

# Povezanost kronične opstruktivne bolesti pluća i kardiovaskularne bolesti

---

Mihaljević, Justina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:128216>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Justina Mihaljević**

**Povezanost kronične opstruktivne bolesti pluća i  
kardiovaskularne bolesti**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis kratica

ACEi – inhibitor enzima angiotenzin konvertaze

ARB – blokator angiotenzinskih receptora

BB – beta blokator

BNP – B-tip natriuretički peptid (eng. Brain-type Natriuretic Peptide)

CAT – upitnik za procjenu kronične opstruktivne bolesti pluća (eng. COPD Assessment Test)

CRP – C-reaktivni protein

EKG – elektrokardiogram

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

GOLD - Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (eng. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

GUK – razina glukoze u krvi

ICS – inhalacijski kortikosteroidi (eng. Inhaled Corticosteroids)

IL - interleukin

IM – infarkt miokarda

ITM – indeks tjelesne mase

KKS – kompletna krvna slika

KOPB - kronična opstruktivna bolest pluća

KVB - kardiovaskularne bolesti

LABA – dugodjelujući agonisti beta2-adrenergičkih receptora (eng. long-acting beta agonists)

LAMA - dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (eng. long-acting muscarinic antagonist)

MMP – metaloproteaze

MR – magnetska rezonanca

OSA – opstruktivna apneja u spavanju (eng. Obstructive sleep apnea)

RTG – rendgensko snimanje

SABA – kratkodjelujući agonisti beta2-adrenergičkih receptora  
(engl. short-acting beta agonists)

SCORE – procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika (eng. Systematic Coronary Risk Evaluation)

UZV - ultrazvuk

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. Vascular Endothelial Growth Factor)

## Sadržaj

Sažetak .....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Rizični faktori .....	3
1.3. Simptomi i znakovi.....	3
1.4. Dijagnoza .....	3
1.5. Liječenje .....	4
2. Kardiovaskularne bolesti u oboljelih od KOPB-a .....	7
2.1. Epidemiologija .....	8
2.2. Utjecaj KVB na morbiditet i mortalitet u bolesnika oboljelih od KOPB-a .....	10
2.3. Patofiziologija.....	10
2.3.1. Pušenje.....	11
2.3.2. Sistemska upala .....	12
2.3.3. Starenje .....	14
2.3.4. Rigidnost arterijske stijenke .....	14
2.3.5. Degradacija elastina .....	14
2.3.6. Oksidativni stres .....	14
2.3.7. Hipoksija .....	15
2.3.8. Zagađenje zraka .....	15
2.3.9. Hiperinflacija pluća.....	15

2.3.10. Restriktivne plućne promjene uzrokovane srčanim zatajenjem .....	16
2.3.11. Jatrogeni mehanizam .....	17
2.4. Metode procjene konkomitatnih KVB u bolesnika s KOPB-om.....	17
2.4.1. Bolesnici sa stabilnim KOPB-om .....	18
2.4.2 Bolesnici s akutnom egzacerbacijom KOPB-a.....	20
2.4.3. Primarna zdravstvena zaštita.....	21
2.4.4. Sekundarna zdravstvena zaštita.....	21
2.5. Klinički značaj .....	22
2.6. Liječenje KVB u oboljelih od KOPB-a .....	24
2.6.1. Antiagregacijski i antikoagulacijski lijekovi .....	24
2.6.2. Inhibitori enzima angiotenzin konvertaze (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB).....	24
2.6.3. Beta blokatori (BB).....	25
2.7. Korištenje lijekova za liječenje KOPB-a u kardiovaskularnih bolesnika .....	26
2.7.1. Kratkodjelujući beta agonisti (SABA) .....	26
2.7.2. Dugodjelujući beta agonisti (LABA) .....	26
2.7.3 Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA).....	26
2.7.4. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS).....	27
2.7.5. Metilksantini .....	27
2.7.6. Makrolidi .....	27
3. Zaključak.....	28
4. Zahvale .....	29

5. Literatura.....	30
6. Životopis.....	38



## Sažetak

Naslov rada: Povezanost kronične opstruktivne plućne bolesti i kardiovaskularne bolesti

Autor: Justina Mihaljević

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je progresivna i kronična plućna bolest karakterizirana opstruktivnim smetnjama prolaska zraka, smanjenjem respiracijske površine i sistemskom upalom s izraženom plućnom komponentom. U populaciji oboljelih od KOPB-a često su prisutne i kardiovaskularne bolesti (KVB). KVB su najznačajniji komorbiditet u osoba oboljelih od KOPB-a, zbog svoje učestalosti, ali i zbog povezanosti s lošijim ishodom. Bolesnici s KOPB-om i KVB imaju veći rizik za hospitalizaciju, dugotrajnije bolničko liječenje te u konačnici i veći mortalitet. Najčešće KVB koje se javljaju uz KOPB su arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, srčano zatajenje, plućna hipertenzija (PAH), periferna arterijska bolest i aritmije među kojima je najčešća fibrilacija atrijska. Njihova istovremena prisutnost dijelom se objašnjava zajedničkim rizičnim faktorima, prvenstveno pušenjem, no postoje mnogi patofiziološki mehanizmi koji u oboljelih od KOPB-a utječu na razvoj KVB. Povezanost se još uvijek istražuje, a glavni cilj je osmisliti ciljanu terapiju kako bi se spriječio razvoj oba stanja. Osim što predstavljaju velik utjecaj na zdravstveno stanje oboljelih, ujedno je i veliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. Shodno navedenom, ovaj rad stavlja naglasak na važnost aktivnog traženja i pravovremenog liječenja KVB u osoba oboljelih od KOPB-a. Alati u svrhu ranog otkrivanja KVB u bolesnika s KOPB-om još uvijek nisu zadovoljavajući, a uzrok tome je posljedica nepostojanja jasnih protokola za dijagnosticiranje KVB u oboljelih od KOPB-a, ali isto tako i nepostojanju terapijskih smjernica za njihovo liječenje. Edukacija je izrazito važna, a dokaz tomu je činjenica da liječnici propisuju znatno manje lijekova za KVB u oboljelih od KOPB-a nego što je to slučaj u bolesnika koji boluju isključivo od KVB. Glavni uzrok je strah od pogoršanja osnovne bolesti u vidu poticanja bronhospazma. Neliječenje KVB u oboljelih od KOPB-a direktno utječe na njihovu kvalitetu života i stopu mortaliteta.

## Summary

Title: Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease

Author: Justina Mihaljević

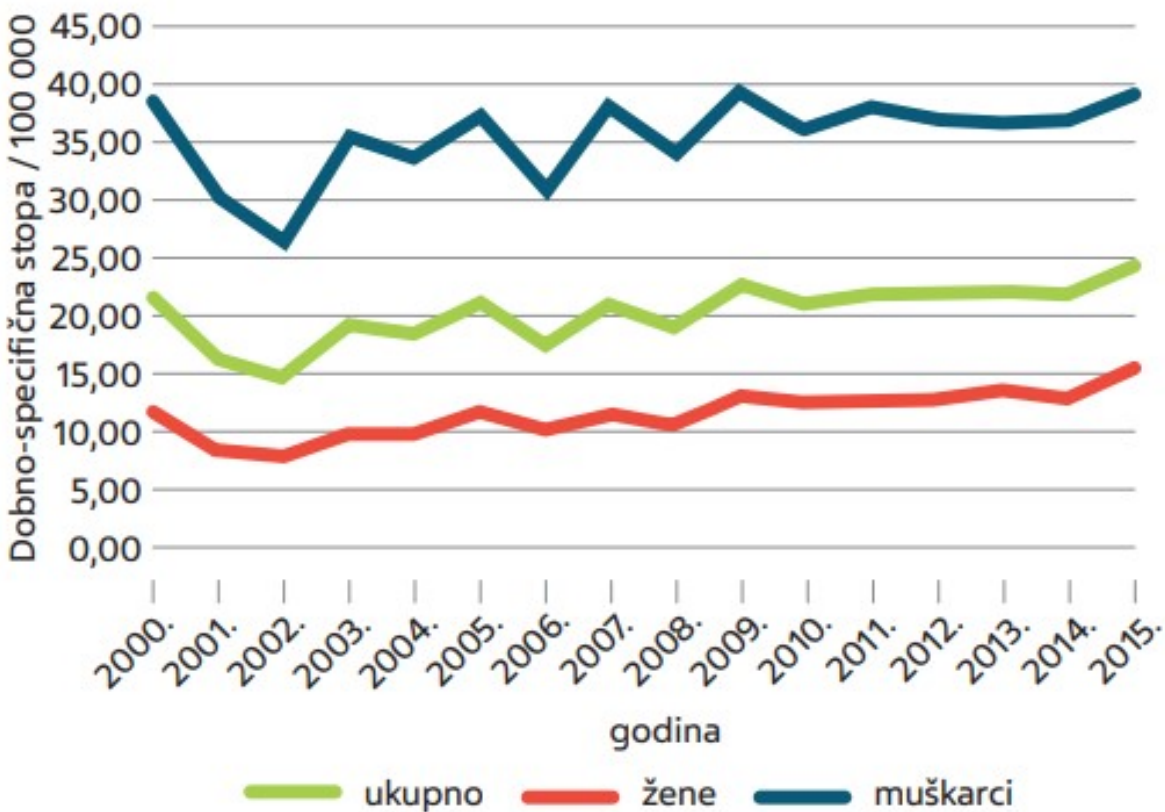
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive and chronic lung disease characterized by obstructive airway disorders, decreased respiratory area, and systemic inflammation with a pronounced pulmonary component. Cardiovascular disease (CVD) is often present in the COPD population. CVDs are the most significant comorbidity in people with COPD, due to their frequency but also due to the association with a poorer outcome. People who suffer from COPD with CVD have a higher risk of hospitalization, longer hospital stays and, ultimately, higher mortality. The most common CVDs that occur with COPD are hypertension, ischemic heart disease, heart failure, pulmonary hypertension, peripheral arterial disease, and arrhythmias, among which atrial fibrillation is the most common. Their simultaneous occurrence is partly explained by common risk factors, primarily smoking, but there are many pathophysiological mechanisms that affect the development of CVD in patients with COPD. The association is still being investigated, and the main goal is to devise targeted therapy to prevent the development of both diseases. In addition to being a major health problem for sufferers, it is also a major financial burden on the health care system. That is why this paper emphasizes the importance of active search and timely treatment of CVD in people with COPD. Levels of early detection and appropriate treatment of CVD as a comorbidity of COPD are still not satisfactory. The reason for this can be found in the lack of clear protocols for access to CVD in COPD patients, but also in the absence of therapeutic guidelines for the treatment of CVD in patients with COPD. Education is extremely important, it has been proven that doctors prescribe significantly fewer drugs for CVD in COPD patients than is the case in patients suffering exclusively from CVD. The main cause is the fear of worsening the underlying disease, primarily the onset of bronchospasm. This insufficient treatment of CVD in COPD patients directly affects the deterioration of quality of life and increased mortality.

