

Jerzy Głuszek

Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Tykarski

Niedokrwienie serca i nadciśnienie tętnicze u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i obturacyjny bezdech senny

Ischaemic heart disease and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea

Praca nie była finansowana

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects almost 10% of the adult population of our country; obstructive sleep apnoea is increasingly being recognized and concerns, according to accepted criteria, 2–9% of females and 4–24% of men. The greatest mortality in chronic obstructive pulmonary disease is not caused by respiratory failure, but cardiovascular complications, including ischaemic heart disease. Obstructive sleep apnoea in half the cases is complicated by hypertension, often refractory to antihypertensive therapy. The paper discusses the pathogenesis of ischaemic heart disease in patients with COPD with particular attention to the inflammation that occurs in these two diseases. The pathogenesis of hypertension in the course of obstructive sleep apnoea is also presented with particular emphasis on hypoxia and sympathetic stimulation. Prevention of coronary heart disease should be a priority of the procedure in chronic obstructive pulmonary disease. The paper also discusses the treatment of ischaemic heart disease, paying attention to the modification of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and discussing the influence of drugs used in COPD on the progression of ischaemic heart disease. Hypertension in the course of obstructive sleep apnoea is often resistant to therapy despite the use of continuous positive airway pressure devices, and often decrease after the use of aldosterone antagonists. Attention is drawn to the anti-inflammatory action of statins and trials of their use in the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea, cardiac ischaemia, hypertension, statins

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 567–574

Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) dotyka prawie 10% dorosłej populacji w Polsce, obturacyjny bezdech senny jest także coraz częściej rozpoznawany i dotyczy w zależności od przyjętych kryteriów od 2 do 9% kobiet i od 4 do 24% mężczyzn. Największa śmiertelność w POChP nie jest spowodowana niewydolnością oddechową, lecz powikłaniami sercowo-naczyniowymi, w tym niedokrwieniem serca. Obturacyjny bezdech senny w połowie przypadków powikłany jest nadciśnieniem tętniczym, bardzo często opornym na terapię hipotensyjną. W pracy omówiono patogenezę choroby niedokrwiennej serca u chorych na POChP zwracając szczególną uwagę na stan zapalny występujący w obu tych jednostkach chorobowych. Przedstawiono także patogenezę nadciśnienia tętniczego w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego ze szczególnym uwzględnieniem hipoksji i pobudzenia układu sympatycznego. Zapobieganie chorobie niedokrwiennej serca powinno stanowić jeden z priorytetów postępowania w POChP. W pracy omówiono także terapię choroby niedokrwiennej serca, zwracając uwagę na modyfikację tego leczenia u chorych na POChP oraz przedyskutowano wpływ leków stosowanych w POChP na progresję niedokrwienia serca. Nadciśnienie tętnicze

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Głuszek, Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Długa 1/2, tel.: 618 549 090, e-mail: jerzygluszek@o2.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.08.2012 r.
Copyright © 2013 PTChP
ISSN 0867–7077

w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego jest bardzo często oporne na terapię pomimo zastosowania w godzinach nocnych ciągłego dodatniego ciśnienia powietrza w drogach oddechowych, natomiast często zmniejsza się po zastosowaniu antagonistów aldosteronu. Zwrócono także uwagę na przeciwzapalne działanie statyn i próby ich stosowania w zapobieganiu zaostrzeń POChP.

Słowa kluczowe: przewlekła obturacyjna choroba płuc, obturacyjny bezdech senny, niedokrwienie serca, nadciśnienie tętnicze, statyny

