

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii,
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Choroby układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z POChP lub astmą — o czym warto pamiętać w codziennej praktyce?

Cardiovascular diseases in patients with COPD or asthma — what should be kept in mind in everyday practice?

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego oraz choroby układu oddechowego pozostają główną przyczyną zarówno hospitalizacji, jak i zgonów w Europie. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i astma zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia, a przewlekła reakcja zapalna wydaje się być jedną z jego głównych przyczyn. Niektórzy eksperci nazywają wyżej wymienione jednostki chorobowe nieklasycznymi czynnikami ryzyka, o których należy koniecznie pamiętać przy ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego pacjentów. Skuteczne leczenie chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i astmy oraz POChP, z uwzględnieniem preferowanych grup leków oraz zagrożeń, jakie może nieść ze sobą nieskuteczna farmakoterapia, może się korzystnie przełożyć nie tylko na poprawę kontroli najważniejszych chorób płuc, ale potencjalnie również zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób serca i naczyń.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, tom 11, nr 4, 156–167

Słowa kluczowe: choroby układu sercowo-naczyniowego, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc

ABSTRACT

Cardiovascular and respiratory diseases remain leading causes of both hospitalization and mortality in Europe. Both chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma increase the risk of cardiovascular disease and chronic inflammation appears to be a major contributor to this risk. These abnormalities are considered by some expert as non-classical risk factors that need to be remembered when assessing cardiovascular risk in patients. Effective treatment of cardiovascular diseases, asthma and COPD, considering the preferred drug classes and the risks of ineffective pharmacotherapy, may not only improve the control of major pulmonary diseases, but potentially reduce the risk of cardiovascular disease.

Forum Medycyny Rodzinnej 2017, vol 11, no 4, 156–167

Key words: cardiovascular diseases, asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 1897–3590

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego pozostają obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów i hospitalizacji w Europie [1]. Jest to szczególnie istotne, kiedy występują w grupie pacjentów dotkniętych już innymi groźnymi dla życia schorzeniami.

Choroby układu oddechowego, plasują się również w czołówce przyczyn zgonów zaraz po chorobach układu krążenia oraz nowotworach. Wśród nich niewątpliwie największe rozprzestrzenienie oraz znaczenie zarówno dla jakości życia oraz rokowania pacjentów, mają dwa schorzenia — przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) oraz astma.

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych i występowaniem takich objawów, jak świszczący oddech, kaszel, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. W krajach rozwiniętych prawie 8,6% dzieci i 7,4% dorosłych choruje na astmę [2]. Jako globalny przewlekły problem zdrowotny we wszystkich kręgach wiekowych, astma dotknęła około 300 milionów osób na całym świecie, powodując zwiększoną umieralność, wydatki na leczenie i obciążenie systemu opieki zdrowotnej w wielu regionach świata [3].

Kolejna z chorób z tej grupy — POChP — jest rodzajem obturacyjnej choroby płuc charakteryzującej się długotrwałą redukcją przepływu powietrza [4]. Główne objawy obejmują duszność i kaszel oraz nadmierne wykrztuszanie płwociny. W większości badań dotyczących częstości występowania POChP stosuje się definicję *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), według której POChP charakteryzuje się przewlekłym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, a podstawę rozpoznania stanowi stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, *forced expiratory volume in one second*) do pojem-

ności życiowej (znany również jako wskaźnik Tiffeneau) wynoszący 0,7.

Częstość występowania POChP jest bardzo różna i zależna od lokalizacji geograficznej i narażenia na dodatkowe czynniki środowiskowe (zarówno klasyczne, jak i nieklasyczne). Szacuje się, że wynosi ona dla mężczyzn od około 9% w Reykjaviku, Islandii, do 22% w Cape Town, w Afryce Południowej, a dla kobiet od 4% w Hanowerze do 17% w Cape Town. W Polsce na podstawie badań częściowych szacuje się, że populacja chorych na POChP stanowi 10% populacji powyżej 40. roku życia. Warto oczywiście pamiętać, że u części pacjentów choroba niestety może nie być rozpoznana. W przypadku POChP również obserwuje się przewlekłą reakcję zapalną w oskrzelach, powodującą występowanie odpowiedzi zapalnej w całym organizmie.

POTENCJALNA WSPÓLNA PATOGENEZA

Jednym wspólnym mianownikiem w przypadku współwystępowania astmy czy POChP i chorób współistniejących jest zapalenie ogólnoustrojowe. U większości pacjentów z astmą lub POChP obserwuje się zwiększone stężenie cytokin (czynnik martwicy nowotworu α i interleukiny 6 i 8), adipokiny (leptyna, grelina) i białka ostrej fazy [białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), fibrynogen] [5, 6]. W kilku dotychczasowych badaniach obserwowano znaczenie biomarkerów zapalenia ogólnoustrojowego u pacjentów z chorobami płuc, szczególnie gdy choroba jest bardzo nasiloną oraz w czasie występowania zaostrzenia [7]. To, czy obecne w krwi krążącej markery zapalenia przedostają się z płuc do krążenia systemowego, czy tylko odzwierciedlają stan zapalny obecny w płucach, jest obecnie niejasne [8, 9].

