

心衰竭與慢性阻塞性肺病的新概念： 臨床常見但是容易忽略的共病

曾筱倫¹ 李文煌² 趙庭興^{2,3} 薛仰哲² 黃耀毅² 李貽恆³ 蔡良敏³

國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院 內科部¹ 胸腔科² 心血管科³
³ 國立成功大學醫學院附設醫院 內科部心血管科

摘要

心衰竭與慢性阻塞性肺病是造成急性呼吸衰竭最常見的原因。臨床上，這兩個疾病常常共存，而且互為彼此預後之預測因子。但因為這兩個疾病有相似的臨床症狀與徵候，而且這兩個疾病共存時會彼此遮蔽對方典型的表現，往往造成診斷上的困難，進而忽略了這兩個疾病共存的事實。腦利鈉肽可以作為心衰竭與慢性阻塞性肺病急性惡化的鑑別診斷工具，如果腦利鈉肽低於 100 pg/mL 應可排除心衰竭急性惡化，而當腦利鈉肽高於 500 pg/mL 時則要高度懷疑心衰竭急性惡化。治療這個共病時也會因為擔心彼此的禁忌症而礙手礙腳，不敢大膽的用藥。本文整理最近的文獻，針對共病之盛行率，彼此對預後的影響，診斷上的盲點及治療上的兩難做深入的回顧。

關鍵詞：心衰竭 (Congestive heart failure)
慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease)
共病 (Concomitant disease)
死亡率 (Mortality)
再入院 (Rehospitalization)

前言

急性呼吸衰竭，是臨床上相當常見的問題。而老年人最常造成呼吸衰竭的原因包括心衰竭與慢性阻塞性肺病¹。根據美國的統計，每年大約有五百萬人罹患心衰竭²，而慢性阻塞性肺病則更高達一千四百萬人³，由此可見這兩個內科疾病的重要性。而且衛生署最新公佈的九十八年國人十大死亡原因，心臟疾病高居第

二位 (10.6%)，慢性下呼吸道疾病則名列第七位 (3.5%)；其中心衰竭以及慢性阻塞性肺病分別佔了很重要的部份。因此，這兩個常見的內科疾病對於國人健康以及國家社會的衝擊令人重視。

近來越來越多的證據顯示，心衰竭以及慢性阻塞性肺病是臨床上相當常見的共病；意即慢性阻塞性肺病的患者中有不少同時合併有心衰竭，而心衰竭的患者內也有不少同時罹患慢性阻塞性肺病，甚至彼此分別是對方死亡率

等預後的重要且獨立的預測因子^{4,5}。造成兩者密不可分之潛在機轉耐人尋味。而且兩者在臨床上的表現有極高的相似度，可能增加正確診斷的困難性。尤其兩者的治療方向並不一致，有些甚至是彼此的禁忌症。本文乃就最近幾年有關這個共病的最新概念，針對上述這些有趣的話題作深入的探討。

盛行率及對彼此預後的影響

一、心衰竭於慢性阻塞性肺病的盛行率

慢性阻塞性肺病的病人常常會合併很多的疾病，其中心衰竭則是大宗。根據 2006 年發表的英國開業醫師研究資料庫 (UK General Practice Research Database) 分析報告指出，罹患慢性阻塞性肺病的患者比沒有慢性阻塞性肺病者，有較高的機會同時合併心衰竭、心律不整、心肌梗塞以及狹心症⁶。其中以心衰竭的比例最高，相對風險比 (relative risk) 達到 4.09，其次是心律不整⁶。最近一些流行病學的文章指出在患有慢性阻塞性肺病的病人群內，心衰竭的盛行率約在 7.2 至 20.9% 之間⁴。進一步分析，在穩定的慢性阻塞性肺病的患者中，心衰竭的盛行率約在 16% 以下⁷；而在慢性阻塞性肺病急性發作的族群中，心衰竭的盛行率較高，約在 23 至 32% 之間⁷。