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 567–574

Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) według ostatnich badań epidemiologicznych dotyczy prawie 10% dorosłej populacji powyżej 45. roku życia [1]. Występowanie obturacyjnego bezdechu sennego jest nieco mniej powszechne, jednak choruje na niego w zależności od przyjętych kryteriów od 2 do 9% kobiet i od 4 do 24% mężczyzn [2]. Ponadto u 10–20% chorych na POChP można stwierdzić zespół nakładania, to jest jednoczesnego występowania objawów POChP i obturacyjnego bezdechu sennego [3]. Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą postępującą, trudno poddającą się terapii i dość często kończąca się zgonem w wyniku głębokiej niewydolności oddechowej. Obserwacje kliniczne dowodzą jednak, że najczęstszą przyczyną zgonów chorych na POChP są schorzenia sercowo-naczyniowe, natomiast u 50% chorych na bezdech senny występuje nadciśnienie tętnicze, które wtórnie również zwiększa ryzyko pojawienia się niedokrwienia serca [4]. Wysoka jest również częstość występowania obturacyjnego bezdechu sennego wśród chorych z ostrym zespołem wieńcowym. Według Konecny i wsp. zespół ten występuje u 30–60% chorych z ostrym niedokrwieniem serca [5]. Jeszcze większą bo 70-procentową częstość występowania tego zespołu wśród chorych z zawałem serca notowali Al-Mabeireek i wsp. w szpitalach Arabii Saudyjskiej [6]. Częste występowanie choroby niedokrwiennej serca wśród chorych na POChP jest spowodowane wspólnymi czynnikami etiologicznymi i patofizjologicznymi, które sprzyjają powstaniu obu tych chorób. Na pierwszym miejscu trzeba wymienić palenie papierosów. Jest ono najważniejszym czynnikiem ryzyka POChP, w 90% odpowiedzialnym za rozwój tego schorzenia, a jednocześnie w istotny sposób sprzyja wystąpieniu niedokrwienia serca. Zmniejszona aktywność fizyczna spowodowana przewlekłym niedotlenieniem chorych z zaawansowaną POChP także jest ważnym elementem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Kolejnym czynnikiem patogenetycznym jest zwiększona insulinooporność, którą stwierdza się u chorych

na POChP. Insulinooporność występuje również w nadciśnieniu tętniczym i może przyspieszyć wystąpienie schorzeń serca. Zaostrzenia POChP wywołane zakażeniami bakteryjnymi i wirusowymi mogą również przyczynić się do rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych niejednokrotnie wykazywano fragmenty wirusowego lub bakteryjnego DNA [7]. We wspólnej patogenezie POChP i niedokrwiennej choroby serca istotną rolę odgrywa także przewlekłe niedotlenienie ustroju, hiperlipidemia towarzysząca obu tym stanom chorobowym oraz stan prozakrzepowy. Bardzo ważnym czynnikiem prowadzącym do przyspieszonej choroby niedokrwiennej serca, na który dopiero stosunkowo niedawno zwrócono większą uwagę jest przewlekły stan zapalny wywołany POChP. W przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc wykazano stan zapalny w tkance gruczołowej, przydane dróg oddechowych i ścianie naczyń krwionośnych. Komórki zapalne stwierdza się w płwocinie chorych z zaostrzeniem POChP. W surowicy krwi chorych na POChP stężenie markerów zapalnych jak białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*) jest znacznie zwiększone [8]. Stan zapalny z kolei inicjuje proces miażdżycowy w naczyniach krwionośnych, a także bierze udział we wszystkich dalszych etapach rozwoju procesu miażdżycowego łącznie z końcowym jego etapem jakim jest pęknięcie blaszki miażdżycowej [9, 10]. Wykazano między innymi, że zwiększone stężenie CRP aktywuje komplement, czynnik aktywujący płytki i cytokiny, stymuluje leukocyty do uwalniania wolnych rodników oraz zwiększa ekspresję molekuł adhezyjnych. Obecność CRP jest mediatorem zwiększonego wychwytu LDL do komórek piankowych obecnych w blaszkach miażdżycowych. Zaobserwowano także, że CRP sprzyja destabilizacji tych blaszek i zapoczątkowaniu w tym miejscu agregacji płytek prowadząc bezpośrednio do zawału serca [11]. Ostatnie metaanalizy wskazują, że zwiększone stężenie CRP w surowicy krwi jest niezależnym istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca

[12]. Ryzyko zawału serca wśród osób z niezbyt nasilonym natężeniem tradycyjnych czynników ryzyka wieńcowego jest szczególnie duże jeśli stężenie białka ostrej fazy jest wysokie. Dysponujemy obecnie licznymi dowodami klinicznymi wskazującymi na istotną rolę procesu zapalnego w rozwoju zmian miażdżycowych naczyń wieńcowych. I tak, wykazano dwukrotnie częstsze występowanie zawałów serca u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [13]. Ryzyko zawałów serca jest jeszcze znacznie większe u chorych z toczeniem rozsianym [14]. Obserwano 8–9-krotnie częstsze występowanie ostrego zespołu sercowego u młodych kobiet w stosunku do rówieśniczek bez tego schorzenia [15]. Ryzyko ostrej niewydolności wieńcowej jest nie tylko zwiększone w POChP, lecz istotnie koreluje z wartością natężonej jednosekundowej objętości wydechowej (FEV_1 , *forced expiratory volume in one second*) [16].

Liczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca wykazano także u chorych na obturacyjny bezdech senny. Poza przewlekłym stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym i dysfunkcją śródbłonna bardzo często u chorych na obturacyjny bezdech senny stwierdza się nadwagę lub otyłość, a więc stany prowadzące do insulinooporności i rozwoju procesu miażdżycowego. Bardzo ważnymi czynnikami patogenetycznymi obturacyjnego bezdechu sennego są pobudzenie układu sympatycznego i hipoksemia. W przebiegu hipoksji zwiększa się stężenie czynnika HIF-1 (*hipoxia-inducible factor-1*), który nasila stan zapalny ustroju, zwiększa stężenie CRP, TNF- α , interleukiny-6 [17]. Dysponujemy obecnie wieloma dowodami laboratoryjnymi i klinicznymi, które wskazują, że przewlekły stan zapalny może prowadzić do nadciśnienia tętniczego. Białko CRP obniża ekspresję eNOS, co prowadzi do zmniejszonego uwalniania tlenu azotu i upośledzenia funkcji śródbłonna [18]. To przekłada się na zwiększone napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych i wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Zwiększone stężenie białka CRP potęguje także działanie receptora AT1 w ścianie naczyń krwionośnych, a to prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego [19]. Obserwowano także, że dodanie rekombinowanego CRP do komórek śródbłonna człowieka zwiększa aktywność endoteliny pierwszej (ET_1), bardzo silnego związku zwięzającego naczynia krwionośne [20]. Stan zapalny zwiększa także sztywność naczyń krwionośnych, uważaną za wczesny marker zmian miażdżycowych [21]. Również prospektywne badania kliniczne wskazują na istotną patogenetyczną rolę przewlekłego

zapalenia w rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego. W jednym z tych badań obserwowano przez 7,8 roku dużą, bo liczącą 20 525, populację kobiet, u których wyjściowo oznaczono stężenie CRP w surowicy krwi [22]. W ciągu tego czasu u 5365 kobiet rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Pomimo uwzględnienia czynników zakłócających jak: wiek, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, współistniejących schorzeń wywiadu rodzinnego, nałogu palenia, utrzymywała się istotna zależność pomiędzy wyjściowym stężeniem CRP w surowicy krwi a późniejszym rozwojem nadciśnienia tętniczego. U kobiet z grupy podwyższonego stężenia CRP ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego było o 52% wyższe niż u kobiet z niskim stężeniem tego białka. W kolejnym prospektywnym badaniu dotyczącym mężczyzn w średnim wieku po 11 latach obserwacji również notowano 2,8 raza częstszy rozwój nadciśnienia tętniczego u osób z wyjściowo wysokim stężeniem CRP w stosunku do mężczyzn z najniższym poziomem CRP w surowicy krwi [23]. Podobne obserwacje poczynili Matace-Raso i wsp., którzy w 2010 roku ogłosili wyniki prospektywnego badania *Rotterdam Study*, a które objęło 1637 zdrowych osób w wieku $64 \pm 6,4$ roku [24]. Po okresie siedmioletniej obserwacji u 252 osób rozwinęło się nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu wieku, płci, BMI, stężenia cholesterolu w surowicy krwi, palenia papierosów i wyjściowych wartości ciśnienia u osób z wyjściowym wyższym stężeniem CRP w surowicy krwi istotnie częściej rozwijało się skurczowe nadciśnienie tętnicze [24]. Nie tylko przewlekły stan zapalny, lecz także pobudzenie układu sympatycznego sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Aktywacja układu sympatycznego wywołana jest bezpośrednim działaniem czynnika HIF-1, a także powtarzającymi się okresami bezdechu. U chorych na obturacyjny bezdech senny stwierdzono podwyższone stężenie katecholamin w surowicy krwi i znaczny wzrost napięcia układu sympatycznego w badaniu mikroangiograficznym [25, 26]. Ostatnio zwrócono uwagę na częstsze występowanie hiperaldosteronizmu u chorych na obturacyjny bezdech senny. Calhoun i wsp. obserwowali zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi u prawie co czwartego chorego na obturacyjny bezdech senny, natomiast zwiększone stężenie aldosteronu w surowicy krwi u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym cytowani autorzy wykazali u niecałych 10% chorych [27]. Hiperaldosteronizm jest

więc kolejną przyczyną nadciśnienia tętniczego u chorych na obturacyjny bezdech senny.