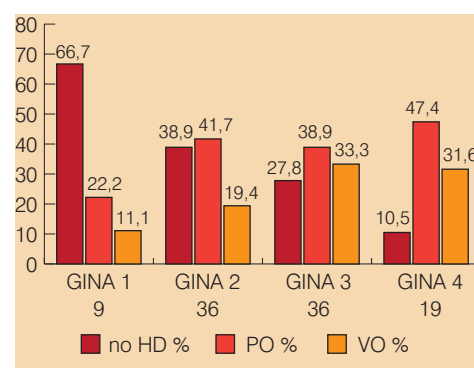
Pomimo podobieństwa klinicznych objawów astmy i POChP, występują wyraźne różnice w mechanizmie zapalenia występującym w drogach oddechowych u pacjentów z obiema chorobami. Dotyczą one różnych komórek zapalnych i różnych mediatorów zaangażowa-

nych w powstawanie procesu. Ponadto zapalenie widoczne w astmie obecne jest głównie w drogach oddechowych większego kalibru, chociaż niewielkiej średnicy oskrzela i oskrzeliki również mogą być dotknięte procesem chorobowym, co zwykle związane jest z cięższym przebiegiem choroby, niemniej astma i proces zapalny nie wpływają na miąższ płuc. W przeciwieństwie do tego, POChP wpływa głównie na małe drogi oddechowe i miąższ płuc, chociaż podobne zmiany zapalne mogą występować także w większych drogach oddechowych [10, 11]. Te różnice w rozkładzie chorób mogą częściowo odzwierciedlać dystrybucję wziewnych środków prowokujących wystąpienie choroby, takich jak alergeny w astmie i dym tytoniowy/zanieczyszczenie powietrza w POChP. W obydwu chorobach występują także odmienne, łatwo rozpoznawalne fenotypy kliniczne. Większość pacjentów z astmą ma atopię (zewnętrzna manifestacja astmy) [12, 13]. Natomiast u pacjentów z POChP głównymi czynnikami przybliżającymi rozpoznanie choroby będą stopniowe ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, najczęściej związane z dymem tytoniowym lub ekspozycją na wziewne środki prowokujące. Różnice w zapaleniu między astmą a POChP związane są z różnymi mechanizmami immunologicznymi tych dwóch chorób. Kilka opublikowanych ostatnio badań dotyczących postępów w zrozumieniu immunopatologii astmy czy POChP wskazuje, że być może kluczem do zrozumienia tych patologii może być udział różnych podtypów komórek T występujących w astmie i POChP [14].

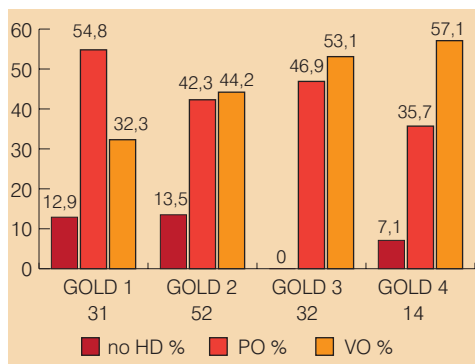
Niemniej przewlekła reakcja zapalana zdaje się być główną przyczyną tak częstego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów z astmą i POChP. Związane jest to zarówno z bezpośrednim negatywnym wpływem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na śródbłonek naczyniowy. Celem jednej z dotychczasowych analiz było oszacowanie czynników predykcyjnych występowania chorób układu sercowo-naczyniowe-

go w grupie pacjentów chorujących na astmę/POChP [15]. U 229 kolejnych pacjentów (100 z astmą i 129 z POChP) zebrano wywiad chorobowy oraz wykonano badania kliniczne mające na celu ocenę czynności płuc i funkcji mięśnia sercowego w badaniu echokardiograficznym. Na podstawie badań wyodrębniono pacjentów, u których występowały cztery rodzaje patologii w układzie sercowo-naczyniowym: przeciążenie ciśnieniowe (PO, *pressure overload*) i przeciążenie objętościowe (VO, *volume overload*), choroba niedokrwienna serca (IHD, *ischemic heart disease*) i nadciśnienie płucne (PH, *pulmonary hypertension*) (ryc. 1 i 2).

Chorobę układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 81% pacjentów. Przeciążenie ciśnieniowe występowało u 38% chorych, a objętościowe u 42%. W porównaniu do astmatyków, chorzy na POChP byli starsi, mieli cięższą obturację dróg oddechowych oraz utratę dróg oddechowych oraz częściej występowały u nich patologie układu sercowo-naczyniowego (91% vs. 68%), PO (46% vs. 38%) lub VO (45% vs. 30%). Występowanie chorób układu krążenia było częstsze u osób starszych, z cięższą obturacją dróg oddechowych, chorych na POChP i mężczyzn. W stosunku do



Rycina 1. Występowanie zaburzeń hemodynamicznych i w konsekwencji chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z astmą, w zależności od nasilenia choroby; no HD (*no heart disease*) — bez choroby serca; PO (*pressure overload*) — przeciążenie ciśnieniowe; VO (*volume overload*) — przeciążenie objętościowe; GINA (*Global Initiative for Asthma scale*) — skala Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy



Rycina 2. Występowanie zaburzeń hemodynamicznych i w konsekwencji chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z POChP, w zależności od nasilenia choroby; no HD (*no heart disease*) — bez choroby serca; PO (*pressure overload*) — przeciążenie ciśnieniowe; VO (*volume overload*) — przeciążenie objętościowe; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease scale*) — skala Światowej Inicjatywy Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

występowania choroby niedokrwiennej serca, badania wykazały, że była ona częstsza, jeżeli u pacjentów rozpoznano POChP, byli w starszym wieku, wykazywali wyższy wskaźnik masy ciała oraz gorsze wyniki testów czynności płuc. Dodatkowo, w niektórych ocenianych w badaniu podgrupach czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego było podwyższone stężenie CRP. Wyniki tego badania wskazują, że choroby układu sercowo-naczyniowego są częste u pacjentów z przewlekłym zaburzeniem czynności płuc, szczególnie w podgrupie pacjentów z POChP. Najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi występowania tych chorób są wiek oraz obturacja dróg oddechowych. U chorych na POChP częściej występuje choroba niedokrwiennej serca i nadciśnienia płucnego niż pacjenci z astmą.

