

Confiabilidad de Síntomas Sugestivos de Angina en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Yilmaz Gunes¹, Mustafa Tuncer¹, Unal Guntekin¹, Hasan Ali Gumrukcuoglu¹, Serkan Akdag¹, Bulent Ozbay², Bunyamin Sertogullarindan²

Departamento de Cardiología ¹, Departamento de Doenças Torácicas², Faculdade de Medicina, Universidade Yuzuncu Yil, Van - Turquia

Resumen

Fundamento: A causa de la superposición de síntomas e inadecuada capacidad de ejercicios, el diagnóstico no-invasivo de la enfermedad arterial coronaria (EAC) se puede sub o superestimar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Objetivo: Evaluar los resultados de angiografías coronarias en pacientes con EPOC dependiendo de las características clínicas basales.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente los registros médicos de 157 pacientes con EPOC y 157 pacientes sin EPOC distribuidos en grupos según características clínicas basales, que se habían sometido a angiografía coronaria diagnóstica por primera vez.

Resultados: La frecuencia de EAC era significativamente más baja en pacientes con EPOC que en el grupo control (52,8% vs. 80,2%, $p < 0,001$). Las frecuencias de los factores de riesgo para EAC (edad avanzada, hipertensión, diabetes, histórico de fumo) eran significativamente más comunes entre los pacientes con EPOC que tenían EAC significativa. Entre los pacientes que reportaban angina de pecho estable, se detectó EAC significativa en un 32,7% de los pacientes con EPOC y el 71,0% de los pacientes sin EPOC ($p < 0,001$). Sin embargo, para los pacientes con diagnóstico de angina de pecho inestable, se detectó EAC significativa en un 87,5% de los pacientes con EPOC y un 90,2% de los pacientes sin EPOC ($p = 0,755$).

Conclusiones: El diagnóstico de EAC en pacientes con EPOC solamente mediante la sintomatología puede ser difícil. Sin embargo, el diagnóstico clínico de EAC en el cuadro de angina inestable resulta preciso en la mayoría de los pacientes con EPOC. Así, otros métodos diagnósticos no-invasivos o seguimiento cuidadoso pueden ser más apropiados para pacientes con EPOC que refieren angina de pecho estable. (Arq Bras Cardiol 2009;92(5):351-355)

Palabras clave: Enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, angina *pectoris*/angina de pecho.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) no es rara en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), porque esas enfermedades comparten factores de riesgo comunes, específicamente el hábito de fumar, la edad avanzada y la disminución de la actividad física¹. La bronquitis crónica también ha sido identificada como un predictor independiente de ocurrencia de la EAC². Individuos con diagnóstico de EPOC, que reciben tratamiento para la enfermedad, presentan aumento de riesgo para hospitalizaciones y muerte en razón de enfermedades cardiovasculares³. Los síntomas relacionados con isquemia miocárdica, como la sensación de constricción en el tórax, el dolor torácico y disnea tras ejercicio también son síntomas

referidos por los pacientes con EPOC. Además de ello, el esfuerzo, el estrés o la exposición al frío desencadenan los síntomas, que se alivian con reposo en ambas condiciones. Los pacientes que presentan síntomas sugestivos de angina de pecho se remiten generalmente a la evaluación cardiaca. Sin embargo, la evaluación no-invasiva de la enfermedad coronaria en la EPOC es difícil, porque los pacientes con EPOC presentan frecuentemente limitaciones ventilatorias durante ejercicio. La pruebas de ejercicio pueden no llevarse a cabo o no generar resultados satisfactorios; y las pruebas de estrés farmacológico pueden estar asociadas al broncoespasmo^{4,5}. De ese modo, el diagnóstico no-invasivo de EAC puede ser sub o superestimado en pacientes con EPOC. Además de ello, en virtud de factores de riesgo comunes y de síntomas similares, se puede emplear la angiografía coronaria en esos pacientes con más frecuencia.

En el presente estudio, evaluamos retrospectivamente a las características de pacientes con EPOC que fueron sometidos a la angiografía coronaria diagnóstica y comparamos los síntomas y variables clínicas de esos pacientes con un grupo de pacientes sin EPOC.