Niedokrwienie serca u chorych na POChP może stwarzać trudności diagnostyczne. Nie zawsze bowiem występuje u tych chorych charakterystyczny ból za mostkiem. Często chorzy skarżą się na duszności w czasie wysiłku fizycznego, a te objawy są przed wszystkim typowe dla POChP. Często również nie można wykonać wysiłkowej próby elektrokardiograficznej z uwagi na zmniejszoną tolerancję wysiłku u chorych na POChP. Wielu autorów radzi wykonać tomograficzne badanie tętnic wieńcowych, gdyż jest ono nieinwazyjne i dobrze koreluje z badaniem koronarograficznym zwłaszcza u chorych, u których nie wykonywano jeszcze poszerzania naczyń wieńcowych z zakładaniem stentów. Śmiertelność roczna po zawale serca pomimo wykonania angioplastyki i leczenia beta-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny u chorych na POChP jest dwukrotnie większa niż u osób bez tego schorzenia [28]. Częściej również po zawale występuje niewydolność serca i konieczność rehospitalizacji. U chorych na POChP istotnie częściej występuje angina Prinzmetal'a [29]. Podkreśla się, że powikłania sercowo-naczyniowe u chorych na POChP są częstsze u kobiet i osób przed 58. rokiem życia niż w ogólnej populacji [30].

Również w obturacyjnym bezdechu sennym ryzyko wystąpienia chorób serca jest znacznie zwiększone. Obserwując przez 7 lat chorych na obturacyjny bezdech senny, Peker i wsp. zauważyli zwiększoną śmiertelność spowodowaną niedokrwieniem serca [31]. Z kolei Steiner i wsp. wykazali częstszą restenozę naczyń wieńcowych u chorych na obturacyjny bezdech senny [32]. U chorych na obturacyjny bezdech senny zwiększona częstość zawałów serca pojawia się w godzinach nocnych [33]. Można przypuszczać, że jest to wywołane okresami bezdechów powtarzających się w ciągu nocy. Natomiast u osób bez tego schorzenia zawały są najczęstsze w godzinach rannych [33]. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że w tej porze dnia obserwuje się najwyższe ciśnienie tętnicze (*morning surge*). Rozbieżne są natomiast opinie, czy częstość występowania bezdechów koreluje z incydentami sercowo-naczyniowymi. Podczas gdy Pack i wsp. [34] zauważyli, że w ciężkim przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest większe, to Sahar i wsp. twierdzą, że częstość epizodów choroby niedokrwiennej wzrasta już w okresie niewielkiego natężenia

obturacyjnego bezdechu sennego i nie zwiększa się już w miarę bardziej zaawansowanego stopnia tego schorzenia [35].

Zapobieganie chorobie niedokrwiennej serca u chorych na POChP zasadniczo nie odbiega od profilaktyki chorób serca u chorych bez POChP. Zaprzestanie palenia papierosów jest niezwykle ważne zarówno ze względu na zmiany płucne, jak i sercowo-naczyniowe. Otyłość lub nadwaga sprzyjająca rozwojowi cukrzycy i wtórnie chorobom serca jest bardzo częsta u chorych na obturacyjny bezdech senny, natomiast znacznie rzadziej występuje u chorych na POChP. U tych ostatnich nie rzadko stwierdza się obniżony wskaźnik BMI, a nawet objawy niedożywienia. Otyłość patologiczna u chorych na obturacyjny bezdech senny jest ostatnio coraz częściej leczona przy pomocy zabiegów bariatrycznych. Zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby niedokrwiennej serca bardzo ważne jest leczenie hiperlipidemii. Stosowanie statyn istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca nie tylko poprzez obniżenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi, lecz także poprzez zmniejszenie stanu zapalnego. Dowodem na korzystny wpływ statyn na stan zapalny jest między innymi spadek stężenia białka ostrej fazy, jaki obserwuje się już po krótkotrwałej terapii tymi lekami. W badaniu *Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) wykazano, że podawanie rosuwastatyny osobom z prawidłowym stężeniem cholesterolu lecz podwyższonym stężeniem CRP istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca [36]. Nieoczekiwanie okazało się również, że stosowanie statyn u chorych na POChP i niedokrwienie serca nie tylko zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca, lecz także redukuje częstość zaostrzeń POChP. Blamoun i wsp. zaobserwowali, że stosowanie statyn aż o 80% zmniejszyło częstość zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc wymagających natychmiastowej intubacji [37]. W kolejnej pracy obejmującej ponad 6000 chorych na POChP Huang i wsp. wykazali, że stosowanie statyn także istotnie zmniejszyło odsetek chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzeń tej choroby w porównaniu z 12 000 chorych na POChP nieleczonych statynami [38]. Podobne wyniki otrzymali także Bartziakas i wsp., obserwując zmniejszenie zaostrzeń zarówno w przebiegu łagodnej oraz ciężkiej POChP [39]. Stosowanie badanego leku jest najbardziej uzasadnione wówczas, kiedy zmniejsza ono śmiertelność leczonych chorych. W bieżącym