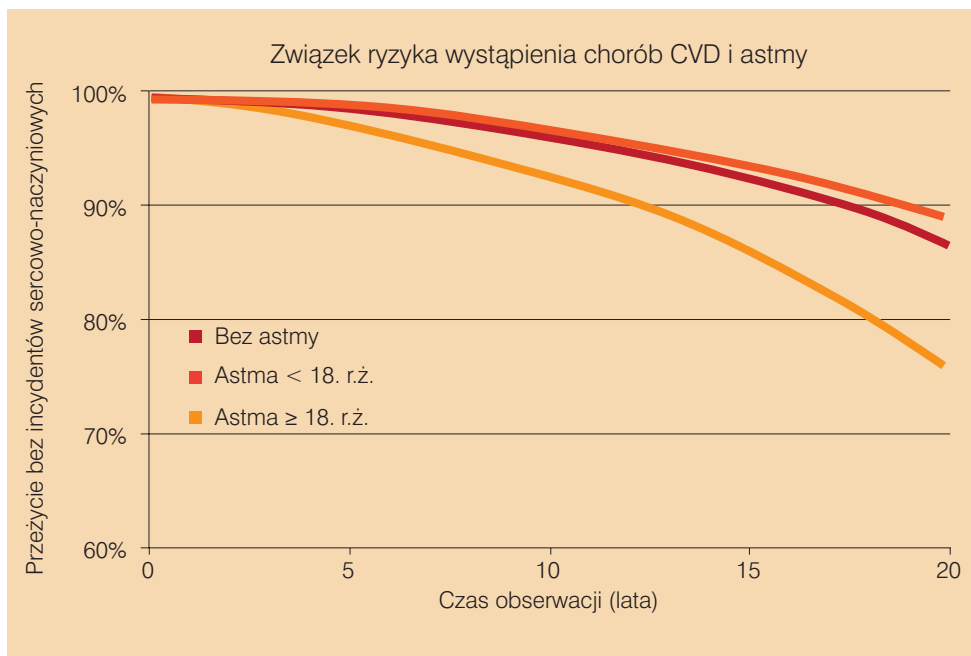
Omawiana wspólna patogeneza astmy, POChP oraz chorób sercowo-naczyniowych opiera się na reakcji zapalnej oraz zmianach stężenia CRP. Dlatego też warte rozważenia jest stosowanie u pacjentów z astmą, POChP oraz podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym leków, które nie tylko zmniejszają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, ale także redukują reakcję zapalną. Do tego typu leków należą statyny, zwłaszcza o silnym

potencjale hipolipemizującym, jak rosuwastatyna [16].

ASTMA A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W wielu badaniach sugerowano, że astma może mieć związek przyczynowy z różnego rodzaju chorobami układu sercowo-naczyniowego [17]. Badania różniły się zarówno ocenianymi punktami końcowymi — udar mózgu, choroba niedokrwiennej serca, śmiertelność całkowita, a także tym, czy zachorowanie na astmę występowało w wieku dziecięcym czy w dorosłym życiu. Nie ustalono jednoznacznie, na ile wiek zachorowania na astmę wpływa na pogorszenie rokowania i zwiększonej śmiertelności w późniejszym okresie życia. Niemniej istnieje silne podłoże patofizjologiczne wspierające związek przyczynowy astmy z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz udarem mózgu. W większości badań opisuje się je przez pryzmat odpowiedzi zapalnej opisanej powyżej. Badania wykazały, że cytokiny są ważnymi mediatorami zwężenia oskrzeli w astmie, a leukotrieny występujące w dużych stężeniach w oskrzelach astmatycznych są również aktywne w blaszce miażdżycowej [18] (ryc. 3).

Wyniki dotychczasowych badań pokazują, że nie tylko stan zapalny może być związany z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Czynnikiem powodującym podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe w astmie może być występowanie przerostu mięśnia lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), a także zmniejszenie funkcji samych płuc [19]. Przerost mięśnia lewej komory serca (LVH) został uznany za czynnik predykcyjny niewydolności serca, choroby wieńcowej, zgonu sercowo-naczyniowego, udaru mózgu i nagłego zgonu. Występowanie astmy, poprzez zmiany ciśnienia w klatce piersiowej, hiperinflację płuc oraz przeciążenia mięśnia sercowego, może przyczyniać się do LVH, inne czynniki obecne u astmatyków, które mogą negatywnie przyczyniać się do przyspieszenia



Rycina 3. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związane z występowaniem astmy (zmodyfikowano na podstawie: [40])