Correspondencia: Yilmaz Gunes •

Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Van - Turkey.

E-mail: yilmazleman@yahoo.com

Artículo recibido el 01/05/2008; revisado recibido el 06/06/2008;

aceptado el 04/07/2008.

Métodos

Revisamos retrospectivamente los archivos médicos de 2840 pacientes sometidos a la angiografía coronaria entre abril de 2003 y abril de 2008 en nuestra institución en Van, Turquía. Se tomó en consideración a un total de 157 pacientes con EPOC, seguidos en nuestro hospital, que habrían sido sometidos a la angiografía coronaria diagnóstica por primera vez. Se excluyeron del estudio a pacientes con histórico previo de EAC, infarto agudo de miocardio y a pacientes con enfermedad valvular significativa. El grupo control estaba conformado por 157 pacientes sin EPOC, agrupados según las características basales, incluyendo edad, sexo, hipertensión, histórico de fumo, diabetes y presentación estable o inestable de la angina. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio.

La EPOC se definió de acuerdo con directrices (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), con una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ ⁶ post broncodilatadora. El grado de severidad de la EPOC se clasificó en leve ($FEV_1 > 80\%$ previsto), moderada ($FEV_1 = 50-80\%$ previsto) y severa ($FEV_1 = 30-50\%$ previsto). Ningún paciente presentó EPOC muy severa ($FEV_1 \leq 30\%$ previsto). Según GOLD⁶, un diagnóstico clínico de EPOC se debería considerar en cualquier paciente con disnea, tos crónica o producción de catarro y/o histórico de exposición a factores de riesgo para la enfermedad. Se debe confirmar el diagnóstico a través de la espirometría.

De esa forma, el grupo control estaba conformado por pacientes con exclusión de EPOC con base en el histórico y examen físico y, en caso de sospecha, mediante la espirometría.

La angiografía coronaria se llevó a cabo tras evaluación clínica por al menos un cardiólogo. Las razones para la realización de la angiografía fueron angina inestable, anomalías de movimiento de pared en la ecocardiografía, angina típica, síntomas similares a la angina, hallazgos electrocardiográficos (ECG) sospechosos para isquemia coronaria y prueba de esfuerzo positivo. Se definió la angina inestable de acuerdo con la clasificación de Braunwald⁷ y con la presencia de cambios dinámicos en el ECG. Dos examinadores –ciegos a los datos de los pacientes– revisaron los registros médicos y las angiografías coronarias. En caso de conflicto, se consultaba a un tercer examinador.

La EAC significativa se definió como estenosis de al menos un 70% del diámetro de por lo menos una arteria epicárdica principal o la presencia de flujo coronario lento evidente. Se contó y clasificó el número de vasos con estenosis significativa en enfermedad con 0, 1, 2 y 3 vasos. Se consideró como enfermedad de 2 vasos la lesión coronaria principal izquierda con reducción de $\geq 50\%$ en el diámetro del lumen. El examen ecocardiográfico estaba disponible para 136 pacientes con EPOC y 143 pacientes en el grupo control. El examen transtorácico se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones actuales⁸. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se calculó desde el flujo de la tricúspide insuficiente en el eje corto paraesternal y apical de 4 cámaras y se tomó en cuenta la mayor velocidad de regurgitación de la tricúspide. Los parámetros electrocardiográficos no se pudieron verificar, ya que una gran parte de los registros de ECG estaba borrada.

Análisis estadístico

Variables cuantitativas se expresaban como promedios \pm desviaciones-estándar (DE), y las variables cualitativas se expresaron como números y porcentajes. Las diferencias entre grupos independientes se evaluaron por medio de la prueba t para datos cuantitativos y prueba Chi-cuadrado para variables cualitativas. El análisis de correlación de Pearson se empleó para evaluar la correlación entre variables. El análisis de regresión multivariada se utilizó para analizar el valor de diferentes características basales como predictores independientes de EAC en pacientes con EPOC. Todas las pruebas fueron realizadas con el programa SPSS para Windows, versión 10.0. Un valor de p a dos colas $< 0,05$ se tomó como significativo.