roku ukazały się dwie prace, jedna z Wielkiej Brytanii, druga z Nowej Zelandii, w których obserwowano odpowiednio 40% i 31% spadek śmiertelności chorych na POChP w wyniku podawania statyn [40, 41]. Zdaniem autorów tych prac zmniejszenie śmiertelności nastąpiło wskutek nie tylko bardziej skutecznej profilaktyki choroby niedokrwiennej serca, lecz także zmniejszenia natężenia objawów POChP. Konieczne są jednak dalsze badania, które zweryfikują te inspirujące lecz wstępne doniesienia.

W zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca konieczna jest skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego. Większość beta-adrenolityków podanych jako leki hipotensyjne u chorych na obturacyjny bezdech senny lub w celu prewencji niedokrwienia serca u chorych na POChP mogą zaostrić obturację oskrzeli i znacznie pogorszyć stan chorego [42]. Lekami z wyboru są w tej sytuacji te beta-adrenolityki, które mają najwyższe własności kardioselektywne. Bezpiecznym preparatem jest nebiwolol, gdyż charakteryzuje się bardzo wysoką kardioselektywnością i nie upośledza drożności oskrzeli. W ocenie Shorta i wsp. stosowanie kardioselektywnych beta-adrenolityków może nawet poprawić rokowanie chorych na POChP [43]. Alternatywnym postępowaniem może być podanie preparatów iwabradyny, które podobnie jak beta-adrenolityki zwalniają czynność serca i poprawiają rokowanie chorych z niedokrwieniem serca. Dysponujemy już większymi badaniami klinicznymi iwabradyny w terapii niedokrwienia serca u chorych na POChP które dowodzą, że iwabradyna nie wpływa na wyniki badania spirometrycznego i zmniejsza natężenie stanu zapalnego [44, 45]. Inhibitory konwertazy angiotensyny stosunkowo często wywołują suchy, uporczywy kaszel. Napady takiego kaszlu można pomylić z zaostreniem POChP. Z tego powodu chętniej stosuje się zarówno w leczeniu nadciśnienia, jak w terapii choroby niedokrwiennej serca sartany, gdyż charakteryzują się takimi samymi własnościami leczniczymi jak inhibitory konwertazy angiotensyny i jednocześnie pozbawione są działań niepożądanych (m.in. kaszlu). Diuretyki stosowane z powodu nadciśnienia tętniczego mogą spowodować zagęszczenie wydzieliny w drogach oddechowych i utrudnić pasaż dróg oddechowych. Wyjątkiem są antagoniści aldosteronu, jak już wcześniej wspomniano obniżają one odporne nadciśnienie tętnicze i poprawiają stan chorych na obturacyjny bezdech senny [46]. Leki z grupy antagonistów wapnia mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na nadciśnienie i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Nie poprawiają one jednak rokowania u chorych z niedokrwieniem serca. U chorych z nadwagą lub otyłych unika się również jednoczesnego podawania diuretyków i beta-adrenolityków, gdyż takie połączenie lekowe sprzyja rozwojowi cukrzycy.

W okresie rozwiniętego już niedokrwienia serca podstawowym objawem jest ból wieńcowy pojawiający się w czasie wysiłku fizycznego. Najczęściej stosowanymi lekami objawowymi są nitraty stosowane wziewnie lub doustnie oraz beta-adrenolityki. Wśród tych ostatnich, jak wspomniano poprzednio, lekiem bezpiecznym u chorych na POChP jest nebiwolol. U niektórych chorych korzystne jest dodanie leków z grupy antagonistów wapnia. W tym miejscu należy przypomnieć, że nitraty łagodzą lub znoszą bóle wieńcowe, natomiast dotychczas nie udowodniono, aby poprawiały one rokowanie w chorobie niedokrwiennej serca. Natomiast stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach oraz niektórych inhibitorów konwertazy nie zmniejsza dolegliwości bólowych chorego lecz w dalszej perspektywie poprawia rokowanie. Beta-adrenolityki łagodzą zarówno dolegliwości wieńcowe, jak i zmniejszają ryzyko niedokrwienia serca. Bezpieczne u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i obturacyjny bezdech senny są również preparaty trimetazydyny, które mogą poprawić metabolizm niedokrwionego mięśnia sercowego i zmniejszyć dolegliwości chorego. Nawracające bóle wieńcowe, nieustępujące po wyżej wymienionych lekach są wskazaniem do wykonania angioplastyki wieńcowej, względnie przy zajęciu pnia lewej tętnicy wieńcowej lub trzech naczyń wieńcowych do wykonania zabiegu CABG. Rokowanie zabiegu CABG w przebiegu POChP jest obarczone większym ryzykiem, a zaawansowana POChP może być przeciwwskazaniem dla wykonania operacji CABG (prześłowania naczyń wieńcowych). Próbuje się wówczas wykonywać pojedyncze angioplastyki, kolejno rozszerzając w ciągu kilku miesięcy zwężone naczynia.