## 1. Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) česta je bolest koja se može spriječiti i liječiti, a karakterizirana je trajnim smanjenjem protoka zraka kroz dišne putove, koje je najčešće progresivno i povezano s kroničnim upalnim odgovorom dišnih putova i pluća na štetne čestice ili plinove. Najčešći uzrok je pušenje. Pušenje dovodi do zamjene cilijarnih i sekretornih stanica pločastim stanicama uz hiperplaziju vrčastih stanica, koje dovode do hipersekrecije sluzi, što uz smanjen broj cilijarnih stanica otežava mukocilijarni klirens. Pokretanjem upalnog odgovora dolazi do privlačenja cirkulirajućih stanica urođene imunosti u pluća te produkti ovih stanica uzrokuju ozljedu tkiva i ometaju mehanizme cijeljenja. Ove stanice otpuštaju niz posrednika upale kao što su citokini, kemokini i kemoatraktanti koji potiču upalni proces dalje u nekontroliranu kaskadu. Osim kronične upale, za KOPB je karakterističan i emfizem. Emfizem je obilježen uništenjem zračnih prostora koji sudjeluju u izmjeni plinova bronhiola, alveolarnih duktusa i alveola. Zbog upalnih procesa, oksidativnog stresa i povišene proteolitičke aktivnosti dolazi do pucanja alveolarnih stijenki koje se spajaju u veće i fiziološki manje vrijedne zračne prostore dovodeći do smanjenja difuzijske površine pluća.

### 1.1. Epidemiologija

KOPB je treći uzrok smrti u svijetu i bio je uzrok smrti kod 3.23 milijuna ljudi 2019. godine. Na temelju epidemioloških istraživanja procjenjuje se da je broj slučajeva KOPB-a u 2010. bio 384 milijuna, odnosno globalna prevalencija 11,7 % stanovništva (95 % IP, 8,4 – 15,0 %) (1). Procjenjuje se da u svijetu godišnje umire oko tri milijuna ljudi od KOPB-a, a 2060. godine će brojka vjerojatno iznositi 7 milijuna (2). Ono što je zabrinjavajuće je trend porasta incidencije KOPB-a, što je prvenstveno uzrokovano starenjem populacije u razvijenom svijetu i porastu konzumiranja duhanskih proizvoda u zemljama u razvoju.



Slika 1 - Dobno-standardizirane stope smrtnosti Republike Hrvatske od bronhitisa, emfizema astme i drugih opstruktivnih bolesti od 2000. do 2015. (MKB-10: šifre J40 – J47, izvor podataka: WHO, Health for all database); Preuzeto iz: Antoljak N. Epidemiology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Medicus [Internet]. 30(2 Astma i KOPB):139-139. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/264139>

Više od 95% svih smrti od KOPB-a se javlja u ljudi iznad 55 godina života i to češće kod muškaraca, bijele rase i fizičkih radnika. Prevalencija je veća u muškog spola. Zauzima drugo mjestu kao uzrok radne nesposobnosti odmah nakon srčanih bolesti.

## 1.2. Rizični faktori

Najvažniji faktor rizik za razvoj KOPB-a je pušenje, dok su nešto rjeđi uzroci nastanka bolesti zagađenje okoliša i profesionalna izloženost štetnim tvarima. Rizik za razvoj KOPB-a je proporcionalan broju popušanih cigareta u danu i godinama pušenja. Zbog toga je u bolesnika s KOPB-om važan anamnestički podatak „Pack-years“ čiji izračun služi kao procjena rizika za razvoj karcinoma pluća. Računa se na način da se pomnože broj cigareta koju osoba popuši u jednom danu s godinama pušenja i umnožak se podijeli s brojem 20.

## 1.3. Simptomi i znakovi

KOPB je progresivna, djelomično reverzibilna bolest čiji je vodeći simptom kašalj. Kašalj je produktivan i najizraženiji u jutarnjim satima. Osim kašlja česte su i respiratorne infekcije koje nerijetko precipitiraju egzacerbacije KOPB-a uzrokujući pogoršanje simptoma osnovne bolesti i pad respiratorne funkcije. S napretkom bolesti pojavljuje se zaduha, koja se u početku javlja tijekom napora, a kasnije i u svakodnevnim aktivnostima te u mirovanju. Bolesnici često gube na težini, mogu razviti periferne edeme kao posljedicu desnostranog srčanog popuštanja. KOPB je bolest koja primarno zahvaća pluća, ali ima i značajan sustavni učinak zbog čega je izrazito važna prevencija i rano otkrivanje bolesti. Bolest je preventabilna i u ranoj fazi reverzibilna zbog čega je izrazito važno rano započeti s uklanjanjem rizičnih faktora kao što je prestanak pušenja. Bolest je često neprepoznata zbog postupnog nastanka simptoma, ali i uvrještenog mišljenja kako su kašalj i zaduha normalni u pušača.

## 1.4. Dijagnoza

Dijagnoza KOPB-a se postavlja na osnovu spirometrije. Prije spirometrije potrebno je uzeti iscrpnu anamnezu s naglaskom na pušački staž te prisustvo glavnih simptoma kao što su kašalj, iskašljaj i zaduha. Klinički status u blagom obliku može biti i uredan. RTG prsnog koša je najčešće uredan. Spirometrija je „zlatni standard“ u postavljanju dijagnoze KOPB-a i indicirana je u svih bolesnika kod kojih je postavljena sumnja na KOPB. Metoda je jednostavna i jeftina zbog čega ju je neprihvatljivo izostaviti u obradi bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj KOPB-a. Spirometrijski kriterij za potvrdu

bolesti, postbronhodilatatorna je vrijednost omjera FEV1/FVC <0,70. Po GOLD klasifikaciji, ovisno o rezultatima spirometrije, razlikujemo više stupnjeva KOPB-a.

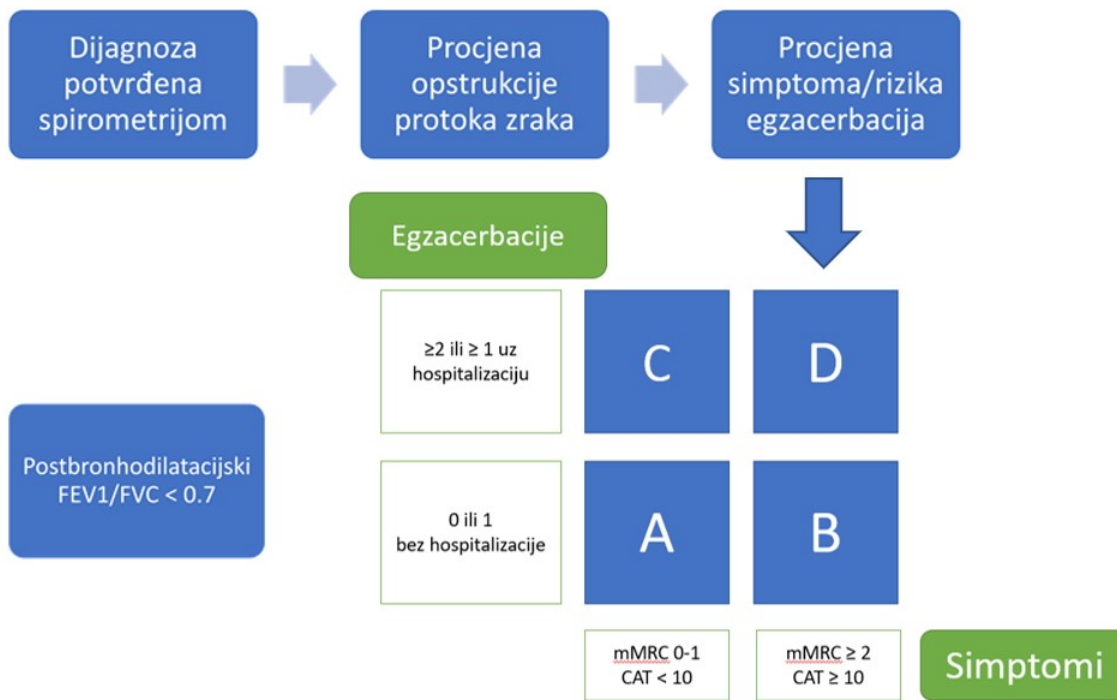
*Tablica 1* - Klasifikacija KOPB-a, Preuzeto i modificirano iz Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017.

Klasifikacija KOPB-a prema stupnju bronhoopstrukcije (temeljeno na postbronhodilatatornom FEV1)		
Kod bolesnika s FEV1/FVC < 0.70:		
GOLD 1	Blagi	FEV1 ≥ 80% očekivanog
GOLD 2	Umjereni	50% ≤ FEV1 < 80% očekivanog
GOLD 3	Teški	30% ≤ FEV1 < 50% očekivanog
GOLD 4	Vrlo teški	FEV1 < 30% očekivanog

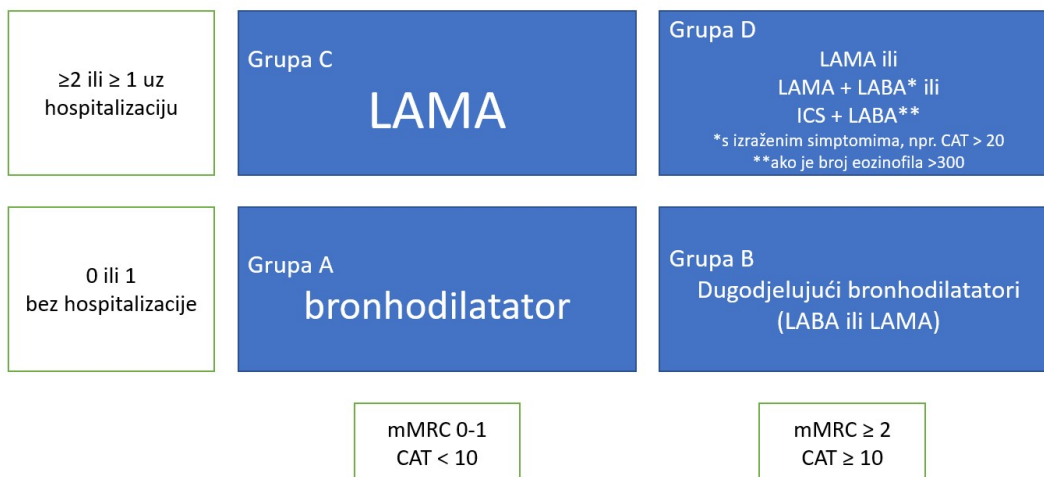
### 1.5. Liječenje

Pristup liječenju KOPB-a polazi iz 4 komponente. Treba procijeniti i nadzirati bolest, izbjegavati čimbenike rizika, liječiti stabilni KOPB i liječiti egzacerbacije. Budući da je pušenje glavni uzrok KOPB-a, osnova terapije u svim stadijima je prestanak pušenja. Korisno je izbjegavanje onečišćenog zraka. Svim bolesnicima treba preporučiti cijepljenje protiv gripe i pneumokoka jer su infekcije u bolesnika s KOPB-om teže, dugotrajnije i uzrokuju pogoršanje osnovne bolesti. Lijekovi koji se koriste u liječenju KOPB-a su bronhodilatatori, kortikosteroidi, ekspektoransi te antibiotici u slučaju egzacerbacija. Postoji i terapijska opcija liječenja kisikom čime se produžuje život u oboljelih od KOPB-a s niskog saturacijom kisika u krvi. Potrebno je naglasiti da u

prostoriji u kojoj se obavlja terapija kisikom ne smije biti otvoreni plamen, što je bitno jer su većina oboljelih pušači. Ovisno o stadiju KOPB-a razlikuje se terapijski pristup.