二、慢性阻塞性肺病於心衰竭的盛行率

根據一個長期統計美國住院病患的報告中指出，在 2006 年時因心衰竭而住院的患者中，男性慢性阻塞性肺病盛行率為 22.87%，女性則為 19.58%²。從 1980 年到 2006 年因心衰竭而住院的比例每年都有增加，男性每年增加 1.2%，女性每年則增加 1.55%²。男性心衰竭住院患者中，約有 22.84 至 33.72% 合併有慢性阻塞性肺病，女性病患中約有 11.42 至 27.81% 合併有慢性阻塞性肺病²。在所有心衰竭的病人中同時合併有慢性阻塞性肺病的盛行率從 10.0 至 39.0% 不等⁸。另外在安養機構中，罹患心衰竭的比例平均約為 20%，其中合併慢性阻塞性肺病的比例約在 12 至 36% 之間⁹。

有趣的是：心衰竭的病人往往不知道自己合併有慢性阻塞性肺病。根據一個丹麥的研究

報告指出，在 532 個因心衰竭而住院的病人中，依 GOLD 慢性阻塞性肺病指引的定義評估肺功能，發現同時合併有慢性阻塞性肺病的患者有 169 人 (佔 34.6%)，這 169 人中竟然有超過一半以上的患者 (57%) 不知道自己同時患有慢性阻塞性肺病¹⁰。吊詭的是，之前知道患有慢性阻塞性肺病的病人居然將近 1/3 未達到診斷慢性阻塞性肺病的標準¹⁰。這些證據顯示心衰竭合併慢性阻塞性肺病是相當常見的共病，另一方面心衰竭合併慢性阻塞性肺病則不容易被確診。

三、慢性阻塞性肺病及心衰竭對彼此預後的影響

總體來說，慢性阻塞性肺病的患者中，呼吸衰竭仍是主要死亡的原因，約佔 1/3。但心血管疾病，肺部感染，肺栓塞，肺癌造成其他 2/3 的死因^{6,11}。在比較嚴重的慢性阻塞性肺病的患者中，當然呼吸衰竭仍是最主要的死因，但在較不嚴重，輕中度的慢性阻塞性肺病，肺癌及心血管疾病則是最主要的死因¹²⁻¹⁴。Curkendall 於 2006 年統計加拿大的資料庫發現慢性阻塞性肺病的病人三年內會增加 2 至 4 倍心血管死亡的風險 (相對風險比為 2.07，百分之九十五之信賴區間在 1.82 至 2.63 之間)¹⁵。慢性阻塞性肺病的病人若合併心衰竭，死亡率也較高 (慢性阻塞性肺病若合併心衰竭死亡率為 25.6%，沒有合併心衰竭死亡率 12.1%)¹⁶。其他大型的綜合分析 (meta-analysis) 也發現肺功能較差的人有較高的心血管死亡率，用力呼氣第一秒的呼氣量 (FEV₁) 最低的病人，其死亡率比 FEV₁ 最高者增加兩倍的心血管死亡風險¹⁷。除了對於總死亡率或心血管死亡率的影響外，心血管疾病亦是造成慢性阻塞性肺病住院的原因。根據 Lung Health Study 的資料，輕微慢性阻塞性肺病的住院病人有 42% 是因心血管疾病而第一次住院，44% 因心血管疾病而第二次住院，只有 14% 因肺部的問題住院¹⁸。

另一方面，心衰竭的病人若同時患有慢性阻塞性肺病，其預後也較差。若依據 GOLD 慢性阻塞性肺病指引將慢性阻塞性肺病分成 4 期，心衰竭較厲害 (紐約心臟學會功能分級第三級) 的患者群，同時患有最嚴重慢性阻塞性肺病

(GOLD 分級第四級) 的比例最高⁴；而心衰竭的病人合併越嚴重的慢性阻塞性肺病，死亡率與住院率越高 (GOLD 分級第一級 36.8%，第二級 40.5%，第三級 64.3%)⁴。至於心衰竭的病人再次住院的原因，大多因非心臟科的問題再次住院 (非心臟之原因佔 61.9%)，而非心臟科問題中又因呼吸道感染，慢性阻塞性肺病等肺部疾病佔絕大多數 (30.4%)¹⁹。可見慢性阻塞性肺病是心衰竭病人再次住院的一個危險因子。