Zastosowanie w godzinach nocnych ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) znacznie poprawia komfort życia chorych na obturacyjny bezdech senny, a także obniża stężenie cholesterolu w surowicy krwi [47]. Natomiast opinie w piśmiennictwie są podzielone, czy terapia taka zmniejsza ryzyko wystąpienia niedokrwienia serca. Colish i wsp. obserwowali poprawę kilku parametrów w rezonansie magnetycznym i badaniu echokardiograficznym po 6 miesiącach terapii za pomocą CPAP [48]. Ten sposób postępowania u chorych na obturacyjny bezdech senny jednak

bez senności w ciągu dnia nie zmniejszył istotnie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca [49]. W celu ostatecznego ustalenia korzyści z zastosowania CPAP w zapobieganiu schorzeń sercowo-naczyniowych toczą się obecnie trzy duże randomizowane badania kliniczne. W Europie zrekrutowano 400 chorych z niedokrwieniem serca i obturacyjnym bezdechem sennym, a punktami końcowymi są rewaskularyzacja naczyń wieńcowych, zawał serca, udar i śmiertelność wywołana przyczynami sercowo-naczyniowymi [50]. W Stanach Zjednoczonych do podobnego badania HeartBEAT zrandomizowano 352 osoby. Wreszcie do trzeciego wielośrodkowego badania *Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Obstructive Sleep Apnea to Prevent Cardiovascular Disease* planuje się zrekrutowanie 5000 chorych w Australii, Chinach, Indiach i Nowej Zelandii [51].

Należy zastanowić się również, czy leki stosowane w POChP mogą być szkodliwe dla niedokrwiennej choroby serca. Najwięcej zastrzeżeń budzi podawanie rozszerzających oskrzela beta-2-mimetyków. Mogą one wywoływać zmiany w EKG i sprzyjać wystąpieniu migotania przedsionków. Mimo że leki te podawane są drogą wziewną, to jak wykazał DeVries F. i wsp., mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca w prewencji wtórnej [52]. Nie obserwowano takiego szkodliwego działania u chorych na POChP, którzy nie przeżyli jeszcze zawału serca. Wziewne steroidy tłumią nie tylko miejscowy stan zapalny w drogach oddechowych, lecz także zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. W wykonanej przez Lofdahla i wsp. *post hoc* analizie badania *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (EUROSCOP) zanotowano, że wśród leczonych budesonidem w dawce dobowej 800 µg wystąpiło 18 zawałów serca, w grupie placebo 31 zawałów serca ($p < 0,01$) [53]. Sprzeczne opinie pojawiały się w piśmiennictwie odnośnie do leków antycholinergicznych, które obwiniano o powodowanie wzrostu liczby chorych z niedokrwieniem serca. Metaanalizy oparte na badaniach obserwacyjnych przemawiają za zwiększoną śmiertelnością sercową u chorych leczonych lekami antycholinergicznymi, zwłaszcza krótko działającym ipratropium, natomiast duże badanie randomizowane ze stosowaniem tiotropium (badanie *Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* [UPLIFT]) wykazują zmniejszoną śmiertelność sercowo-naczyniową [54].

Terapia nadciśnienia tętniczego w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego jest trudna. Większość tych chorych z nadciśnieniem

tętnicznym jest oporna na terapię hipotensyjną. Początkowo wielkie nadzieje budziło zastosowanie stałego dodatniego ciśnienia powietrza w drogach oddechowych w godzinach nocnych. Mimo że terapia taka znacznie poprawia czynność śródbrzońka i jakość życia chorych (zmniejszenie senności w ciągu dnia), to jednak spadek ciśnienia tętniczego na skutek tej terapii jest stosunkowo niewielki. W kilku badaniach wykazano, że ciśnienie skurczowe obniża się tylko od 1,67 mm Hg do 3,9/1,4 mm Hg [55, 56]. Hipotensyjna terapia farmakologiczna musi obejmować równoczesne stosowanie kilku leków hipotensyjnych o zróżnicowanym mechanizmie działania, w tym leku moczopędnego. Ostatnio poleca się podawanie antagonistów aldosteronu. Leki te nie tylko skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, lecz także istotnie zmniejszają ilość bezdechów w ciągu nocy [46]. Zdaniem Gaddama spironolakton zmniejsza obrzęk tylnej ściany gardła i języczka i tą drogą zmniejsza częstość zapadania się górnych dróg oddechowych [46]. W bardzo uporczywych przypadkach opornego nadciśnienia tętniczego próbuje się ostatnio wykonywać denerwację tętnic nerkowych. Wstępne wyniki takiego postępowania są bardzo zachęcające [57].