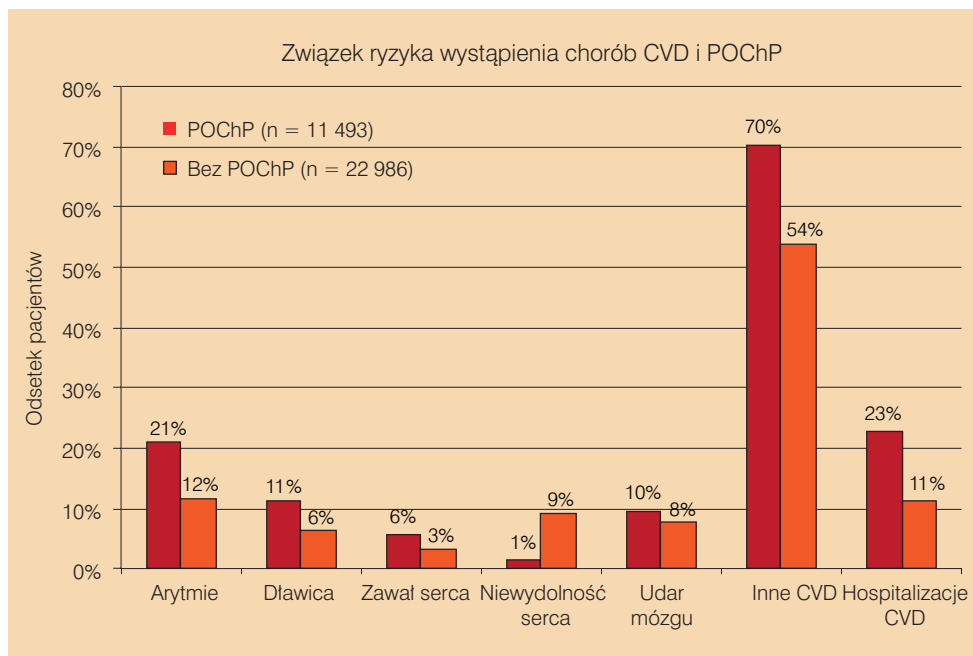
tego procesu to otyłość, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona drożność tętnic obwodowych, stosowanie wziewnych beta agonistów i kortykosteroidów [15].

Prawdopodobnie najdokładniejszej odpowiedzi dotyczącej problemu wpływu astmy na ryzyko sercowo naczyniowe dostarczyła metaanaliza Xu i wsp. [20]. Włączono do niej 10 badań obejmujących 406 426 uczestników. Analizowano wpływ występowania astmy na rokowanie chorych. Wykazano, że astma powoduje zwiększenie występowania wszystkich rodzajów chorób układu sercowo-naczyniowych łącznie o 33% (RR 1,33; 95% CI: 1,15–1,53). Po podziale na grupy według płci wzrost ryzyka wynosił 55% w grupie kobiet (RR 1,55; 95% CI: 1,20–2,00) oraz 20% w grupie mężczyzn (RR 1,20; 95% CI: 0,92–1,56). Analizowano także wpływ astmy na śmiertelność całkowitą w całej populacji, wykazując że wzrastała ona o 36% w stosunku do populacji bez tego schorzenia (RR 1,36; 95% CI: 1,01–1,83). W innej metaanalizie wykazano również, że występowanie astmy wpływa na wzrost ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 50% u kobiet i 31% u mężczyzn (u kobiet

HR 1,50; 95% CI: 1,41–1,59; u mężczyzn HR 1,31; 95% CI: 1,16–1,47) [21].

POCHP A CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

W grupie pacjentów z POChP współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego są zjawiskiem na tyle ważnym, że w dokumencie GOLD poświęcono im osobny rozdział. Są powszechne, niezależnie od stadium nasilenia choroby, a ich rozpoznanie może być trudne przez częściowe nakładanie się objawów [22]. Na przykład w przypadku pacjenta z POChP i współistniejącą niewydolnością serca zaostrzeniom POChP może towarzyszyć nasilenie objawów niewydolności serca lub odwrotnie. Co ważne, występowanie POChP nie tylko będzie zwiększać ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych, ale również u osób, u których takie schorzenia zostały już rozpoznane, w przypadku konieczności hospitalizacji czy wykonania różnego rodzaju zabiegów medycznych, wiązać się będzie z podwyższonym ryzykiem niepowodzenia [23–25] (ryc. 4).



Rycina 4. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych związane z występowaniem POChP (zmodyfikowano na podstawie: [39]); CVD (*cardiovascular disease*) — choroby sercowo-naczyniowe

Pięć głównych chorób sercowo-naczyniowych, które występują najczęściej w grupie pacjentów z POChP, to: choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, arytmie, choroby naczyń obwodowych i nadciśnienie tętnicze. Częstość występowania skurczowej lub rozkurczowej niewydolności serca u chorych na POChP waha się od 20 do 70% [26], a jego roczna częstość występowania nowych przypadków wynosi 3–4%. Nierozpoznana niewydolność serca może imitować lub towarzyszyć zaostrzeniom POChP, a także być konsekwencją leczenia części zaawansowanych przypadków [27, 28]. Stąd, myśląc o najważniejszej chorobie sercowo-naczyniowej utrudniającej leczenie i diagnozowanie POChP, należy brać pod uwagę właśnie niewydolność serca (ryc. 2).