可能的機轉

心衰竭與慢性阻塞性肺病患者呼吸肌的改變

雖然慢性阻塞性肺病與心衰竭是分屬兩個不同器官的疾病，但他們具有某些共同的致病機轉。吸煙是引起這兩個疾病的共同危險因子，其次是這兩個疾病都會影響呼吸肌。慢性阻塞性肺病與心衰竭都會造成呼吸肌細胞的萎縮 (橫切面積的減少) 及導致呼吸肌力下降、橫膈肌第一型肌纖維 (Type I fiber) 增加、第二型肌纖維 (Type II fiber) 減少，均為心衰竭與慢性阻塞性肺病患者常見的微細變化²⁰。不管是肺功能的下降或是左心室射出率 (ejection fraction) 低下，長期以後，幾乎都會造成組織缺氧及呼吸肌萎縮。而兩者造成呼吸肌萎縮的機轉包括呼吸肌肉細胞的失用 (disuse)、發炎反應 (inflammation) 以及氧化應力 (oxidative stress) 同時造成蛋白質合成 (protein synthesis) 減少及蛋白質的破壞 (protein degradation) 增加^{20,21}，分別敘述於後。

病人因為怕勞作性氣促 (exertional dyspnea)，或因為心衰竭造成低心輸出而降低了活動量，肌肉失用最終導致肌肉萎縮^{20,21}。氧化應力是因心衰竭低心輸出與慢性阻塞性肺病長期低血氧而減少呼吸肌氧氣的供應，而缺氧時細胞內過氧化物自由基 (superoxide radicals) 會增加，因而造成呼吸肌蛋白質合成減少及蛋白質的破壞增加，造成呼吸肌萎縮²⁰。慢性阻塞性肺病患者會合併某種程度的發炎反應，而發炎反應亦是造成動脈硬化的重要原因之一。在發炎的情況下，血管內皮細胞 (endothelium) 表面開始表現出各種細胞黏著分子 (adhesion molecules)，這些黏著分子會促使白血球黏集於

血管內皮細胞上，造成進一步發炎反應，促進血管粥狀動脈硬化 (atherosclerosis) 之進行^{6,22,23}。美國第三次國家健康營養調查 (NHANES III) 分析了 2070 個慢性阻塞性肺病的患者，發現在嚴重的慢性阻塞性肺病 ($FEV_1 < 50\%$) 的病人族群，血漿發炎標記 C 型反應蛋白 (CRP) 會有 2.8 倍的升高，至於白血球、血小板、纖維蛋白酶原 (fibrinogen) 等發炎物質也會顯著增加。中度的慢性阻塞性肺病 ($50\% < FEV_1 < 80\%$) 的病人，上述的發炎物質也會上升²⁴。再者，慢性阻塞性肺病急性發作的病人，各種血漿發炎標記也會比沒急性發作的患者顯著的上升²⁵。雖然上述關聯性被廣泛觀察到，但其因果關係仍有待更多的實證來確立。

診斷的困難度

一、臨床診斷

慢性阻塞性肺病與心衰竭是常見的共病，兩者同時存在時會增加彼此診斷的困難度。在臨床表現上，兩者的喘都是勞作性氣促 (dyspnea on exertion)，也都會哮鳴 (wheezing)；心衰竭會發生夜間氣促 (nocturnal dyspnea)，而慢性阻塞性肺病也常見在半夜發作，容易混淆；兩者在急性發作時，都可能會端坐呼吸 (orthopnea)²⁶。症狀上稍微可以鑑別的是，心衰竭若合併肺積水時，可能會有粉紅色泡沫痰 (pink-frothy sputum)，而慢性阻塞性肺病的痰通常是黃色的。然而並非每個心衰竭的患者都會有粉紅色泡沫痰，而且心衰竭患者常常因呼吸道感染而惡化，此時痰液顏色無法提供有力的鑑別診斷證據。在理學檢查上，固然頸靜脈怒張、肝脾腫大、肝頸靜脈逆流檢查陽性 (hepato-jugular reflux positive)、雙下肢水腫常見於心衰竭，但慢性阻塞性肺病若合併有相當程度的肺高壓導致肺心病 (cor pulmonale)，也會有上述右心衰竭的理學檢查表現。胸骨旁起伏 (parasternal heave) 以及第 3 或第 4 心音，在兩者都可能可以觀察到^{7,26}。以上諸多兩者在臨床表現極為相似之處，容易混淆。在另一方面，慢性阻塞性肺病患者其肺部過度充氣 (hyper-inflation) 的特性，容易導致聲音傳遞受阻，增加心衰竭各種心肺聽診的困