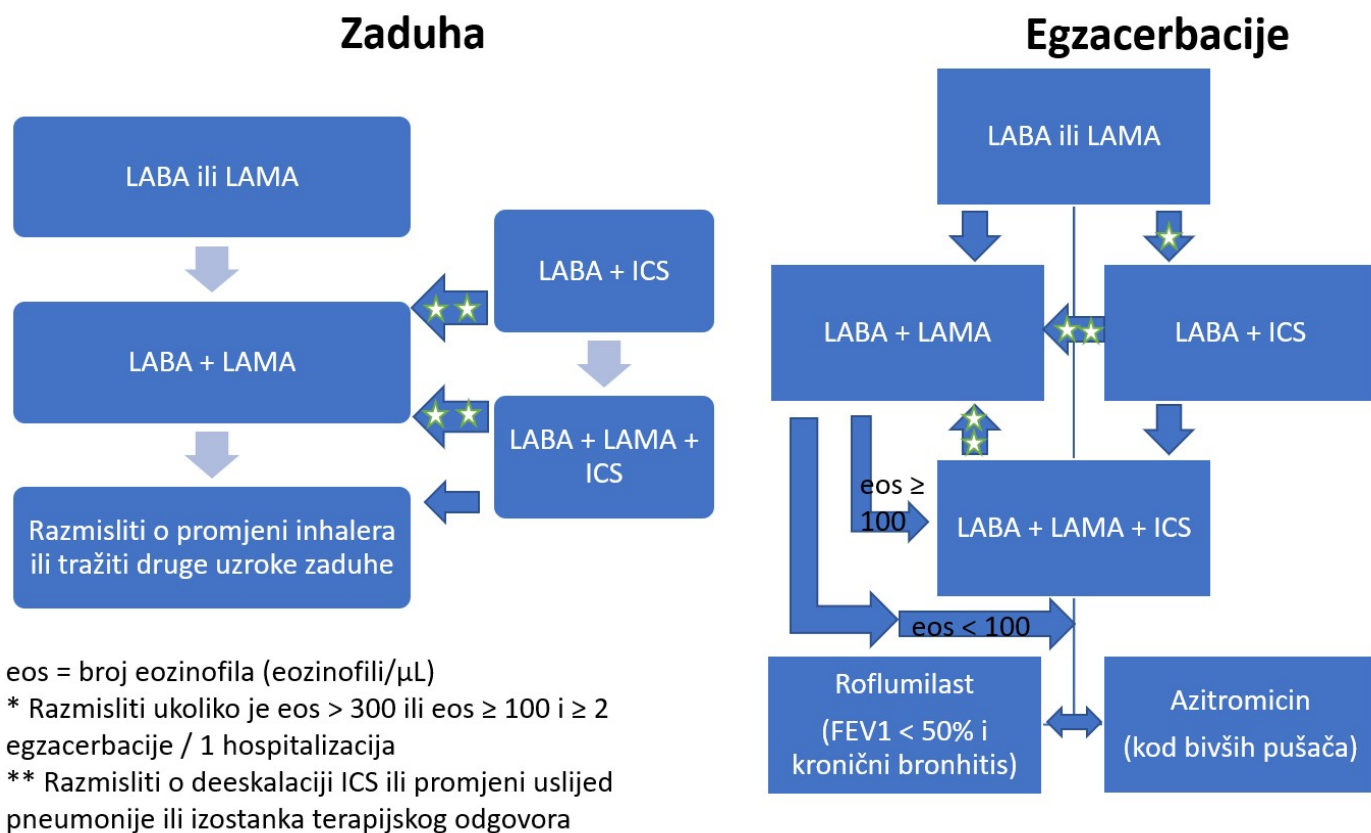


**Slika 2 - Dijagnostički pristup KOPB-u. Preuzeto i modificirano iz Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017.**



**Slika 3 - Inicijalno farmakološko liječenje. Preuzeto i modificirano iz Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017.**





**Slika 4 - Terapijski pristup s obzirom na vodeću simptomatologiju. Preuzeto i modificirano iz Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017.**

## 2. Kardiovaskularne bolesti u oboljelih od KOPB-a

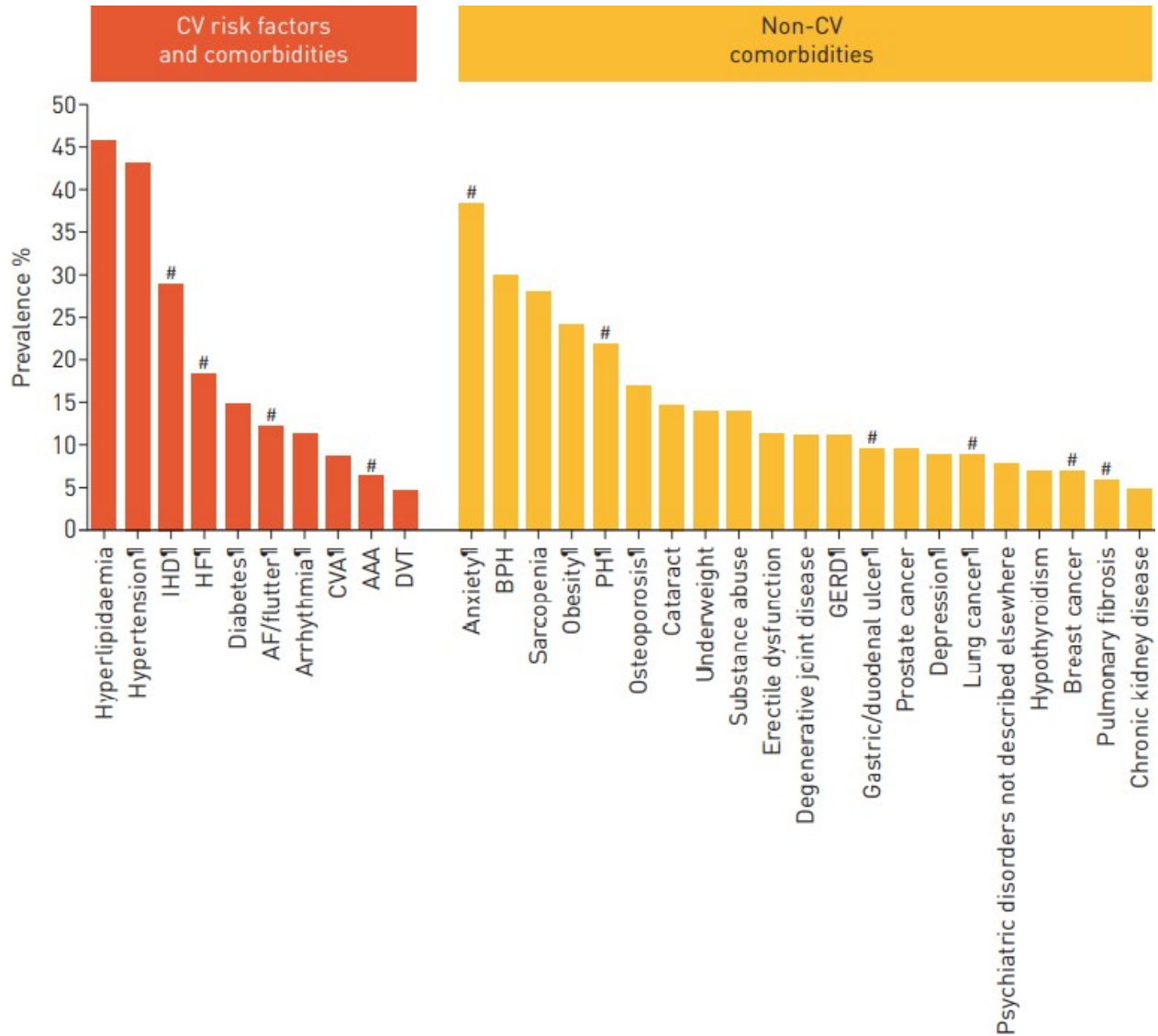
KVB su prepoznate kao najznačajniji komorbiditet u osoba oboljelih od KOPB-a. Osim što su izrazito učestale, sa sobom nose i povećan rizik od smrti (3). Istraživanja pokazuju da bolesnici s KOPB-om imaju podjednaku vjerojatnost umrijeti od kardiovaskularnih bolesti kao i od posljedica patoloških promjena dišnog sustava (4). Upravo zbog navedenog, pristup liječenju KOPB-a, uz fokus na očuvanje plućne funkcije, svakako mora biti orijentiran na aktivno traženje i pravovremeno liječenje komorbiditeta u obliku kardiovaskularnih bolesti. Jedino liječenjem usmjerenim na oba organska sustava bolesnik će dobiti odgovarajuću skrb što će dovesti do značajnog

poboljšanja kvalitete života. Takav pristup je u skladu s holističkim načelima medicine po kojima se djelovanjem na više sustava postižu najbolji rezultati liječenja. Povezanost KOPB i KVB počela se istraživati relativno nedavno. U tom razdoblju napisani su mnogi radovi koji ukazuju na tu povezanost (5,6,7,8). Pušenje, koje je najvažniji rizični faktor za razvoj i KOPB-a i KVB-a, nije jedini razlog povećane učestalosti kardiovaskularnih oboljenja u oboljelih od KOPB-a (9). Do novih spoznaja u tom području je došlo uslijed toga što se KOPB počeo percipirati kao sustavna bolest, a ne samo kao bolest pluća. Percepcija se promijenila zbog boljeg razumijevanja same patofiziologije KOPB-a. Naglasak je stavljen na vaskularnu patologiju, odnosno endotelnu disfunkciju u kojoj je KOPB prepoznat kao plućna komponenta sistemskog upalnog odgovora (10).