Podczas zaostrzenia POChP występuje także zwiększone ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego u pacjentów z występującą wcześniej chorobą niedokrwienną serca i innymi patologiami na tle miażdżycowym, jak na przykład choroba tętnic obwodowych [29]. Inne patologie, których występowanie jest istotnie częstsze u pacjentów z POChP, to dwa popularne schorzenia, jakimi są zaburzenia rytmu serca oraz migotanie przed-

sionków. Ich występowanie również może wiązać się ze zmianami ciśnienia w klatce piersiowej oraz przeciążeniem ciśnieniowym występującym u pacjentów z obturacją dróg oddechowych w przebiegu POChP. Migotanie przedsionków jest częste i bezpośrednio związane z FEV1 [30]. U chorych na POChP, u których występują ciężkie nasilenie duszności, związane z tym migotanie przedsionków jest często udokumentowane i może być przyczyną lub następstwem epizodu zaostrzenia POChP [31].

Na koniec, jednostka chorobowa, która występuje u ponad 30% dorosłej populacji Polaków, czyli nadciśnienie tętnicze. Jest najprawdopodobniej najczęściej występującą chorobą współwystępującą w POChP i może mieć konsekwencje dla rokowania chorych [32]. Dane populacyjne podkreślają znaczenie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na POChP z nadciśnieniem tętniczym, dla poprawy rokowania i zmniejszenia chorobowości [33, 34].

WPLYW NA LECZENIE I ROKOWANIE

Myśląc o leczeniu pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz współ-

istniejącą astmą i/lub POChP, konieczna jest współpraca interdyscyplinarna na linii pulmonolog-kardiolog-hipertensjolog-lekarz POZ. Dlaczego? Tylko skuteczne leczenie zarówno astmy, jak i POChP, z jednoczesowym odpowiednim doбором leków kardiologiczno-hipertensjologicznych może przełożyć się na poprawę rokowania i zmniejszenie częstości hospitalizacji w tej grupie chorych.

Pierwszym problemem, który przychodzi na myśl, jest fakt, że to właśnie te dwie choroby stanowią główne przeciwwskazanie do stosowania β -adrenolityków. Zwłaszcza połączenie niewydolności serca i POChP stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne, przede wszystkim w kontekście stosowania β -adrenolityków i β -agonistów.

W przypadku pacjentów z astmą, POChP oraz chorobami sercowo-naczyniowymi najważniejsze jest prawidłowe leczenie farmakologiczne wszystkich chorób zgodne z aktualnymi wytycznymi. Niemniej kilka rejestrów i badań wykazało, że zalecane leki o ugruntowanej w badaniach naukowych skuteczności (działające zarówno w układzie sercowo-naczyniowym, jak i oddechowym) są znacznie rzadziej podawane w podgrupie pacjentów, u których współistnieją różne schorzenia, co stoi w sprzeczności z aktualnymi zaleceniami i może pogarszać rokowanie pacjentów [35].

Wyniki dotychczasowych badań pokazują, że pacjent z POChP odnosi korzyści ze stosowania β -adrenolityków. Oczywiście powinniśmy wybierać najbardziej kardioselektywne (nebiwolol) i inicjować je u klinicznie stabilnych pacjentów. Warto pamiętać o konieczności inicjowania leczenia małymi dawkami leku i konieczności stopniowego zwiększania dawki do maksymalnej tolerowanej przez leczonego pacjenta [36].

Powyższe zasady odnoszą się również do wyboru leków „pulmonologicznych” u pacjentów z astmą i POChP. Beta2-mimetyki wziewne długo działające (LABA, *long acting beta agonists*) są stosowane u chorych na choroby przebiegające z obturacją dróg oddechowych. W astmie

są stosowane łącznie z wziewnymi kortykosteroidami, w POChP mogą być stosowane również w monoterapii. Powstały metaanalizy dotyczące bezpieczeństwa różnych rodzajów LABA u pacjentów z astmą i POChP. Analizując parametry, takie jak całkowite ryzyko zgonu, poważne zdarzenia niepożądane z wyłączeniem zgonów, zgony spowodowane astmą i ciężkie zdarzenia niepożądane z wyłączeniem zgonów związanych z astmą, można zauważyć, że nie ma istotnych statystycznie różnic w kwestii bezpieczeństwa stosowania formoterolu i salmeterolu u chorych na astmę, niemniej w przypadku zgonów z jakiegokolwiek przyczyny rysuje się trend mówiący o pewnego rodzaju przewadze formoterolu, u pacjentów z astmą, ale nie osiąga on istotności statystycznej [37].

Natomiast w przypadku pacjentów z POChP, u których w metaanalizie porównywano bezpieczeństwo idakaterolu, formoterolu, salmeterolu, tiotropium i placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic, mimo że rysował się trend w kierunku mniejszej liczby niekorzystnych incydentów sercowo-mózgowo-naczyniowych, przy stosowaniu formoterolu, ponownie bez istotności statystycznej [38].

Podsumowując, zarówno astma, jak również POChP istotnie wpływają na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego oraz ich czynników ryzyka, wpływając przez to negatywnie na rokowanie chorych i prognozowaną długość życia. Skuteczne leczenie astmy i POChP, z uwzględnieniem preferowanych grup leków oraz zagrożeń, jakie może nieść ze sobą nieprawidłowa farmakoterapia, może przełożyć się korzystnie nie tylko na poprawę kontroli najważniejszych chorób płuc, a potencjalnie może zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób serca i naczyń w tej grupie pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Oprócz leczenia choroby podstawowej (astma lub POChP) należy koniecznie pamiętać o skutecznej kontroli zarówno klasycznych, jak i nieklasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia, tj. nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii czy chorób przyzębia.