難度，包括心衰竭可能出現的第三心音，心雜音及肺囉音 (rales) 等²⁶。

二、影像學檢查

胸部 X 光檢查：慢性阻塞性肺病的患者欲診斷是否合併心衰竭，若以胸部 X 光之心臟胸廓比 (cardio-thoracic ratio) 來評估病人是否有心臟擴大時，常常因肺部過度充氣而低估；兩者都可能會右心肥大，使得診斷更形困難；當罹患慢性阻塞性肺病的病人發生肺靜脈鬱血 (pulmonary congestion) 甚至肺水腫時，也會因肺葉充滿過多的空氣，使得胸部 X 光影像看不到典型的再分佈 (redistribution) 或蝴蝶樣浸潤 (butterfly infiltration) 般的表現²⁷。肺氣腫造成上肺葉肺靜脈的不正常擴張，亦會使胸部 X 光影像看起來像心衰竭。

心電圖：兩者的心電圖診斷，在某些狀況也極為類似。兩者的心電圖均可能會表現右心房或右心室擴大、R 波進展不佳 (poor R wave progression)、偽性梗塞 Q 波 (pseudo-infarction Q wave) 等表徵^{28,29}。

心臟超音波：心臟超音波可以區別患者有無心衰竭，然而並非隨時隨地都可以實施心臟超音波檢查。再者，當病人急性呼吸衰竭而端坐呼吸時，並無法獲取好品質的心臟超音波影像可供診斷。根據 2005 年的一篇研究指出，當病人有慢性阻塞性肺病，有 10.4% 的病人心臟超音波的影像是完美的³⁰。當病人因嚴重的慢性阻塞性肺病導致呼吸衰竭時，據統計高達 35 至 50% 的心臟超音波檢查有技術上的困難²⁶。

心臟磁共振影 (cardiac MR)：這是近年來發展的一項檢查，因不會受到呼吸的干擾亦不需要打顯影劑，可以正確評估左右心功能、右心大小及三尖瓣逆流的程度。然而心臟磁共振影既費時且價格不菲，並非每個臨床單位能提供此項服務。

三、肺功能

心衰竭併肺水腫的病人，也會表現出類似阻塞性肺病的肺功能表現。肺間質水腫 (interstitial lung edema) 或肺泡水腫 (alveolar lung edema) 會壓迫到肺小支氣管，同時合併小支氣管過度反應 (bronchial hyper-responsiveness)，

因而造成類似阻塞性肺病變的肺功能表現 (obstructive pulmonary function test)²⁶。此時臨床上可以聽到喘息呼吸音 (wheezing)，稱之為心因性氣喘 (cardiac asthma)。因心衰竭造成的阻塞性肺病變對利尿劑反應良好，經給予利尿劑治療後，FEV₁ 可望回到正常值²⁶。另一方面，在急性期，欲鑑別診斷急性呼吸衰竭的原因，肺功能也有它的瓶頸。當病人很喘的時候，因為無法確實配合，難以正確判讀肺功能的結果。

四、實驗室檢驗：腦利鈉肽 (BNP, brain natriuretic peptides)