## 2.1. Epidemiologija

Bolesnici oboljeli od KOPB-a imaju povećanu incidenciju i prevalenciju KVB u usporedbi s općom populacijom (11). Osim veće učestalosti, karakterizira ih i teži oblik bolesti zbog čega su u bolesnika s umjereno teškim KOPB-om češći uzrok smrti kardiovaskularni incidenti u usporedbi s respiratornim komplikacijama (12). Prevalencija KVB u oboljelih od KOPB-a se kreće između 14 i 33% (13, 14). Prevalencija KOPB-a kod osoba sa srčanim zatajenjem varira između 11% i 52% u SAD-u te između 9% i 41% u Europi (15). Provedena je metaanaliza čiji su rezultati pokazali dvostruko veći omjer šansi za razvoj bilo koje KVB u bolesnika s KOPB-om u odnosu na zdrave kontrole [oddsratio (OR) = 2.46; 96% CI; 2.02–3.00] te 2-5 veći omjer šansi za razvoj ishemijske bolesti srca, aritmija i bolesti arterijske cirkulacije (16). Navedena stanja su ujedno i najčešća kardiovaskularna oboljena prisutna kod bolesnika s KOPB-om. Prevalencija ishemijske bolesti srca u oboljelih od KOPB-a varira između 20-60%, srčanog zatajenja 10-30%, aritmija 10-15% (9). Prevalencija moždanog udara je manja od 10%, iako u kohortama baziranim na bolničkoj populaciji može doseći do 20%. Oko 9% oboljelih od KOPB-a će također imati i perifernu arterijsku bolest (9). Smatra se da su KVB u bolesnika s KOPB-om u pozitivnoj korelaciji s porastom indeksa tjelesne mase (ITM) (9). Bolesnici s višestrukim morbiditetima predstavljaju poseban javnozdravstveni problem jer imaju lošije ishode liječenja te povećani morbiditet i mortalitet. Procjenjuje se da se više od 70% osoba starijih od 65 godina može svrstati u

tu kategoriju i u većini slučajeva, jedna od bolesti pripada bolestima kardiovaskularnog sustava (9).



**Slika 5 - Prevalencija komorbiditeta u oboljelih od KOPB-a. Preuzeto iz Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: Dangerous liaisons? Vol. 27, European Respiratory Review. 2018**

## 2.2. Utjecaj KVB na morbiditet i mortalitet u bolesnika oboljelih od KOPB-a

Bolesnici koji uz KOPB imaju kardiovaskularne komorbiditete imaju lošije ishode liječenja i lošiju prognozu od oboljelih od KOPB-a bez istih. To se očituje lošijom kvalitetom života, učestalijim hospitalizacijama, duljim trajanjem hospitalizacija i višom stopom mortalitetom. Uz egzacerbacije KOPB-a, KVB su glavni razlog hospitalizacije u oboljelih od KOPB-a. KVB također i produljuju trajanje egzacerbacija KOPB-a (17). KVB su uzrok hospitalizacije u 50% hospitalizacija bolesnika s blagom do umjereno teškim oblikom KOPB-a (18). Najčešća stanja zbog koji su bolesnici hospitalizirani su srčano zatajenje, infarkt miokarda i moždani udar (19). Bolesnici oboljeli od KOPB-a su češće hospitalizirani zbog svojih komorbiditeta nego zbog osnovne bolesti, a u tu skupinu, osim KVB-i, pripadaju i psihijatrijske bolesti, muskuloskeletne bolesti, šećerna bolesti i dr. (20). Važnost prepoznavanje i liječenja KVB-i u oboljelih od KOPB-a se očituje u činjenici da četvrtina do trećina oboljelih od KOPB-a umire upravo od KVB. Ta brojka doseže i do 40% u osoba koje su prethodno imale kardiovaskularni incident (21). Uzroci smrtnosti se razlikuju u raznim stadijima KOPB-a. U blagim do umjerenim oblicima KOPB-a vodeći uzroci smrti su KVB i karcinom pluća, dok je težim oblicima na prvom mjestu zatajenje respiratorne funkcije.

## 2.3. Patofiziologija

Patofiziološka podloga povezanosti KOPB-a i KVB je kompleksna. Osim samih mehanizama razvoja bolesti, ulogu u toj povezanosti ima i farmakološko liječenje, uglavnom zbog antagonizma na autonomni živčani sustav (22). KOPB i KVB dijele zajedničke rizične faktore za nastanak, ponajprije je tu riječ o pušenju. Osim zajedničkih rizičnih faktora, oba stanja su povezana podložećom upalnom patologijom zbog čega se u bolesnika koji su oboljeli od bolesti jednog od ta dva sustava obavezno treba posvetiti pažnja na funkcioniranje onog drugog. Osim toga, srce i pluća su organi s direktnom povezanošću zbog čega se patologija jednog organa neizostavno projicira na drugi i utječe na njegovo funkcioniranje. Važno je razumjeti patofiziološke mehanizme nastanka obje bolesti, kao i njihovu međusobnu povezanost kako bi se liječenju pristupilo sveobuhvatno, gdje su ishodi liječenja najbolji, a i kako bi se pravodobno

otkrile komorbiditetne bolesti. U nastavku su navedeni patofiziološki mehanizmi koji povezuju KOPB i KVB.



**Slika 6 - Povezanost KOPB-a i KVB. Preuzeto i modificirano iz Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: Dangerous liaisons? Vol. 27, European Respiratory Review. 2018**

### 2.3.1. Pušenje

Svakako je važno istaknuti da je za razvoj obje bolesti važan rizičan faktor pušenje, zbog čega je u populaciji pušača veća učestalost obje bolesti pojedinačno, a ujedno i simultana kombinacije obje bolesti. Iako je pušenje nedvojbeno faktor povezanosti između KVB-i i KOPB-a, novije studije pokazuju da to nije jedina poveznica između ta dva stanja, odnosno da postoje neovisni patofiziološki mehanizmi koji dovode do pojave KVB-i u oboljelih od KOPB-a. Kao što je već navedeno, pušenje ima neospornu ulogu u razvoju KOPB-a, ali je također i jedan od važnih uzroka ateroskleroze koja dovodi do

nastanka KVB. Pušenje uzrokuje kroničnu sistemsku upalu koja se dovodi u korelaciju s poticanjem rupture aterosklerotskih plakova (23). Taj patofiziološki mehanizam je povezan s progresijom KVB te nastankom IM i srčanog zatajenja.

### 2.3.2. Sistemska upala

Sistemni upalni odgovor u KOPB-u je izražen tijekom egzacerbacija i pojačava se proporcionalno s napredovanjem bolesti (24). Najjača patofiziološka poveznica između KOPB-a i KVB je upravo sistemska upala, koja se nalazi u osnovi obje bolesti (8). Sistemska upala koja se nalazi u podlozi KOPB-a doprinosi nastanku, progresiji te rupturi aterosklerotskog plaka što posljedično dovodi do razvitka KVB. Zbog toga su u stanjima intenziviranja KOPB-a, kao što su akutne egzacerbacije i respiratorne infekcije, učestaliji kardiovaskularni incidenti, primjerice akutni koronarni sindrom uzrokovan trombozom na mjestu rupturiranog aterosklerotskog plaka. Biomarkeri koji ukazuju na sistemsku upalu su CRP, fibrinogen i prokalcitonin. Dokazana je viša koncentracija tih upalnih biomarkera u bolesnika oboljelih od KOPB-a koji uz to imaju i neki oblik KVB, u usporedbi s oboljelima od KOPB-a bez KVB (25). Stoga nije neobično da je tijekom egzacerbacija KOPB-a povećan kardiovaskularni rizik, upravo zbog povećanja upale u organizmu (26). Najčešći uzrok egzacerbacija KOPB-a su infekcije donjeg dišnog sustava, a iste su također povezane s povišenjem koncentracije upalnih biomarkera, ponajprije fibrinogena i interleukina-6 (IL-6) čija se povišena koncentracija povezuje s KVB, na prvom mjestu s trombozom (27). Povišene razine CRP-a u oboljelih od KOPB-a povezane su s povećanim mortalitetom (28). Često je u stanjima upale smanjena koncentracije cirkulirajućih CD34+ stanica čija je uloga očuvanje endotelne homeostaze (29). Oštećenje endotela je značajan rizični faktor za razvoj KVB. Također je dokazano da je KOPB u uzročno-posljedičnoj vezi s zadebljanjem intime karotida što je povezano s većim kardiovaskularnim mortalitetom (6). Sistemska upala se nalazi u osnovi KOPB-a, ali i u osnovi KVB. Zbog te činjenice, bolesti su usko isprepletene i ne mogu se promatrati jedna neovisno o drugoj. U bolesnika s KOPB-om obavezno je potrebno misliti i istražiti postojanje KVB i obrnuto u oboljelih od KVB obavezno je potrebno pratiti plućnu funkciju.

## Biomarkeri upale:

- CRP je biomarker blage sistemske upale i ateroskleroze u oboljelih od KOPB-a. Povišene razine CRP-a su uočene pri padu FEV1/FVC. Osim toga, povišene razine CRP-a se povezuju s povećanim rizikom od ishemijske bolesti srca (30).
- Fibrinogen je biomarker akutne faze upale, zbog čega su njegove povišene razine povezane s povećanom aktivnosti bolesti. Rast razine fibrinogena ukazuje na pogoršanje osnovne bolesti i povišen rizik od egzacerbacije (31).
- NT-pro BNP je važani dijagnostički biomarker koji ukazuje na prisutnost srčanog zatajenja. Njegove koncentracije rastu u ranim fazama bolesti i visoko su senzitivne u dijagnostici srčanog zatajenja, IM, ishemijske bolesti srca te povećanog tlaka punjenja lijeve klijetke (32,33). Također, povećane razine tih biomarkera mogu se uočiti i u stanjima disfunkcije desnog ventrikula i, plućne hipertenzije. U oboljelih od KOPB-a povišene razine NT-proBNP-a su proporcionalne s razinom disfunkcije desnog ventrikula (11,32,33). Osim što su biomarkeri indikatori postojanja KOPB-a i KVB njihova razina je direktno povezana s mortalitetom u oboljelih od KOPB-a (33,34). Dodatno, postoji snažna povezanost razine NT-proBNP-a i sistoličke vrijednosti tlaka u pulmonalnoj arteriji i ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (32).
- Vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) je biomarker koji ukazuje na aktivnost angiogeneze. Njegove koncentracije su povećane uglavnom tijekom egzacerbacija KOPB-a gdje se posebno ističe endotelna disfunkcija (30).
- Troponin je upalni biomarker čije su razine najviše tijekom egzacerbacija KOPB-a. Važan je prognostički čimbenik za tijek bolesti te je povišen u 18-27% hospitaliziranih zbog egzacerbacija KOPB-a (11).
- Surfaktantni protein D ima važnu ulogu u imunološkom sustavu pluća i istovremeno je eksprimiran u koronarnim arterijama (30).