Resultados

Las características clínicas de la población estudiada están listadas en la Tabla 1. Los motivos para realización de la angiografía coronaria fueron: angina estable en 55 (35,0 %) pacientes, angina inestable en 48 (30,6%) pacientes, anomalía de movimiento de pared regional en la ecocardiografía en 34 (21,6 %) pacientes, prueba de esfuerzo positivo en 9 (5,7%) pacientes, hallazgos sospechosos en el ECG para isquemia en 8 (5,1%) pacientes evaluados antes de cirugía electiva, arritmia maligna en 2 (1,3 %) pacientes y bloqueo atrioventricular completo en 1 (0,6 %) paciente. Anormalidades de movimiento de pared regional y $PSAP \geq 50$ mmHg fueron significativamente más altos en el grupo con EPOC. La prueba de esfuerzo en la estera se realizó solamente en 14 pacientes con EPOC. De los 48 pacientes con EPOC con angina de pecho inestable que se evaluaron, 15 (31,2%) presentaban dolor torácico de inicio reciente, 4 (8,3%) tenían dolor torácico progresivo, 14 (29,1%) presentaban dolor torácico asociado con depresión del segmento ST, 11 (22,9%) tenían dolor torácico y onda T negativa y 4 (8,3%) presentaban dolor torácico (DT) y bloqueo de la rama izquierda (BRI). Seis pacientes (12,5%) con angina inestable presentaban arterias coronarias normales; 3 presentaban solamente dolor torácico, 2 tenían onda T negativa e 1 tenía DT y BRI. Sin embargo, el 71% de los pacientes sin EPOC que refirieron angina estable tuvieron EAC significativa, solamente un 32,7% de los pacientes con EPOC que refirieron angina estable tenían EAC significativa (Tabla 2).

Los factores de riesgo de EAC fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con EPOC que tenían EAC significativa (edad avanzada, diabetes más frecuente, hipertensión, histórico de fumo y FEV1 más baja), cuando comparados con pacientes con EPOC que tenían arterias coronarias normales (Tabla 3). Sin embargo, no hubo diferencias significantes entre los factores de riesgo en los pacientes con EAC con y sin EPOC (Tabla 2). El análisis de regresión multivariado incluyendo edad, sexo, diabetes, fumo, hipertensión y grado de severidad de la EPOC mostró que sólo edad ($\beta = 0,247$, $p = 0,02$) y grado de severidad de la EPOC ($\beta = 0,435$, $p < 0,001$) eran predictores independientes de EAC significativa en pacientes con EPOC.

El grado de severidad de la EPOC era leve en 21 (13,4%),

moderado en 93 (59,2%) y severa en 43 (27,4%) pacientes. La cantidad de 29 (18,5%) pacientes con EPOC tenía enfermedad de 3 vasos, 30 (19,1%) presentaban enfermedad de 2 vasos y 24 (15,3%) de 1 vaso. Había una correlación significativa entre el grado de severidad de la EPOC y la presencia de EAC ($r=0,674$, $p=0,006$) y el número de vasos implicados ($r=0,675$, $p<0,001$).

Tabla 1 - Características clínicas da población estudiada

	Pacientes con EPOC (n=157)	Pacientes sin EPOC (n=157)	Valor de P
Edad (años±DE)	62,8±9,6	61,7±8,5	0,676
Sexo masculino	89 (56,7%)	83 (52,8%)	0,571
Diabetes	31 (19,7 %)	33 (21,0 %)	0,444
Hipertensión	64 (40,7%)	60 (38,2%)	0,729
Fumo	108 (68,8%)	96 (61,1%)	0,193
Fibrilación atrial	29 (18,5%)	27 (17,2%)	0,883
Angina estable	55 (35,0%)	69 (43,9%)	0,133
Angina inestable	48 (30,6%)	51 (32,5%)	0,808
FEVI ≤40 (%)	35 (22,3%)	28 (17,8%)	0,398
PSAP ≥50 mmHg	27 (17,2%)	10 (6,3%)	0,005
Anormalidad de movimiento de pared regional	34 (21,6%)	15 (9,5%)	0,005
EAC significativa	83 (52,8%)	126 (80,2%)	<0,001

EPOC - Enfermedad pulmonaria obstructiva crónica; DE - desviación-estándar; FEVI - fracción de eyección ventricular izquierda, PSAP - presión sistólica de la arteria pulmonar, EAC - enfermedad arterial coronaria.