PIŚMIENNICTWO

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016; 37(42): 3232–3245, doi: [10.1093/eurheartj/ehw334](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334), indexed in Pubmed: [27523477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27523477/).
2. Chung WS, Shen TC, Lin CL, et al. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(10): 941–945, doi: [10.1016/j.ejim.2014.10.023](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.10.023), indexed in Pubmed: [25468246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468246/).
3. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD, et al. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am J Cardiol*. 2008; 101(9): 1247–1252, doi: [10.1016/j.amjcard.2007.12.024](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.12.024), indexed in Pubmed: [18435952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18435952/).
4. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379(9823): 1341–1351, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)60968-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60968-9).
5. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007; 116(19): 2110–2118, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939), indexed in Pubmed: [17967770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967770/).
6. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007; 131(5): 1557–1566, doi: [10.1378/chest.06-2179](https://doi.org/10.1378/chest.06-2179), indexed in Pubmed: [17494805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17494805/).
7. Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006; 61(1): 17–22, doi: [10.1136/thx.2005.041996](https://doi.org/10.1136/thx.2005.041996), indexed in Pubmed: [16055618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055618/).
8. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33(5): 1165–1185, doi: [10.1183/09031936.00128008](https://doi.org/10.1183/09031936.00128008), indexed in Pubmed: [19407051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407051/).
9. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax*. 2010; 65(10): 930–936, doi: [10.1136/thx.2009.130260](https://doi.org/10.1136/thx.2009.130260), indexed in Pubmed: [20627907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627907/).
10. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest*. 2000; 117(2 Suppl): 10S–4S, indexed in Pubmed: [10673467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673467/).
11. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. Giles F. Filley Lecture. *Chest*. 2000; 117(5 Suppl 1): 251S–60S, indexed in Pubmed: [10843939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843939/).
12. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006; 368(9537): 804–813, doi: [10.1016/S0140-6736\(06\)69290-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69290-8), indexed in Pubmed: [16935691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935691/).
13. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(2): 189–194, indexed in Pubmed: [11842286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842286/).
14. Barnes P. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunol Rev*. 2008; 8(3): 183–192, doi: [10.1038/nri2254](https://doi.org/10.1038/nri2254).
15. Bellocchia M, Masoero M, Ciuffreda A, et al. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*. 2013; 8(1): 58, doi: [10.1186/2049-6958-8-58](https://doi.org/10.1186/2049-6958-8-58), indexed in Pubmed: [24004921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004921/).
16. Sexton TR, Wallace EL, Macaulay TE, et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39(2): 186–195, doi: [10.1007/s11239-014-1142-x](https://doi.org/10.1007/s11239-014-1142-x), indexed in Pubmed: [25307674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307674/).
17. Gottdiener JS. Intersection of 2 Epidemics: Asthma and Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2017; 5(7): 505–506, doi: [10.1016/j.jchf.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.003), indexed in Pubmed: [28662938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662938/).
18. Hiemstra PS, McCray PB, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J*. 2015; 45(4): 1150–1162, doi: [10.1183/09031936.00141514](https://doi.org/10.1183/09031936.00141514), indexed in Pubmed: [25700381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700381/).
19. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(6): 1628–1637, indexed in Pubmed: [10807470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807470/).
20. Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Ann Saudi Med*. 2017; 37(2): 99–105, doi: [10.5144/0256-4947.2017.99](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.99).
21. Liu H, Fu Y, Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(6): 689–695, doi: [10.1016/j.anai.2017.03.012](https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.012), indexed in Pubmed: [28433577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28433577/).
22. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010; 11: 122, doi: [10.1186/1465-9921-11-122](https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-122), indexed in Pubmed: [20831787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831787/).
23. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Champion Trial Study Group. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail*. 2015; 21(3): 240–249, doi: [10.1016/j.cardfail.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.12.008), indexed in Pubmed: [25541376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541376/).
24. 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(1 Suppl): I430–I434, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943), indexed in Pubmed: [16820614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820614/).
25. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008; 155(3): 521–525, doi: [10.1016/j.ahj.2007.10.040](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.040), indexed in Pubmed: [18294490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294490/).
26. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013; 162(4): 237–251, doi: [10.1016/j.trsl.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.001), indexed in Pubmed: [23727296](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727296/).
27. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit

- patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care*. 2014; 29(2): 315.e7–315.14, doi: [10.1016/j.jcrc.2013.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.11.011), indexed in Pubmed: [24369757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369757/).
28. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(2): 138–148, doi: [10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00509-3), indexed in Pubmed: [26781000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781000/).
 29. Høiseith AD, Neukamm A, Karlsson BD, et al. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011; 66(9): 775–781, doi: [10.1136/thx.2010.153122](https://doi.org/10.1136/thx.2010.153122), indexed in Pubmed: [21653926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21653926/).
 30. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003; 21(6): 1012–1016, indexed in Pubmed: [12797497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12797497/).
 31. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(19): 2908–2917, indexed in Pubmed: [25339486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339486/).
 32. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(2): 155–161, doi: [10.1164/rccm.201201-0034OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC), indexed in Pubmed: [22561964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561964/).
 33. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, et al. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med*. 2009; 121(4): 76–81, doi: [10.3810/pgm.2009.07.2033](https://doi.org/10.3810/pgm.2009.07.2033), indexed in Pubmed: [19641273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641273/).
 34. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e68034, doi: [10.1371/journal.pone.0068034](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068034), indexed in Pubmed: [23826360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826360/).
 35. Campo G, Pavasini R, Biscaglia S, et al. Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015; 1(3): 205–211, doi: [10.1093/ehjcvp/pvv019](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv019), indexed in Pubmed: [27533997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533997/).
 36. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017; 70(2): 128–134, doi: [10.1016/j.jjcc.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.03.001), indexed in Pubmed: [28325523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325523/).
 37. Cates C, Wieland L, Oleszczuk M, et al. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd010314.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd010314.pub2).
 38. Worth H, Chung KF, Felser JM, et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med*. 2011; 105(4): 571–579, doi: [10.1016/j.rmed.2010.11.027](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.027), indexed in Pubmed: [21227674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21227674/).
 39. Cui H, Miao DM, Wei ZM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol*. 2012; 9(1): 5–10, doi: [10.3724/SP.J.1263.2012.00005](https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2012.00005), indexed in Pubmed: [22783317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22783317/).
 40. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(6): 1520–1525, doi: [10.1161/ATVBAHA.115.305452](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305452), indexed in Pubmed: [25908767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908767/).