臨床上欲輔助診斷這兩個共病，較常測定的腦利鈉肽計有 BNP 與氮端 BNP 前質 (NT pro-BNP) 兩種。pro-BNP 由心室心肌細胞合成，當急性心衰竭時，因心室急速增大造成心室張力 (tension) 上升，而促進心室心肌細胞分泌 pro-BNP，pro-BNP 再分解為 BNP 與 NT pro-BNP。因此心衰竭造成呼吸衰竭時，血清中 BNP 與 NT pro-BNP 會明顯上升。至於因慢性阻塞性肺病而造成呼吸衰竭時，雖然 BNP 與 NT pro-BNP 也會些微上升，但是幅度不會像心衰竭那樣顯著。在 2003 年 McCullough PA 等人在急診室利用 BNP 來鑑別診斷 417 位急性呼吸衰竭的病人，發現心衰竭的病人平均 BNP 為 587 ± 426 pg/mL，而慢性阻塞性肺病的平均 BNP 則為 109 ± 221 pg/mL，統計分析上呈現很有意義的差別³¹。Morrison LK 等人在加州以 BNP 評估 321 位急性呼吸衰竭的病人，發現心衰竭的病人平均 BNP 值為 759 ± 798 pg/mL，慢性阻塞性肺病的平均 BNP 值為 54 ± 71 pg/mL³²。若將 BNP 的鑑別切點定在 94pg/mL，似乎可以達到不錯的敏感度 (sensitivity) 與特異度 (specificity) (敏感度：86%；特異度：98%)³²。若 BNP 值小於 100 pg/mL，幾乎可以完全排除掉心衰竭的可能性，若 BNP 值大於 500 pg/mL，幾乎可以確定診斷急性心衰竭，但無法排除病人是否合併慢性阻塞性肺病急性發作²¹。而 BNP 值若落在 100 至 500 pg/mL 之間，則可能為中等程度的心衰竭或右心衰竭 (圖 1)²¹。腎功能不全會造成 BNP 上昇，所以在腎絲球濾過率 (GFR) 小於 60 的患者，BNP 切點要小於 200 pg/mL 才能排除

心衰竭的可能^{32,34}。

治療上的兩難

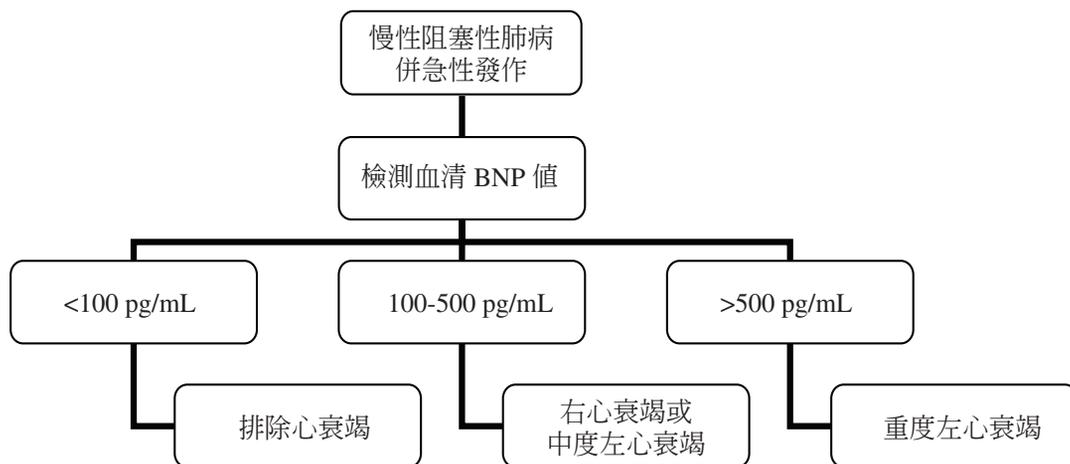
一、貝他阻斷劑 (β -blockade) 或貝他促進劑 (β -agonist)

根據很多證據強烈的臨床實證以及新近各種心衰竭的治療指引推薦，貝他阻斷劑無疑是心衰竭主要的治療藥物之一。若無使用貝他阻斷劑的禁忌症，所有心衰竭的病人都應該給予不具有內源性類交感活性 (intrinsic sympathomimetic activity) 的貝他阻斷劑，例如 carvedilol、bisoprolol 或 metoprolol。然而在臨床實際運用並非如此，因為擔心慢性阻塞性肺病的患者若給予貝他阻斷劑後容易造成 FEV₁ 下降、支氣管痙攣 (bronchospasm) 而惡化呼吸衰竭，很多同時合併有慢性阻塞性肺病的心衰竭病人都沒有接受貝他阻斷劑的治療³⁵。雖然還有爭議，然而很多證據顯示這些擔憂可能是多餘的。Salpeter SR 等人於 2008 年蒐集了 20 個隨機控制臨床研究所做的綜合分析 (meta-analysis) 指出，慢性阻塞性肺病的病人給予具心臟選擇性貝他一型阻斷劑 (cardio-selective β_1 blockade) 如 metoprolol、atenolol、celiprolol、bisoprolol、acebutolol 等是安全的，並不會降低 FEV₁，也不會增加呼吸道的反應，更不會拮抗貝他二型促進劑 (β_2 agonist) 支氣管擴張的作用³⁶。根據心衰竭治療指引的推薦，對於穩定的慢性阻塞性