### 2.3.3. Starenje

Osim sistemske upale i pušenja, kao zajednički patofiziološki mehanizam ističe se i starenje. U bolesnika oboljelih od KOPB-a je uočeno ubrzano skraćivanje telomera, stanično starenje i smanjena stanična proliferacija (9). Te pojave se ponajprije pojavljuju u bolesnika s izraženim emfizemom (6). Dovode do povećane rigidnosti arterijske stijenke, endotelne disfunkcije te do napredovanja aterosklerotskih promjena. Ubrzano starenje pluća povezano s KOPB-om povezuje se s poremećajem u funkciji molekula kao što su sirtuin 1 i FOXO proteini, što je najvjerojatnije posljedica povećanog oksidativnog stresa (9). Sirtuin 1 ima ulogu u održavanju endotelne homeostaze i protektivnu ulogu u zaštiti od ateroskleroze zbog čega se otvara opcija istraživanja tog patofiziološkog mehanizma u terapijske svrhe (35).

### 2.3.4. Rigidnost arterijske stijenke

Postoji poveznica između KOPB-a i rigidnosti arterijske stijenke koja doprinosi kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim oboljenjima te razvoju periferne arterijske bolesti. Rigidnost se dokazuje mjerenjem aortalnog pulsog vala čiji je rezultat u izrazitoj korelaciji s kardiovaskularnim mortalitetom (9).

### 2.3.5. Degradacija elastina

Degradacija elastina je još jedan od mehanizama patofiziološke povezanosti između KOPB-a i KVB. Elastin je važan gradivni element stijenke krvnih žila. Sumnja se da ključnu ulogu ima disbalans između proteaza i antiproteaza. Među njima se, u patogenezi KOPB-a i ateroskleroze, ističu metaloproteaze matriksa (MMP-2 i MMP-9) (9). Važnost tog patofiziološkog puta je izraženija u starijih bolesnika u kojih dolazi do poremećaja elastina i rigidnosti arterijske stijenke.

### 2.3.6. Oksidativni stres

Oksidativni stres je prepoznat kao još jedan od faktora koji utječu na razvoj KOPB-a i KVB. Oksidativni stres pospešuje nastanak ateroskleroze i povećava upalni odgovor bitan u nastanku KOPB-a. Međutim, ta hipoteza nije potkrijepljena direktnim dokazima



(6), a patofiziološki mehanizam se uglavnom povezuje s nastankom ishemijskog moždanog udara u oboljelih od KOPB-a (36).

### 2.3.7. Hipoksija

Hipoksija je prateća pojava KOPB-a. Utjecaj hipoksije se očituje na više razina, u vidu povećanja sistemske upale, oksidativnog stresa, nastanka pjenušavih stanica i disfunkcije adhezijskih molekula endotela (9). Putem svih tih mehanizama hipoksija dovodi do nastanka ateroskleroze i disfunkcije endotela plućne i sistemske vaskularizacije. Također je poznato da plućna hipoksija dovodi do segmentalne vazokonstrikcije zbog čega se povećava desnostrano srčano opterećenje što može rezultirati dijastoličkom disfunkcijom desnog srca (37). Dodatno, hipoksija se povezuje s promijenjenom srčanom depolarizacijom što povećava rizik nastanka ventrikularnih aritmija i iznenadne srčane smrti (38). Kao što je prethodno navedeno, hipoksija na organizam djeluje proupalno, što rezultira povišenjem upalnih markera u krvi. Zbog toga su često prateći nalaz uz KOPB povišene razine CRP-a, a uz KOPB i KVB su više razine fibrinogena, IL-6 i IL8 nego u izoliranom KOPB-u (39). Stupanj kalcifikacije koronarnih arterija korelira sa sistemskom upalom, odnosno s vrijednostima upalnih parametara kao što su IL-6, IL-8, surfaktantni protein D i broj neutrofila, koji su svi povišeni u oboljelih od KOPB-a (40).

### 2.3.8. Zagađenje zraka

Hipoksija i zagađenje zraka također doprinose razvoju KVB u oboljelih od KOPB-a. Što se zagađenja zraka tiče, najštetnije su male čestice PM2.5 i ozon. Te čestice se povezuju sa srčanom lezijom i afekcijom pluća te s povećanim mortalitetom (41).

### 2.3.9. Hiperinflacija pluća

Hiperinflacija pluća je još jedan podložeci mehanizam koji sudjeluje u razvoju KVB-a kod bolesnika s KOPB-om. Hiperinflacija pluća označava povećanu količinu rezidualnog zraka koji je zarobljen u plućima (42). Hiperinflacija nastaje zbog statičke i dinamičke opstrukcije protoka zraka u plućima. Statička nastaje uslijed destrukcije plućnog parenhima, a dinamička uslijed zaostajanja zraka u plućima nakon dubokog udaha praćenog izdahom. Ponajviše tijekom egzacerbacija KOPB-a, bolesnici su

tahipnoični i dišu plitko, zbog čega zrak ostaje dodatno zarobljen u plućima i hiperinflacija se povećava (29). Hiperinflacija je značajan uzrok dispneje jer uzrokuje smanjenje učinkovitosti respiratorne muskulature. Osim utjecaja na respiratorni sustav, hiperinflacija pluća je opterećujući faktor kardiovaskularnog sustava putem više mehanizama (43). Zbog hiperinflacije pluća povećava se tlak u plućnoj cirkulaciji što retrogradno uzrokuje povećano opterećenje desnog ventrikula koji mora nadvladati taj tlak. Postoji i anterogradno djelovanje na lijevi ventrikul, koji se zbog otežanog protoka krvi kroz plućnu cirkulaciju slabije puni što posljedično dovodi do smanjenog udarnog srčanog volumena. Također, hiperinflacija dovodi do poremećaja u omjeru ventilacije i perfuzije, što u konačnici dovodi do hipoksije. Taj mehanizam je često dodatno potenciran ukoliko osoba pati od sindroma apneje u spavanju (eng. Obstructive sleep apnea OSA) (44). Kardiovaskularni rizik se djelomično razlikuje ovisno o tome prevladava li u bolesnika oboljelog od KOPB-a kronični bronhitis ili emfizem pluća. Emfizem se povezuje s ubrzanim starenjem pluća, najvjerojatnije putem disfunkcije sirtuina (45). Kronični bronhitis svoje negativno djelovanje uzrokuje ponajprije stanjem stalne upale i povišenjem upalnih biomarkera.

#### 2.3.10. Restriktivne plućne promjene uzrokovane srčanim zatajenjem

Postoji i mehanizam povezanosti koji se zasniva na inicijalnom kardiovaskularnom oboljenju koje posljedično djeluje na respiratorni sustav. Kardiomegalija koja može biti prisutna u slučaju srčanog zatajenja povezuje se s restriktivnim plućnim promjenama i smanjenim alveolarnim volumenom (46). Zbog smanjenja respiracijske površine dolazi do pada plućne funkcije objektivizirane u testovima plućne funkcije. Klinički se to najprije očituje u naporu, gdje je respiratorni odgovor izraženiji nego u bolesnika koji imaju dijagnozu isključivo KOPB-a, što je uzrokovano povećanom količinom zraka koji se nalazi u mrtvom prostoru. Kliničke posljedice su općenito lošije zdravstveno stanje, lošiji aerobni kapacitet pri vježbanju i jači stupanj dispneje u usporedbi s bolesnicima s KOPB-om (47).

### 2.3.11. Jatrogeni mehanizam

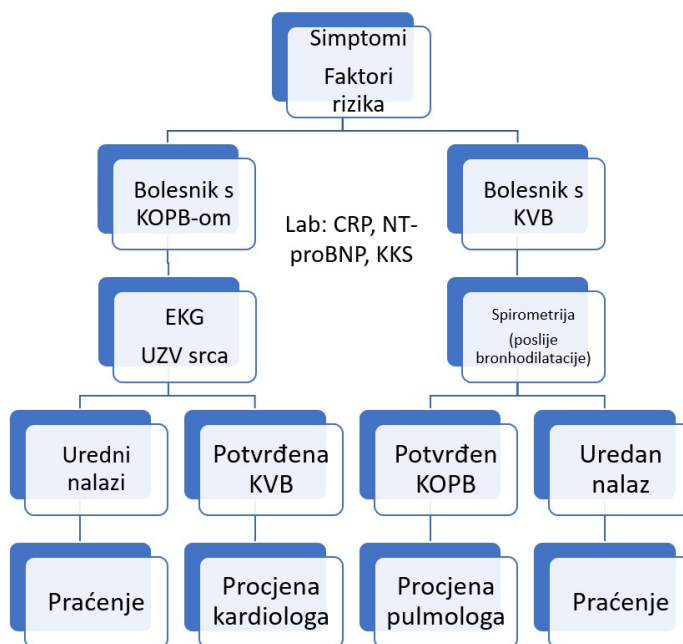
Postoji i jatrogeni mehanizam nastanka KVB u oboljelih od KOPB-a. Liječenje KOPB-a se ponajprije zasniva na bronhodilatatorima. Bronhodilatatori, ponajprije dugodjelujući, povezuju se s povećanim rizikom za nastanak KVB (48). U tu skupinu pripadaju i oni najčešće korišteni, dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA) i dugodjelujući beta agonisti (LABA). Taj mehanizam se zasniva na povećanoj aktivnosti simpatikusa u beta-adrenergičkoj terapiji (49). Značajnim se smatra i korištenje terapije inhalacijskih kortikosteroida (ICS). Iako se smatra da smanjuju kardiovaskularni mortalitet u oboljelih od KOPB-a, mogu dovesti do pogoršanja fibrilacije atrijske, nastanka ventrikularnih aritmija i srčanog zatajenja (48). Studije pokazuju kako terapija KOPB-a u osoba bez KVB ne uzrokuje nastanak istih, odnosno ne predstavlja značajan rizik za nastanak (48). Međutim, jedna studija je pokazala kako novi korisnici LABA i LAMA terapije imaju povećani kardiovaskularni rizik, OR = 1.31 (1.12–1.52) i OR = 1.14 (1.01–1.28) (50). Rezultati raznih studija su kontradiktorni i nejasni. Jedno istraživanje na 16000 oboljelih od KOPB-a koji imaju povećan rizik za nastanak KVB i onih koji imaju kardiovaskularni incident u anamnezi, a koji su na terapiji LABA-om (12) ukazuje na to da terapija u kombinaciji s ICS-om ili isključivo LABA terapija smanjuju spirometrijski pad FEV<sub>1</sub>, odnosno, ima protektivni učinak na respiratorni sustav, a štetni kardiovaskularni učinci nisu uočeni (51).