Zarówno w POChP, jak i obturacyjnym bezdechu sennym śmiertelność z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych jest bardzo wysoka. Odpowiednie zapobieganie i terapia niedokrwiennej choroby serca u osób na POChP mogą istotnie przedłużyć życie tych chorych. U pacjentów na obturacyjny bezdech senny nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie jest przyczyną następowej niewydolności serca i udarów mózgu. Z tego powodu terapia obu schorzeń, to jest POChP i obturacyjnego bezdechu sennego, wymaga współdziałania pulmonologa, kardiologa i hipertensjologa.

Konflikt interesów

Autor nie deklaruje konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

1. Pierzchała W., Niżankowska-Mogilnicka E., Mejza F. Przewłoka obturacyjna choroba płuc. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 601–610.
2. Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Annals Saudi Medicine* 2011; 31: 1–3.
3. Lee R., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17: 79–83.
4. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. i wsp. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
5. Konecny T., Kuniyoshi F.H., Orban M. i wsp. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 742–743.

6. Al-Mobeireek A.F., Al-Kassimi F.A., Al-Majed S.A., Al-Hajjaj M.S., Bahammam A.S., Sultan I. Clinical profile of sleep apnea syndrome. A study at a university hospital. *Saudi Med. J.* 2000; 21: 180–183.
7. Borel N., Pospischil A., Dowling R.D., Dumrese C., Gaydos C.A., Antigens of persistent Chlamydia pneumonia within coronary atheroma from patients undergoing heart transplantation. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65: 171–177.
8. Solanes L., Bolibar I., Liauger M.A., Medrano C., Peiro M., Fraga M. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease related to systemic inflammation. *Med. Clin. (Barc) Med. Clin. (Barc)* 2012; 139: 430–436.
9. Zhang R., Zhang Y.Y., Huang X.R. i wsp. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension* 2010; 55: 953–960.
10. Rizzo M., Corrado E., Coppola G., Muratori I., Novo G., Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coronary Artery Diseases* 2009; 20: 15–20.
11. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6–11.
12. He L.P., Tang X.Y., Ling W.H., Chen W.Q., Chen Y.M. Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndromes: a meta-analysis of longitudinal studies. *Heart* 2010; 96: 339–346.
13. Kerola A.M., Kauppi M.J., Kerola T., Nieminen T.V. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1606–1615.
14. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T i wsp. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44: 2331–2337.
15. Bengtsson C., Ohman M.L., Nived O., Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012; 21: 452–459.
16. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G., Hart C.L., Gillis C.R., Hawthorne V.M. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–715.
17. Holger K., Elzschig Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. *N. Eng. J. Med.* 2011; 364: 656–65.
18. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I., Shaul P., Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 17: 1439–1441.
19. Vongpatanasin W., Thomas D.D., Schwartz R., Cassis L.A., Osborne-Lawrence S., Hahner L. C-reactive protein causes down regulation of vascular angiotensin subtype 2 receptor and systolic hypertension in mice. *Circulation* 2007; 115: 1020–1028.
20. Virdis A., Ghiadoni Y., Plantinga S., Taddei S., Salvetti A. C-reactive protein and hypertension: Is there a causal relationship? *Current Pharmaceutical Design* 2007; 13: 1693–1698.
21. Kullo I.J., Seward J.B., Bailey K.R., Bielak L.F., Grossbard B.R., Sheedy P.F. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from community. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 1123–1129.
22. Sesso H.D., Buring J.E., Rifai N., Blake G.J., Ridker P.M. C-reactive protein and risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945–2951.
23. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Punnonen K., Valkonen V.P., Funtas R. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 859–865.
24. Matace-Raso F.U.S., Verwoert G.C., Hofman A., Witteman J.C.M. Inflammation and incident-isolated systolic hypertension in older adults: the Rotterdam study. *J. Hypertens.* 2010; 28: 892–895.
25. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Cooley R.L. Sympathic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–776.
26. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T. Sympathetic activity is reduced by CPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 23, 255–262.
27. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125, 112–117.
28. Salisbury A.C., Reid K.J., Spertus J.A. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 636–641.
29. Rich M.W. An association between Prinzmetal's angina pectoris and obstructive lung disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1612–1613.
30. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P. Jr, DeLuise C., Lanes S., Eisner M.D. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075.
31. Peker Y., Hedner J., Norum J., Kraiczi H., Carlson I. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 159–165.
32. Steiner S., Schueller P.O., Hennesdorf M.G., Behrendt D., Stauer B.E. Impact of obstructive sleep apnea on occurrence of stenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease. *Respir. Res.* 2008; 9: 50.
33. Gami A.S., Howard D.E., Olson E.J., Somers V.K. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1206.
34. Pack A.I., Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2009; 51: 434–451.
35. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. i wsp. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25.
36. Mora S., Glynn R.J., Boekholdt S.M., Nordestgaard B.G., Kastelein J.J., Ridker P.M. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1521–1528.
37. Blamoun A.I., Batty G.N., DeBari V.A., Rashid A.O., Sheikh M., Khan M.A. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1373–1378.
38. Huang C.C., Chan W.L., Chen Y.C. i wsp. Statin use and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1365–1370. Epub2011 Oct 2.
39. Bartzokas K., Papaioannou A.I., Minas M. i wsp. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: a prospective study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24: 625–631. Epub 2011 Jun 28.
40. Lawes C.M., Thornley S., Young R. i wsp. Statin use in COPD patients is associated with a reduction in mortality: a national cohort study. *Prim. Care Respir J.* 2012; 21: 35–40.
41. Sheng X., Murphy M.J., MacDonald T.M. i wsp. Effect of statins on total cholesterol concentrations, cardiovascular morbidity, and all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Clin. Ther.* 2012; 34: 374–384. Epub2012 Jan 12.
42. Anderson E.G., Calcraft B., Jariwalla A.G. Persistent asthma after treatment with β -blocking drugs. *Br. J. Dis. Chest* 1979; 73: 407–408.
43. Short P.M., Lipworth S.L., Elder D.H., Schembri S., Lipworth B.J. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: **d2549**.
44. Komlev A.D., Kuziaev A.I., Laskin G.M., Kuzenkova V.E., Kolesova M.V. Effect of the I(f) channel blocker ivabradine on the parameters of external respiration function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in its stable course period. *Ter. Arkh.* 2010; 82: 23–25.
45. Majewski S., Słomka S., Zielińska-Wyderkiewicz E., Ciebada M., Górski P. Heart rate-lowering and respiratory safety of

