassi primaria con eparina non hanno comportato una riduzione dell'incidenza di EP né della mortalità [61].

Conflitto d'interesse

Gli autori dichiarano che non esistono conflitti di interesse di ordine economico o di altro tipo.

Bibliografia

- [1] Bellis P (a cura di). Progetto Minerva: origini, metodologie, obiettivi. Torino: Centro Scientifico Editore, 2004.
- [2] Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121 (Suppl 5):121-6S.
- [3] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
- [4] Freeborne N, Lynn J, Desbiens NA. Insights about dying from the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(Suppl 5):S199-205.
- [5] Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-107.
- [6] Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28(6):1245-57.
- [7] Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370(9589):765-73.
- [8] Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):814-8.
- [9] Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006;100(1):115-22.
- [10] Gorge J, Kong DC, Thoman R, Stewart K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest* 2005;128(5):3198-204.
- [11] Simoni M, Carrozzi L, Baldacci S, et al. Respiratory symptoms/diseases, impaired lung function, and drug use in two Italian general population samples. *Respir Med* 2008;102(1):82-91.
- [12] Holquin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128(4):2005-11.
- [13] Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol* 2006;21(11):803-13.
- [14] McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007;62(5):411-5.
- [15] Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128(4):2640-6.
- [16] Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006;16(1):63-70.
- [17] Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489-97.
- [18] Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(5):649-51.
- [19] Leavitt BJ, Ross CS, Spence B, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114 (Suppl 1):I430-4.
- [20] Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):333-9.
- [21] Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125(6):2309-21.
- [22] Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003;123(6):1964-9.
- [23] Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE, Poole PJ, Cates CJ. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2003;97(10):1094-101.
- [24] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370(9589):797-9.
- [25] Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
- [26] Clayton TC, Thompson M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. *Eur Heart J* 2008;29(1):96-103.
- [27] Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007;131(4):1006-12.
- [28] McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al; BNP Multinational Study Investigators. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10(3):198-204.
- [29] Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):706-11.
- [30] Macchia A, Monte S, Romero M, D'Etterre A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9(9):942-8.

- [31] Walke LM, Gallo WT, Tinetti ME, Fried TR. The burden of symptoms among community-dwelling older persons with advanced chronic disease. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2321-4.
- [32] Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001;46(8):798-825.
- [33] Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22(17):1527-60.
- [34] Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26(18):1887-94.
- [35] Antonelli Incalzi R, Fuso L, Serra M, et al. Exacerbated chronic obstructive pulmonary disease: a frequently unrecognized condition. *J Intern Med* 2002;252(1):48-55.
- [36] Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004;125(2):669-82.
- [37] Rao BS, Cohn KE, Eldridge FL, Hancock EW. Left ventricular failure secondary to chronic pulmonary disease. *Am J Med* 1968;45(2):229-41.
- [38] Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ* 2002;324(7347):1201-4.
- [39] Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):670-5.
- [40] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
- [41] Singer AJ, Emerman C, Char DM, et al. Bronchodilator therapy in acute decompensated heart failure patients without a history of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 2008;51(1):25-34.
- [42] Au DH, Udris EM, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD; ACQUIP Investigators. Association between chronic heart failure and inhaled beta-2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J* 2004;148(5):915-20.
- [43] Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114(2):411-5.
- [44] Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest* 2003;123(6):1817-24.
- [45] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(2):217-24.
- [46] Shannon M. Life-threatening events after theophylline overdose: a 10-year prospective analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):989-94.
- [47] Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail* 2003;9(3):142-7.
- [48] Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003;58(7):556-8.
- [49] Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. *Chest* 2003;124(3):1090-102.
- [50] Agostoni P, Magini A, Andreini D, et al. Spironolactone improves lung diffusion in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26(2):159-64.
- [51] Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, Battle C, Tribouilloy C. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101(3):353-8.
- [52] Gheorghide M, Colucci WS, Swedberg K. Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107(12):1570-5.
- [53] Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566.
- [54] Jost A, Rauch B, Hochadel M, et al; HELUMA study group. Beta-blocker treatment of chronic systolic heart failure improves prognosis even in patients meeting one or more exclusion criteria of the MERIT-HF study. *Eur Heart J* 2005;26(24):2689-97.
- [55] Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978;73(4):460-5.
- [56] Fraise F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1109-14.
- [57] Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006;144(6):390-6.
- [58] Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir* 2002;19(4):415-23.
- [59] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007;62(2):121-5.
- [60] Monreal M, Muñoz-Torrero JF, Naraine VS, et al; RIETE Investigators. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med* 2006;119(10):851-8.
- [61] Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansótegui-Barrera E, et al. Can home prophylaxis for venous thromboembolism reduce mortality rates in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Arch Bronconeumol* 2006;42(3):130-4.