### 2.4. Metode procjene konkomitatnih KVB u bolesnika s KOPB-om

Osobe s postavljenom dijagnozom KOPB-a svakako trebaju biti redovito praćene u svrhu kontrole osnovne bolesti. Kada se prati opće stanje bolesnika, dinamika rezultata funkcijskih testova i terapija se prilagođava na temelju svega navedenog. No često je bolesnik s dijagnozom KOPB-a promatram isključivo kao plućni bolesnik, zanemarujući činjenicu da je KOPB dio sistemske bolesti. Iako bolesnik subjektivno ima najviše tegoba vezanih za respiratorni sustav, pristup bolesniku mora biti sveobuhvatan. Prioritet je kupirati simptome koji bolesniku najviše otežavaju svakodnevno funkcioniranje, prvenstveno zaduhu i kašalj. No, usporedno s tim, pristup bi trebao biti orijentiran na istovremenu prevenciju, rano otkrivanje i liječenje komorbiditeta. U

bolesnika oboljelih od KOPB-a najčešće, a ujedno i najozbiljnije prateće bolesti, su bolesti koje zahvaćaju kardiovaskularni sustav. Osim izrazite učestalosti KVB značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu bolesnika s KOPB-om. Upravo zbog toga ne treba čekati da se razviju simptomi kardiovaskularnih oboljenja već u populaciji oboljelih od KOPB-a treba aktivno tražiti KVB u ranim stadijima. U bolesnika s KOPB-om nužno je aktivno praćenje plućne funkcije, stanja kardiovaskularnog sustava te praćenje sustavne upale. Pristup dijagnostici se razlikuje ovisno o težini KOPB-a. Ne postoje konkretne smjernice za procjenu kardio-respiratornog sustava upravo zbog velike raznolikosti kliničke slike i simptomatologije. Naglasak je stavljen na individualnu kliničku procjenu nadležnog liječnika. Upravo ta činjenica ukazuje na potrebu kontinuirane edukacije liječnika usmjerenu na aktivno traženje KVB u bolesnika s KOPB-om te stvaranje smjernica za dijagnostički pristup i liječenje.

#### 2.4.1. Bolesnici sa stabilnim KOPB-om



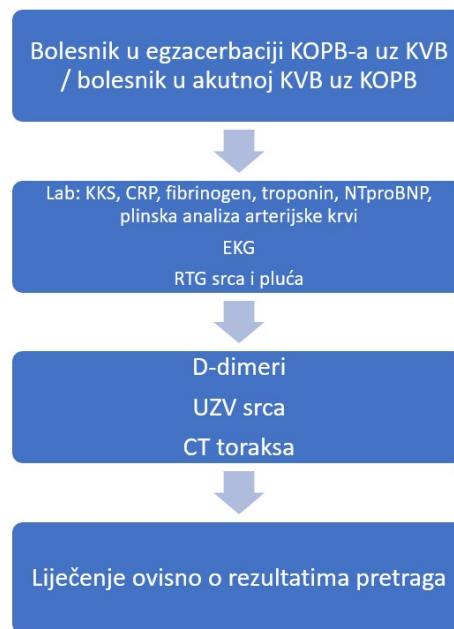
**Slika 7 - Prijedlog za dijagnostički pristup kroničnom bolesniku. Preuzeto i modificirano iz André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. Pulmonology. 2019;25(3).**

U bolesnika sa stabilnim oblikom KOPB-a preporuča se obrada koja uključuje:

- Iscrpnu anamnezu koja svakako treba obuhvatiti podatke o pušenju (pack/years), izloženosti zagađenom zraku i izloženosti na radnom mjestu. Preporučuje se korištenje standardiziranih upitnika za procjenu kvalitete života (npr. CAT). U osobnoj i obiteljskoj anamnezi je svakako potrebno naglasak staviti na oboljenja plućnog i kardiovaskularnog sustava.
- Kompletan fizikalni pregled s naglaskom na status srca i pluća, s neizostavnom auskultacijom i perkusijom. Također je bitno obratiti pažnju na znakove koji mogu upućivati na bolesti spomenutih sustava, npr. prisutnost perifernih edema, batićasti prsti, prisutnost perifernih pulzacija, astenična građa ili pretilost. Ne smije se izostaviti ni osnova fizikalnog pregleda, vitalni parametri. Bitno je odrediti arterijski tlak, puls, tjelesnu temperaturu te perifernu zasićenost krvi kisikom (SpO<sub>2</sub>).
- Laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu krvnu sliku, plinsku analizu periferne arterijske krvi, CRP i NT-proBNP (11)
- Spirometriju
- RTG pluća
- 12-kanalni EKG, eventualno UZV srca
- Upućivanje kardiologu ukoliko se otkrije KVB

Ukoliko se radi CT toraksa u bolesnika oboljelih od KVB za očekivati je postojanje morfoloških znakova KOPB-a, isto kao što i ukoliko se CT radi u oboljelih od KOPB-a, česti nalaz su kalcifikacije koronarnih arterija i kardiomegalija (52).

## 2.4.2 Bolesnici s akutnom egzacerbacijom KOPB-a



**Slika 8 - Prijedlog za dijagnostički pristup tijekom akutizacije kroničnog stanja, preuzeto i modificirano iz André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. Pulmonology. 2019;25(3).**

U bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a preporuča se obrada koja uključuje:

- Iscrpnu anamnezu
- Kompletan klinički pregled
- Laboratorijske pretrage koje uključuju KKS, naglasak je na broju leukocita i trombocita, CRP, plinsku analizu arterijske krvi, fibrinogen, NT-proBNP (11)
- RTG pluća
- 12-kanalni EKG
- Eventualno UZV srca, D-dimere, CT toraksa

Kod bolesnika s akutnom egzacerbacijom je bitno pronaći uzrok same egzacerbacije, a najčešće je to infekcija.

#### 2.4.3. Primarna zdravstvena zaštita

U okviru primarne zdravstvene zaštite, stanja kojima treba posvetiti pažnju u oboljelih od KOPB-a su ateroskleroza, ishemijska bolest srca, srčano zatajenje, srčane aritmije, angina pectoris i periferna arterijska bolest (9). U okviru primarne prakse omogućeno je kontinuirano višegodišnje praćenje bolesnika, ali isto tako i njegove obitelji što svakako doprinosi kvaliteti pružanja zdravstvene zaštite i pravodobnom postavljanju sumnje na prisutnost komorbiditeta. Osim prethodno navedenih dijagnostičkih opcija, u okviru primarne zdravstvene zaštite korisno je praćenje ITM-a, vrijednosti krvnog tlaka, GUK te praćenje koncentracija lipida u sklopu lipidograma. Bolesniku je potrebno procijeniti ukupni kardiovaskularni rizik (SCORE, eng. *Systematic Coronary Risk Evaluation*), koji upućuje na vjerojatnost nastanka kardiovaskularnog incidenta i ovisno o rezultatu procijeniti koje daljnje dijagnostičke pretrage su potrebne bolesniku i treba li korigirati terapiju. Također, preporuča se oboljelima od KVB predložiti spirometriju kako bi se otkrio latentni KOPB u srčanih bolesnika.

#### 2.4.4. Sekundarna zdravstvena zaštita

U okviru sekundarne zdravstvene zaštite, dostupna je detaljnija obrada. Ukoliko se u oboljelog od KOPB-a sumnja na aterosklerozu i ishemijsku bolest srca, neke od dostupnih dijagnostičkih mogućnosti su EKG, RTG srca i pluća, koronarografija i testovi opterećenja. Karakteristični EKG nalaz pokazuje prethodne ishemije u obliku Q zubaca. Kod sumnje na srčano zatajenje NT-proBNT je biomarker čije povišene razine ukazuju na disfunkciju lijevog ventrikula i njegova razina je u izravnoj korelaciji s 30-odnevnom preživljenošću (9). Za postavljanje dijagnoze srčanog zatajenja koristi se i UZV srca koji prikazuje srčanu morfologiju. Moguć je detaljan pregled strukture ventrikula, zalistaka i njihove funkcije. RTG pluća može prikazati zastoje promjene. Metoda koja se nešto rjeđe koristi, ali je također dostupna pri sumnji na srčano zatajenje je MRI. Metoda je korisna u bolesnika kod kojih zbog plućne hiperinflacije i hiperekspanzije prsa ultrazvučna slika nije dovoljno jasna. Za postavljanje dijagnoze aritmije, ponajprije fibrilacije atrijske koja je najčešća aritmija u oboljelih od KOPB-a, osnova je EKG koji

pokazuje karakteristične promjene. Moždani udar se dijagnosticira pomoću slikovnih metoda, koriste se CT i MRI. Slikovne metode omogućuju prikaz vaskularnih bolesti i lezija bijele tvari. Dijagnoza PAH se postavlja kateterizacijom desnog srca koja je metoda zlatnog standarda u dijagnostici plućne hipertenzije. Kod bolesnika sa sumnjom na IM obavezno se radi EKG i određuje razina troponina. Povišene razine troponina su visoko specifične za oštećenje miokarda. Iako je EKG temelj postavljanja dijagnoze IM, u bolesnika s KOPB-om, pogotovo tijekom egzacerbacija ponekad EKG zapis nije zadovoljavajuć za interpretaciju.

## 2.5. Klinički značaj

KVB su učestale u bolesnika s KOPB-om te značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu. Prisutnost KOPB-a značajno povisuje kardiovaskularni rizik. Ta uzročno posljedična povezanost najsnažnije je utvrđena za IM, ali i za neka druga stanja, poput srčanih aritmija, srčanog zatajenja i periferne arterijske bolesti (9). Podatak koji je zabrinjavajuć je taj da postoji osobito povećan rizik razvoja KVB u mlađih osoba oboljelih od KOPB-a posebice onih ispod 65 godina starosti. Najvažnijim uzrokom se smatra pušenje, iako se često spominju i zagađenje zraka, fizička neaktivnost i loša plućna funkcija (53). Potrebno je daljnje istraživanje patofiziološke povezanosti između KVB i KOPB-a. Ono što je za sada sigurno je da je povezanost kompleksna i da ne postoji samo jedan mehanizam koji je potpuno odgovoran za povezanost. Glavni cilj razotkrivanja patofiziološke povezanosti je svakako stvaranje ciljane terapije. Ciljana terapija bi donijela napredak u liječenju obje bolesti čime bi se povećala kvaliteta života bolesnika i postigao bolji terapijski učinak. Pristup bolesniku je svakako kompleksniji ukoliko uz KOPB postoje komorbiditetne KVB. Ono što također otežava liječenje takvog kompleksnog bolesnika je činjenica da i dalje ne postoje jasne smjernice liječenja. Smjernice koje su trenutno u kliničkoj uporabi ne prave razliku u terapijskom pristupu KVB u oboljelih od KOPB-a i u bolesnika bez KOPB-a (54). Osim nepostojanja prilagođenih smjernica, postoji još niz problema vezanih za istovremeno liječenje KOPB-a i KVB. Često se zbog fokusiranosti na osnovnu bolest zanemaruju komorbiditeti što rezultira čestim neprepoznavanjem KVB u oboljelih od KOPB-a i nedovoljnim liječenjem KVB. Najčešća neprepoznata KVB je srčano zatajenje,