肺病，只要沒有急性呼吸衰竭的問題，仍然可以給予貝他阻斷劑。

不過臨床上，處方貝他阻斷劑 (β blockade) 於慢性阻塞性肺病同時合併心衰竭的病人時仍須小心。因為很多心衰竭的臨床試驗都排除了慢性阻塞性肺病的病人，而且上述 Salpeter SR 等人於 2008 年發表的綜合分析中引用的所有臨床試驗，慢性阻塞性肺病的病人都沒有合併心衰竭，所以到底哪一種貝他阻斷劑 (β blockade) 對於慢性阻塞性肺病同時合併心衰竭的病人是安全的，仍然未知。目前只有 Nathaniel 等人於 2009 年發表的小規模隨機控制臨床研究中發現使用 Bisoprolol 四個月後，中重度慢性阻塞性肺病合併心衰竭病人 FEV₁ 會下降 (Bisoprolol 組下降 70 毫升，對照組上升 120 毫升，兩組病人全都有使用吸入型貝他促進劑)，但是病人的生活品質，呼吸道的症狀並不會惡化；慢性阻塞性肺病急性發作 (acute exacerbation) 的頻率也不會較多³⁷。

貝他促進劑是治療慢性阻塞性肺病的主要藥物，然而長期使用貝他促進劑可能會增加心衰竭病人住院的次數及死亡率^{38,39}。隨著生藥技術的進步，目前可藉由改善施予貝他促進劑的方式或選擇專門作用於肺部貝他二型接受體 (β_2 receptor) 的藥物，以避免刺激心臟的貝他一型接受體 (β_1 receptor)，因而減少心衰竭死亡的副作用又能兼顧肺部功能改善的療效。現今某些吸



註：BNP=brain natriuretic peptide.

圖一：運用腦利鈉肽 (BNP) 輔助診斷心衰竭之可能性。

入的長效型貝他促進劑如 salmeterol，對貝他二型接受體的專一性極高(85000倍)，鮮少會有心臟之副作用⁴⁰。Jenne 比較吸入性長效型貝他二型接受體 salmeterol 與口服長效型貝他二型接受體 bambuterol，發現 bambuterol 會增加非致命性心衰竭的風險，而 salmeterol 並不會增加心衰竭的風險⁴⁰。其實抗乙醯膽鹼(anti-cholinergic)藥物，可能是另一個選擇，因為此類藥物理論上不會有心臟直接作用。根據2008年發表在新英格蘭醫學雜誌的UPLIFT臨床研究，證實 tiotropium 可以改善嚴重慢性阻塞性肺病患者的FEV₁，同時不會增加心臟病的風險⁴²。然而 tiotropium 是否能安全的給予心衰竭的病人，仍需大型的臨床試驗佐證。目前對於心衰竭合併慢性阻塞性肺病的病人，同時使用吸入型貝他促進劑及口服具心臟選擇性的貝他阻斷劑，還沒有定論，也缺乏大型的臨床試驗驗證。

二、血管張力素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管張力素受體抑制劑(ARB)

ACEI是心衰竭的標準治療藥物，然而ACEI會引起部份患者乾咳，在合併慢性阻塞性肺病的患者容易誘發急性發作，也增加鑑別診斷的困難度。此時ARB可能是另一個選擇，然而並不是所有的ARB均有強烈實證可以取代ACEI用在心衰竭患者。

結語

慢性阻塞性肺病與心衰竭是臨床上常見的共病，而且彼此為對方預後以及風險的預測因子，然而臨床醫師以及患者本身時常忽略這個共病，這是值得重視的問題。除了要具有高度的警覺心之外，也要克服臨床診斷的諸多盲點，測定血清標記BNP或NT proBNP，可能有其臨床價值也被現今的治療指引所推薦。由於他們具有某些共同的致病機轉，是否改善這些共通致病因子足以調節兩者的預後，仍有待證實。兩個疾病同時存在時，某些特定治療可能會有衝突發生，尤其是貝他阻斷劑以及貝他促進劑的顧慮。這些都有待更多的大型臨床研究的結果，來解答這些問題。