- ivabradine in patients with obstructive airway disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2012; 12: 179–188.
46. Gaddam K., Pimenta E., Thooma S.J. i wsp. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J. Human Hypertension* 2010; 24: 532–553.
 47. Kumor M., Pielicki P., Przybyłowski T., Rubinsztajn R., Zieliński J., Chazan R. Trzymiesięczne leczenie za pomocą ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) obniża stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji LDL we krwi, ale nie wpływa na stężenie homocysteiny i leptyny w surowicy u chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu (OBPS) bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca (CHNS). *Pulmonol. Alergol. Pol.* 2011; 79: 173–183.
 48. Colish J., Walker J.R., Elmayegi N. i wsp. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141: 674–681.
 49. Barbe F., Durán-Cantolla J., Sanchez-de-la-Torre M. i wsp. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161–2168.
 50. Peker Y., Glanz H., Thunstrom E., Kallryd A., Herlitz J., Ejdeback J. Rationale and design of the Randomized Intervention with CPAP in Coronary Artery Disease and Sleep Apnoea (RICCADSA) TRIAL. *Scand. Cardiovas J.* 2009; 43: 24–31.
 51. Budhiraja R., Budhiraja P., Quan S.F. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respiratory Care* 2010; 55: 1322–1332.
 52. de Vries F., Pouwels S., Bracke M. i wsp. Use of beta2 agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65: 580–649.
 53. Löfdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B., Boe J., Thorén A. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1119.
 54. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Nannini L.J., Plaza Moral V., Schiavi E.A. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Med.* 2009; 103: 1421–1429.
 55. Sharma S.K., Agrawal S., Damodaran D. i wsp. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2277–2286.
 56. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. i wsp. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161–2168.
 57. Clark D. 3rd, Guichard J.L., Calhoun D.A., Ahmed M.I. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad. Med.* 2012; 124: 67–73.