vjerojatno zbog postupne progresije simptomatologije i simptoma koji su izrazito slični simptomima KOPB-a, na prvom mjestu zaduhe. Čak i kada se pojavi edem pluća uzrokovan srčanim zatajenjem, doći će do suženja dišnih putova uzokovanog edemom i pogoršanja dispnje, što se zapravo često pripisuje isključivo KOPB-u. Zbog toga je nužno uz osnovnu simptomatologiju aktivno tražiti znakove srčanog zatajenja kao što su ortopneja, paroksizmalna noćna dispneja, srčani šum i prisutnost perifernih edema, što bi svakako daljnju dijagnostiku i terapijski pristup usmjerilo u smjeru kardiovaskularne patologije. Ukoliko su takvi simptomi prisutni uputno je odrediti koncentraciju NT-proBNP, snimiti RTG srca i pluća te učiniti UZV srca. Jedina stanja koja su češće neprepoznata od srčanog zatajenja u oboljelih od KOPB-a su depresija i anksiozni poremećaji (9). Podatak koji zabrinjava je taj što su osobe koje uz KOPB imaju KVB, u usporedbi s kardiovaskularnim bolesnicima bez KOPB-a, slabije liječene. Rjeđe se rade postupci preporučeni smjernicama kao što su postupci revaskularizacije (55), ali isto tako slabije se radi na prevenciji KVB, kao što su srčano zatajenje i IM. U tom području se ističe smanjeno propisivanje beta-blokatora u oboljelih od KOPB-a s IM u osobnoj anamnezi, što je svakako veliki propust (14). Uzrok tomu je ponajviše strah od nastanka bronhospazma uslijed terapije. Upravo zbog te nesigurnosti liječnika u odnos koristi i štete terapije nužno je oformiti jasne smjernice po kojima će liječnik moći bez straha liječiti KVB u oboljelih od KOPB-a. Smjernice bi svakako trebale obuhvaćati, osim terapijskog algoritma, i upute kako i kada aktivno tražiti KVB u oboljelih od KOPB-a. Trenutno ne postoje dokazi da bi liječenje KVB po smjernicama napravljenim za liječenje izoliranih KVB negativno utjecalo na osnovnu bolest, odnosno KOPB (9). S druge strane, postoje radovi koji ukazuju na bolji ishod liječenje oboljelih od KOPB-a čiji su kardiovaskularni komorbiditeti prepoznati na vrijeme i liječeni po smjernicama liječenja KVB (56). Korištenje ACEi u oboljelih od KOPB-a se povezuje s usporavanjem progresije plućnog emfizema i usporavanjem pada plućne funkcije u oboljelih u podlozi imaju disfunkciju endotela (57). Osim ACEi, pozitivnim se pokazalo i korištenje statina koje direktno smanjuje kardiovaskularni rizik u oboljelih od KOPB-a (58). Trenutno dostupne GOLD preporuke naglašavaju kako prisutnost KVB kao komorbiditeta u bolesnika s KOPB-om ne treba utjecati na liječenje osnovne bolesti, kao što i postojanje

KOPB-a uz KVB ne treba mijenjati terapijski pristup kardiovaskularnim bolestima (54). Zaključno, izrazito je bitno aktivno traženje KVB u oboljelih od KOPB-a, pogotovo u mlađim dobnim skupinama gdje su mjere intervencije najuspješnije i gdje je moguće mijenjati tijek bolesti. Glavni fokus je svakako izbjegavanje rizičnih faktora za nastanak obje bolesti, prvenstveno pušenja. No osim promjene životnih navika, nužno je pravodobno započeti i farmakološku terapiju KVB kako bi se bolesniku omogućila najbolja moguća kvaliteta života i najuspješniji ishod liječenja.

## 2.6. Liječenje KVB u oboljelih od KOPB-a

Za liječenje KVB u oboljelih od KOPB-a najčešće se koriste ACEi, ARB, BB, antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi (59). Terapijske opcije se ne razlikuju u odnosu na izolirane KVB.

### 2.6.1. Antiagregacijski i antikoagulacijski lijekovi

Karakteristika obje bolesti, i KVB i KOPB-a, je povećana sklonost trombotskim i tromboembolijskim događajima. Također, trombocitoza je povezana s povećanim mortalitetom u oboljelih od KOPB-a (11). Zbog toga ne čudi podatak da dokazi navode na to da se antiagregacijska terapija povezuje sa smanjenim jednogodišnjim mortalitetom u bolesnika hospitaliziranih tijekom egzacerbacija KOPB-a (OR 0.63; 95% CI 0.47-0.85) (59). Antiagregacijska terapija je također povezana s značajnim smanjenjem mortaliteta u oboljelih od KOPB-a neovisno o egzacerbacijama (HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99) (11, 60). Terapija je nužna u osoba koje imaju fibrilaciju atriya iz razloga povećane mogućnosti nastajanja tromba u atriju što može rezultirati tromboembolijom čija je najfatalnija posljedica ishemijski moždani udar. Iako, neki znanstveni radovi ističu kako u oboljelih od KOPB-a postoji povećan rizik krvarenja uslijed antiagregacijske terapije (61).

### 2.6.2. Inhibitori enzima angiotenzin konvertaze (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)

Za ovu skupinu lijekova ne postoje jasni dokazi koji bi upućivali na korist u oboljelih od KOPB-a (59). Nedvojbeno su korisni u liječenju KVB zbog čega svakako trebaju biti propisivani u slučaju prisutne KVB. Neki radovi upućuju na to da terapija ACEi i ARB

donosi poboljšanje u plućnoj hipertenziji, dok drugi ukazuju na pad FEV1, no dokazi nisu konkretni i ne trebaju utjecati na propisivanje terapije u osoba s KVB kod bolesnika s KOPB-om (11).

### 2.6.3. Beta blokatori (BB)

Oko korištenja BB postoje kontroverze jer im je mehanizam djelovanja suprotan mehanizmu djelovanja jednoj od najčešće korištenih skupina lijekova u KOPB-u, beta agonista. Zbog toga se često među liječnicima javlja strah od bronhospazma uzrokovanog terapijom beta blokatorima, što dovodi do smanjenog propisivanja ovih lijekova u oboljelih od KOPB-a. Velika metaanaliza napravljena 2011. godine ukazuje na pozitivno djelovanje BB u oboljelih od KOPB s KVB. Dokazano je da terapija dovodi do značajnog poboljšanja u osoba s ishemijskom bolesti srca dok nema negativni utjecaj na plućnu funkciju. Ne dolazi do pada FEV1 i pogoršanja respiratornih simptoma. Uzrok tome je kardioselektivnost BB korištenih u liječenju KVB. Pokazano je da dolazi do smanjenja relativnog rizika mortaliteta oboljelih od KOPB-a na terapiji BB. (RR 0.69, 95% CI 0.62-0.78) (59,62). Mogući mehanizmi protektivnog učinka su ranije spomenuta kardioselektivnost lijekova i suprotstavljanje nuspojavama LABA terapije, kao što su proaritmogeno djelovanje i potencijalno inotropno i kronotropno djelovanje. Kao što je već ranije navedeno, neovisno o tome što nije dokazano štetno djelovanje niti nastanak bronhospazma, postoji velik strah liječnika u propisivanju BB terapije oboljelima od KOPB-a. Na to ukazuje činjenica da je stopa liječenja srčanog zatajenja pomoću BB u oboljelih od KOPB-a znatno niža nego u osoba koje ne boluju od KOPB-a, a imaju srčano zatajenje (63). U kliničkoj praksi je također vidljivo da su ostali lijekovi za liječenje KVB, kao što su ACEi i ARB, mnogo češće propisivani od BB, postotak se kreće čak od 41% do 58% (59). Načini nošenja s tim problemom bi trebali obuhvatiti stvaranje jasnih smjernica za liječenje KVB u oboljelih od KOPB-a, edukaciju liječnika te eventualno korištenje izrazito beta1 selektivnih beta blokatora ili lijekova koji usporavaju srčanu frekvenciju na druge načine, kao što je ivabradin (64). Korištenje beta blokatora je indicirano u bolesnika s KOPB-om koji imaju za to indikaciju.

## 2.7. Korištenje lijekova za liječenje KOPB-a u kardiovaskularnih bolesnika

Najveća zabrinutost kliničara pri liječenju KOPB-a u oboljelih od KVB je mogući proaritmogeni učinak bronhodilatatora (11). Neki radovi ukazuju na mogućnost nastanka tahiaritmija uslijed LAMA terapije (59) no nije dokazana povećana incidencija kardiovaskularnih incidenata. Neovisno o sumnjama, sigurnost korištenja bronhodilatatora i njihova korist u liječenju je nedvojbeno (50). Prednosti terapije svakako uvelike nadmašuju moguće nuspojave i trebaju su upotrebljavati ukoliko postoji indikacija.

### 2.7.1. Kratkodjelujući beta agonisti (SABA)

SABA djeluju putem beta2-adrenergičkih receptora zbog čega je moguće proaritmogeno djelovanje, najčešće se očituje fibrilacijom atriya, a iznimno sinus tahikardijom i ostalim aritmijama (54). Neovisno o nuspojavama, i dalje se preporučuje njihova uporaba u kardiovaskularnih bolesnika koji boluju od KOPB-a.

### 2.7.2. Dugodjelujući beta agonisti (LABA)

Djelovanje LABA terapije na respiratorni sustav očituje se smanjenjem opstrukcije dišnih putova, smanjenjem hiperinflacije i dispneje te povećanim toleriranjem napora. Nasuprot tome, u kontekstu kardiovaskularnog sustava, povezuju se sa srčanom ishemijom, aritmijama i prolongacijom QT intervala. Zbog velikih kontroverza vezanih za sigurnost korištenja LABA u oboljelih od KVB napravljena je velika metaanaliza kojom je utvrđeno da je sigurno liječiti KOPB pomoću LABA u osoba s kardiovaskularnim komorbiditetima (65). Među LABA najveći kardiovaskularni rizik nose formoterol i indakaterol (9).

### 2.7.3 Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA)

Respiratorni učinci LAMA terapije su ublažavanje dispneje, smanjenje broja egzacerbacija KOPB-a te povećano toleriranje napora. Kardiovaskularni učinci su rijetki, a obuhvaćaju aritmije, tahikardiju, srčano zatajenje i IM (9). Muskarinski antagonisti se mogu sigurno koristiti u liječenju KOPB-a u osoba s kardiovaskularnim komorbiditetima, imaju povoljan sigurnosni profil. Postojala je zabrinutost u vezi njihove primjene, ali su rezultati većine radova na tu temu u korist sigurne primjene lijekova te skupine (11).