Komentarz

Artykuł dotyczy bardzo ważnego tematu, jakim jest współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób obturacyjnych układu oddechowego.

Autor podkreślił w nim najważniejsze patologie sercowo-naczyniowe współwystępujące z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), zwrócił uwagę na wspólne przesłanki patogenetyczne tych chorób oraz fakt, że nie ma konieczności zmiany leczenia, **jeśli** współwystępują choroba sercowo-naczyniowa i choroba obturacyjna.

Z punktu widzenia lekarza praktyka ważna jest odpowiedź na następujące pytania:

1. Jak często współwystępują choroby serca i płuc oraz jaki to ma wpływ na rokowanie?
2. Czy leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych są bezpieczne dla chorych z obturacją dróg oddechowych?
3. Czy leki stosowane w chorobach obturacyjnych są bezpieczne w chorobach sercowo-naczyniowych?

AD 1.

Współwystępowanie chorób sercowo-naczyniowych częściej dotyczy osób z POChP. U chorych na astmę choroby układu krążenia występują o 33% częściej niż w ogólnej populacji, a choroba niedokrwienna nawet o 50% częściej. Współwystępowanie chorób sercowo-naczyniowych z POChP — po uwzględnieniu tego samego wieku i płci — dotyczy 70% chorych, w porównaniu do 50% w populacji ogólnej. Iloraz szans wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (choroby niedokrwiennej serca, udaru, niewydolności serca) u chorych z ciężką postacią POChP jest ~ 2,5 razy wyższy. Najczęściej poza nadciśnieniem występuje przewlekła niewydolność serca.

W badaniu prowadzonym u chorych na POChP (3-letnia obserwacja ambulatoryjna) w kilku ośrodkach akademickich w Polsce,

które miałam przyjemność koordynować, wzrost ciśnienia tętniczego zgłosiło 70% chorych, objawy choroby niedokrwiennej serca — 36%, przebyty zawał — 14%, udar — 5%, chorobę zakrzepowo-zatorową — 10%, miażdżycę kończyn dolnych — ponad 13%, a niewydolność serca stwierdzono u ponad 40%. Na uwagę zasługuje fakt, że nie było różnic statystycznie istotnych w częstości współwystępowania chorób sercowo-naczyniowych w poszczególnych stopniach ciężkości POChP z wyjątkiem niewydolności serca i zawału, które częściej występowały w bardzo ciężkiej postaci POChP (IV stadium wg GOLD [*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*]). **Te obserwacje są dodatkowym argumentem za rozpoczęciem leczenia rozkurczającego oskrzela (LABA, long acting β_2 -agonists; LAMA, long acting antimuscarinic) we wcześniejszych stadiach POChP, jak wiadomo nasilenie objawów choroby niedokrwiennej oraz zaburzeń rytmu serca koreluje z wartością FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*; natężona objętość wydechu pierwszosekundowa).**

Należy podkreślić, że mimo podobnej częstości występowania w Polsce astmy i POChP oraz podobnej liczby chorych rokowanie jest zdecydowanie różne. Współczynnik umieralności z powodu astmy wynosi ~ 1,5/100 tys., a z powodu POChP ~ 20/100 tys.; z powodu astmy umiera rocznie około 500 osób, a z powodu POChP — powyżej 7 tys. Analizy na dużych populacjach pokazały wyższy odsetek zgonów u chorych na POChP ze współwystępowaniem nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, zawału. W ciągu pierwszych pięciu dni zaostrzenia POChP ryzyko zgonu z powodu zawału serca wzrasta ponad dwukrotnie, co jest dodatkowym argumentem za wczesnym leczeniem POChP lekami rozszerzającymi oskrzela (LABA, LAMA), co ma na celu przede wszystkim zapobieganie zaostrzeniom POChP i postępującemu spadkowi FEV1.

Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Pneumologii i Alergologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Warto w tym miejscu zaznaczyć, że choroby układu krążenia są częstą przyczyną zgonu u chorych na POChP. W czasie 3 lat badania TORCH (*Toward the Revolution in COPD Health*) prowadzonego u chorych na umiarkowane do ciężkiego POChP powikłania płucne stanowiły bezpośrednią przyczynę zgonu tylko u 37,7%, a w 25% przyczyną były choroby układu krążenia. **Dlatego też bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie choroby serca u chorego na POChP i odpowiednie jej leczenie.**

AD 2.

Wyniki wielu badań wykazały, że leki stosowane w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych są dla chorych na astmę i POChP bezpieczne. U chorych na POChP i nadciśnienie tętnicze, które wymagało podawania dwóch leków, leczenie skojarzone z diuretykiem tiazydowym wiązało się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca również u osób bez wcześniejszej niewydolności serca w wywiadzie.