參考文獻

1. Margherita P, Sanja J, Thierry H. L. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008; 125: 209-15.
2. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: Findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. *Int J Cardiol* 2010; doi:10.1016/j.ijcard.2009.11.037.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-80.
4. Joana M, Patricia L, Ricardo L, Ana A, Paulo B. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008; 155: 521-5.
5. Terzano C, Conti V, Di Steneno F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: Results from a longitudinal study. *Lung* 2010; 188:321-9.
6. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.
7. Rutten FH, Cramer MJM, Lammers JWJ, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 706-11.
8. Joana M, Ana A, Paulo B. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 106-11.
9. Daamen MA, Schols JM, Jaarsma T, Hamers JP. Prevalence of heart failure in nursing homes: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci* 2010; 24: 202-8.
10. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkanl D, et al. The ECHOS-Lung Function Study Group. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J Intern Med* 2008; 264: 361-9.
11. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 43-7.
12. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
13. GarciaAJ, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100-5
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
15. Curkendall SM, Deluise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
16. Boudstein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in

- patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:1182-8.
17. Sin DD, Wu L, Man SF. *Chest* 2005; 127: 1952-9.
 18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anti-cholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
 19. Shannon MD, Margaret MR, Susan AW, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1695-702.
 20. Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, Schols AM. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1033-47.
 21. Thierry HJ, Margherita P, Sanja J. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171-80.
 22. Verma S, Yeh ET. C-reactive protein and atherothrombosis beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 1253-6.
 23. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
 24. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
 25. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 210-5.
 26. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 130-9.
 27. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004; 125: 669-82.
 28. 賴凌平。賴氏心電圖。一版。台北：藝軒，2005；51-2。
 29. Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. *Br Med J* 2002; 324: 1201-4.
 30. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *Br Med J* 2005; 331: 1379-85. doi: 10.1136/bmj.38664.661181.55.
 31. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 198-204.
 32. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
 33. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
 34. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
 35. Groote P, Isnard R, Clerson P, et al. Improvement in the management of chronic heart failure since the publication of the updated guidelines of the European Society of Cardiology. The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:85-9
 36. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2003; 97: 1094-101.
 37. Nathaniel MH, Michael RM, Mark CP, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684-90.
 38. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled b-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest* 2003; 123: 1964-9.
 39. Felker GM, O'connor CM. Rational use of inotropic therapy in heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3: 108-13.
 40. Jenne JW. Can oral β_2 agonists cause heart failure? *Lancet* 1998; 352: 1081-2.
 41. Matera MG, Martuscelli E, Cazzola M. Pharmacological modulation of beta-adrenoceptor function in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 1-8.
 42. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.

New Insight into Congestive Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease- A Common but Ignored Concomittant Disease

Hsiao-Lun Tseng¹, Wen-Huang Lee², Ting-Hsing Chao^{2,3},
Yang-Che Hsueh², Yao-Yi Huang², Yi-Heng Li³, and Liang-Miin Tsai³

*Division of ¹Pulmonary Medicine and ²Cardiology, Department of Medicine,
National Cheng Kung University Hospital Dou-Liou Branch, Yun-Lin, Taiwan;*

*³Division of Cardiology, Department of Medicine,
National Cheng Kung University College of Medicine and Hospital, Tainan, Taiwan*

The coexistence of congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease is common in patients with acute dyspnea. The frequency of coexistence is far beyond our imagination. Clinical diagnosis is difficult to make because they share common but nonspecific symptoms and signs. Brain natriuretic peptide (BNP) is a useful serum biomarker to differentiate acute exacerbation of congestive heart failure from chronic obstructive pulmonary disease. Acute exacerbation of congestive heart failure could be excluded if BNP level is less than 100 pg/mL. Acute exacerbation of congestive heart failure is highly suspected if BPN level is more than 500 pg/mL. Treatment of this common concomittant disease is usually suboptimal because of being afraid of their contra-indication. To the best of our knowledge, there is no large clinical trial regarding this issue so far. In this review, we try to highlight the comorbidity, prognostic impact, diagnostic confusion and therapeutic dilemma of both diseases. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 1-8)