Postoji metaanaliza koja ukazuje na povećani rizik od fatalnih kardiovaskularnih incidenata u korisnika tiotropija u obliku respimata (66) , no daljnje analize su pokazale da ne postoji razlika u sigurnosnom profilu u odnosu na ostale inhalatore tiotropija (48).

#### 2.7.4. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS)

Inhalacijski kortikosteroidi se ne koriste kao monoterapija u liječenju KOPB-a već u kombinaciji s LABA-om. Njihovo zajedničko korištenje smanjuje bronhoopstrukciju, dispneju, hiperinflaciju i broj egzacerbacija. Sumnja se da ICS mogu pogoršati postojeće srčano zatajenje, ali da imaju protektivno djelovanje protiv IM (48). Korištenje ICS u liječenju oboljelih od KOPB-a s KVB nije toliko istraženo, ne postoje jasni dokazi vezani uz sigurnost njihovog korištenja (12,67). To je područje koje još detaljnije treba istražiti.

#### 2.7.5. Metilksantini

Metilksantini djeluju kao bronhodilatatori. Rijetko se primjenjuju u liječenju KOPB-a. Terapijske indikacije su rijetke i nuspojave su brojne, zbog čega se prednost daje ostalim terapijskim opcijama. Ono što je bitno naglasiti u kontekstu povezanosti s KVB je njihovo proaritmogeno djelovanje (11). Visoke doze teofilina se povezuju s aritmijama, a rjeđe sa sinus tahikardijom (48). Spominje se i njihova interakcija s digoksinom i varfarinom (54). Postoje i rezultati istraživanja koji pokazuju korist korištenja teofilina u smislu snižavanja upale (68).

#### 2.7.6. Makrolidi

U liječenju egzacerbacija KOPB-a, koje su najčešće uzrokovane infekcijama donjeg dišnog sustava, često se upotrebljava antibiotska terapija. Često su lijek izbora makrolidni antibiotici, najviše azitromicin. Azitromicin pokazuje negativne učinke na kardiovaskularni sustav. Mogući je uzrok smetnji srčane repolarizacije, torsade des pointes, ventrikularnih aritmija i iznenadne srčane smrti. Njihova uporaba je kontraindicirana u osoba s produljenim QT intervalom (48).

### 3. Zaključak

Svrha ovog rada je naglasiti važnost aktivnog traženja, ranog otkrivanja i liječenja KVB u oboljelih od KOPB-a. KVB su izrazito čest komorbiditet u oboljelih od KOPB-a, a osim njihove učestalosti, u oboljelih od KOPB-a smanjuju kvalitetu života i doprinose povećanju mortaliteta. KVB bolesti su u oboljelih od KOPB-a često neprepoznate, a čak i kada su prepoznate nisu odgovarajuće liječene. Uzrok otežanom prepoznavanju KVB u oboljelih od KOPB-a je slična klinička prezentacija obje bolesti, no već iscrpna anamneza najčešće dovodi do distinkcije između ta dva stanja. Najvažniji uzrok nedovoljnog liječenja KVB u oboljelih od KOPB-a je nepostojanje jasnih smjernica za dijagnostiku i liječenje KVB u oboljelih od KOPB-a. I dalje postoje nedoumice oko terapijskog pristupa takvim, multimorbiditetnim bolesnicima, zbog čega su potrebna daljnja istraživanja u tom području i donošenje konkretnih smjernica. Ishodi liječenja su bolji ako se bolesniku pristupi holistički, odnosno ako se liječe i komorbiditeti, a ne samo glavna bolest. Zbog svega toga, iznimno je važno u oboljelih od KOPB-a, rano posumnjati, aktivno tražiti i odgovarajuće liječiti kardiovaskularne komorbiditetne bolesti.

## 4. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić na trudu i iznimnoj pomoći pri izradi ovog rada, uz pristupačnost i otvorenost zbog čega je pisanje rada proteklo bez problema.

Također, želim zahvaliti svojim roditeljima, bratu, baki i ostatku obitelji što su mi tijekom svih šest godina studiranja bili bezuvjetna podrška i veliki oslonac.

Veliko hvala i mojim prijateljima, starim prijateljima iz Osijeka koji su mi potpora cijeli život, ali i fakultetskim kolegama koji su mi kroz proces studiranja postali istinski prijatelji.

## 5. Literatura

1. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2).
2. Lopez AD. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006 Feb 1;27(2):397–412.
3. Divo M, Cote C, De Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2).
4. C.E. B, R.A. W. Mortality in COPD: Causes, risk factors, and prevention. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2010;7(5).
5. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013 Mar;1(1):73–83.
6. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: Mechanisms. *Chest*. 2013;143(3).
7. Roversi S, Fabbri LM, Sin DD, Hawkins NM, Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases an urgent need for integrated care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11).
8. Sin DD, Man SFP. Why Are Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Increased Risk of Cardiovascular Diseases? *Circulation*. 2003;107(11).
9. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12.
10. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(19).
11. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019;25(3).



12. Vestbo J, Aderson JA, Brook RD, et al Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial.
13. Mesquita R, Franssen FME, Houben-Wilke S, Uszko-Lencer NHMK, Vanfleteren LEGW, Goërtz YMJ, et al. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? *Int J Cardiol.* 2016;225.
14. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K, Timmis A, Hemingway H, Wedzicha JA, et al. Effect of  $\beta$  blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. Available from: <http://caliberresearch.org.uk/>
15. Baum C, Ojeda FM, Wild PS, Rzayeva N, Zeller T, Sinning CR, et al. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population. *Int J Cardiol.* 2016;218.
16. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8).
17. Patel ARC, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA, Hurst JR. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest.* 2012;141(4).
18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of Smoking Intervention and the Use of an Inhaled Anticholinergic Bronchodilator on the Rate of Decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994;272(19).
19. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005;128(4).

20. Gershon AS, Mecredy GC, Guan J, Charles Victor J, Goldstein R, To T. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;45:14–7. Available from: <http://ow.ly/xVZMZ>
21. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4).
22. SR S, TM O, EE. S. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125(6).
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Vol. 420, *Nature*. 2002.
24. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. Vol. 59, *Thorax*. 2004.
25. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10).
26. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1).
27. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5).
28. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(10).
29. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: Dangerous liaisons? Vol. 27, *European Respiratory Review*. 2018.

30. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: A review. Vol. 21, *Cardiology in Review*. 2013.
31. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013;68(7).
32. Díez J de M, Morgan JC, García RJ. The association between COPD and heart failure risk: A review. Vol. 8, *International Journal of COPD*. 2013.
33. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Cardiovascular disease in patients with COPD. Vol. 3, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015.
34. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeiere C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: A pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37(2).
35. Kida Y, Goligorsky MS. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging. Vol. 32, *Canadian Journal of Cardiology*. 2016.
36. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: Are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? Vol. 130, *Clinical Science*. 2016.
37. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. Vol. 2014, *BioMed Research International*. 2014.
38. Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, Rossi VA, van Gestel AJR, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1).
39. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9).

40. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
41. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082).
42. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. Vol. 109, *Respiratory Medicine*. 2015.
43. Rennard SI. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005.
44. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: Cause, effects, and disease progression. Vol. 6, *International Journal of COPD*. 2011.
45. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009;135(1).
46. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Palermo P, Bussotti M, Marenzi G. Cardiomegaly as a possible cause of lung dysfunction in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2000;140(5).
47. Wasserman K, Zhang YY, Gilt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation*. 1997;96(7).
48. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016.

49. Heindl S, Lehnert M, Criée CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4).
50. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13).
51. Brook RD, Anderson JA, Calverley PM, et al. Cardiovascular outcomes with an inhaled beta2-agonist/corticosteroid in patients with COPD at high cardiovascular risk. *Heart* 2017; 103:1536-1542
52. Washko GR. The role and potential of imaging in COPD. Vol. 96, *Medical Clinics of North America.* 2012.
53. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(12).
54. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017.
55. Rothnie KJ, Smeeth L, Herrett E, Pearce N, Hemingway H, Wedzicha J, et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2015;101(14).
56. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016.
57. Polverino F, Celli BR, Owen CA. Chronic obstructive pulmonary disease: Breathing new life into old cardiovascular drugs? Vol. 14, *Annals of the American Thoracic Society.* 2017.

58. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of Statins on COPD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2017;152(6).
59. Campo G, Pavasini R, Biscaglia S, Contoli M, Ceconi C. Overview of the pharmacological challenges facing physicians in the management of patients with concomitant cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 1, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015.
60. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease: A time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7).
61. Huang B, Yang Y, Zhu J, Liang Y, Zhang H, Tian L, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(8).
62. Lopez-Campos JL, Márquez-Martín E, Casanova C. Beta-blockers and COPD: The show must go on. Vol. 48, *European Respiratory Journal*. 2016.
63. M.Z. F, C.J. P, J.D. W, K.M. B, R.E. H, S.M. R. (beta)-blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5).
64. Baker JG, Wilcox RG.  $\beta$ -Blockers, heart disease and COPD: Current controversies and uncertainties. Vol. 72, *Thorax*. 2017.
65. Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled long-acting  $\beta$ 2-agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9).
66. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013;68(1).

67. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010;65(8).

68. Barnes PJ. Theophylline. Vol. 188, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013.

## 6. Životopis

Rođena sam 11. lipnja 1998. godine u Osijeku. Pohađala sam Osnovnu školu Frana Krste Frankopana u Osijeku u razdoblju od 2004. do 2012. godine. Nakon osnovne škole, 2012. godine upisala sam I. gimnaziju Osijek po čijem završetku sam 2016. godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom fakulteta volontirala sam u sklopu projekta „Bolnica za medvjediće“. Akademske godine 2020./2021. bila sam članica Studentske sekcije za anesteziologiju. Za vrijeme COVID-19 pandemije sudjelovala sam u volonterskim aktivnostima Medicinskog fakulteta uključujući rad na trijaži u KB Sveti Duh, izdavanje COVID potvrda, drive-in testiranje i rad u pozivnom centru. Sudjelovala sam u izradi rada „Brzina pulsog vala i reguliranost arterijskog tlaka u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog presatka.“ izloženog na 9. hrvatskom kongresu nefrologije, dijalize i transplantacije 2020. godine u organizaciji Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Na 6. godini fakulteta, u akademskoj godini 2021./2022. dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh.

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu. Služim se i njemačkim jezikom na B1 razini.

Aktivno sam trenirala stolni tenis 8 godina pri čemu sam bila prvakinja Hrvatske u mlađekadetskom uzrastu, predstavljala hrvatsku kadetsku reprezentaciju na međunarodnim turnirima i igrala 1. hrvatsku stolnotenisku ligu za STK Vodovod Osijek.