Najwięcej kontrowersji przez lata budziło stosowanie β -adrenolityków. Jednak wyniki najnowszych badań i metaanaliz wskazują na bezpieczeństwo ich stosowania. Metaanaliza wyników 22 badań klinicznych potwierdziła, że kardioselektywne β -adrenolityki stosowane u chorych na POChP nie obniżają w sposób istotny klinicznie wartości FEV1 i nie nasilają objawów ze strony układu oddechowego, nie zmniejszają też odpowiedzi bronchodilatoryjnej na β -mimetyki. Wykazano ponadto, że β -adrenolityki zastosowane u chorych ze współwystępowaniem POChP redukują również ryzyko zgonu, ryzyko zaostrzeń i hospitalizacji. Redukcja zaostrzeń dotyczy w równym stopniu osób otrzymujących β -adrenolityki selektywne, jak i nieselektywne. Bezpieczne okazało się również stosowanie β -adrenolityków u osób z chorobą niedokrwienną, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym podczas zaostrzeń POChP. Wyniki najnowszych badań potwierdzają, że stosowanie β -adrenolityków wiąże się ze znamiennej redukcją liczby zaostrzeń PO-

ChP, która występowała niezależnie od stopnia ciężkości POChP. Nie było też różnic w liczbie zgonów niezależnie od przyczyny. Wyniki badania OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) przeprowadzonego z osobami leczonymi β -adrenolitykami wykazały niższą śmiertelność zarówno w grupie bez POChP, jak i z POChP.

Chorzy ze współwystępowaniem choroby sercowo-naczyniowej i POChP powinni być leczeni według wytycznych dla chorób sercowo-naczyniowych, a stosowanie selektywnych β -adrenolityków (nebiwolol, bisoprolol, metoprolol) wydaje się bezpieczne, ale niestety obserwuje się zbyt małą liczbę chorych przyjmujących β -adrenolityki w tej grupie chorych.

Ostrożniej należy podejść do stosowania β -adrenolityków u chorych na astmę. Mimo istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi β -adrenolitykami zaobserwowano, że wszystkie — zwłaszcza po podaniu pojedynczej dawki — wpływają na czynność płuc, zmniejszając wartości FEV1 i FVC (*forced vital capacity*). Jednak wyniki metaanaliz wykazały, że stosowanie przewlekle kardioselektywnych β -adrenolityków w grupie chorych na łagodną i umiarkowaną astmę powoduje niewielkie pogorszenie wartości FEV1, bez wpływu na objawy kliniczne i nie prowadzi do wystąpienia istotnych działań niepożądanych.

Zgodnie z wytycznymi GINA 2017, jeśli są wskazania do β -adrenolityków z powodu zespołów wieńcowych, nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do ich stosowania.

AD 3.

Wyniki metaanaliz wielu badań wykazały, że stosowanie leków rozkurczających oskrzela, które mają udokumentowane korzystne działanie w kontroli astmy (SABA, *short acting beta agonists*) doraźnie i LABA w połączeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) [przewlekle] oraz w kontroli POChP (LABA, LAMA przewlekle), jeśli są przyjmowane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi doty-

czącymi sposobu podawania i ich dawkowania, jest u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi bezpieczne. **Różnice farmakokinetyczne i farmakodynamiczne poszczególnych β 2-mimetyków nie wpływają na różnice dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków.**

Zgodnie z wytycznymi GINA stosowanie LABA u chorych na astmę jest dozwolone jedynie w połączeniu z wGKS, a stosowanie zarówno formoterolu, jak i salmeterolu w połączeniu z wGKS jest bezpieczne. Wyniki badania AUSTRI w grupie ponad 11 000 chorych na astmę potwierdziły, że stosowanie wziewnego GKS (propionian flutykazonu) w monoterapii versus leczenie skojarzone wGKS z LABA (salmeterol) nie różniły się liczbą zdarzeń niepożądanych, w obu grupach nie było zgonów z powodu astmy. Natomiast ryzyko ciężkiego zaostrzenia astmy było o 21% niższe podczas leczenia, w którym w GKS był połączony z LABA. W innym badaniu u około 12 tys. chorych > 12. roku życia, z których połowa otrzymała leczenie skojarzone budezonid/formoterol, a druga sam budezonid, w obu grupach liczba działań niepożądanych była podobna i dotyczyła mniej niż 1% chorych.

U chorych na POChP wyniki wielu badań klinicznych potwierdzają ze **zastosowanie β 2-agonistów u chorych na POChP nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.** Wyniki metaanalizy opublikowanej w *Public Library of Science* (PLOS) w 2014 roku, która objęła 24 badania kliniczne z randomizacją, uwzględniając formoterol i salmeterol, a także nowe ultraLABA, nie wykazały zwiększonego ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych na POChP leczonych tymi lekami. Wyniki wielu badań klinicznych sugerują, że zaburzenia czynności płuc są niezależnym od palenia tytoniu, znaczącym czynnikiem ryzyka zgonu chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. **Bardzo ważne jest zatem, żeby leczenie rozpoczynać we wczesnych stadiach POChP (LABA, LAMA). Nie wykazano istotnej przewagi w skuteczności i bezpieczeństwie dostępnych wziewnych leków rozszerzających oskrzela, zatem każdy z tych leków może być bezpiecznie stosowany u pacjentów z POChP i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.**