Tabla 2 - Comparación de la razón de detección de EAC significativa dependiendo de las características clínicas entre pacientes con y sin EPOC

	Razón de la EAC en pacientes c/ EPOC	Razón de la EAC en pacientes s/ EPOC	Valor P
Edad (años±DE)	64,8±8,9	65,6±9,8	0,452
Sexo masculino	58/89 (65,1%)	62/83 (74,7%)	0,188
Diabetes	25/31 (80,6 %)	27/33 (81,8 %)	1,0
Hipertensión	45/64 (70,3%)	48/60 (80,0%)	0,299
Fumo	65/108 (60,2%)	66/96 (68,7%)	0,242
Angina estable	18/55 (32,7%)	49/69 (71,0%)	<0,001
Angina inestable	42/48 (87,5%)	46/51 (90,2%)	0,755
FEVI ≤40 (%)	28/35 (80,0%)	21/28 (75,0%)	0,763
Anormalidad de movimiento de pared regional	18/34 (52,9%)	12/15 (80,0%)	0,113

EAC - enfermedad arterial coronaria; EPOC - Enfermedad pulmonaria obstructiva crónica; FEVI - fracción de eyección ventricular izquierda.

Discusión

Hay una alta coexistencia entre EPOC y EAC, porque las dos enfermedades comparten factores de riesgo semejantes⁹⁻¹². En un reciente estudio clínico, amplio y multicéntrico, que se llevó a cabo en pacientes con EPOC, la causa de muerte fue cardiovascular en el 26% de los casos¹³.

En un pequeño estudio, se realizó la angiografía coronaria en 60 pacientes con EPOC con más de 40 años de edad y se diagnosticó enfermedad cardíaca isquémica en un 53,3% de los individuos examinados¹⁴. De igual manera, en nuestro estudio, se detectó EAC significativa en un 52,8 % de los pacientes con EPOC sometidos a la angiografía coronaria. Se relató que pacientes con EPOC más severa presentaban mayor probabilidad de tener EAC coexistente y mayor probabilidad de internación o de óbito debido a causas cardiovasculares³. De ese modo, observamos que el grado de severidad de la EPOC se correlacionó de forma significativa con la extensión de la EAC y el grado de severidad de la EPOC fue un predictor independiente de la presencia de EAC.

A los pacientes que presentan síntomas sugestivos de angina de pecho se les remiten generalmente a una evaluación cardíaca. La prueba que se emplea más ampliamente para obtenerse evidencia objetiva de isquemia miocárdica es la prueba de esfuerzo en cinta ergométrica con una sensibilidad y especificidad promedios del 75%¹⁵. Pacientes con resultado no conclusivo en la prueba de esfuerzo y pacientes incapaces de ejecutar la prueba de forma satisfactoria necesitan evaluarse por medio de pruebas diagnósticas no-invasivas, tales como la centellografía de perfusión con Talio-201 o ecocardiografía de estrés farmacológico, para identificar a los pacientes con

Tabla 3 - Comparación de las características clínicas de pacientes con EPOC con o sin EAC significativa

	Pacientes con arterias coronarias normales (n=74)	Pacientes con EAC significativa (n=83)	Valor de P
Edad (años±DE)	58,3±9,6	65,0±8,9	<0,001
Sexo masculino	34 (45,9%)	55 (66,2%)	0,024
Duración de la EPOC	85,6 ± 32,5	68,1 ± 30,6	0,002
Diabetes	9 (12,1%)	22 (26,5%)	0,010
Hipertensión	23 (31,1%)	41 (49,4%)	0,023
Fumo	41 (55,4%)	67 (80,7%)	0,001
Fibrilación atrial	13 (17,5%)	16 (19,3%)	0,839
Angina estable	37 (50,0%)	18 (21,7%)	<0,001
Angina inestable	6 (8,1%)	42 (50,6%)	<0,001
FEVI≤40%	7 (9,4%)	28 (33,7%)	<0,001
Anormalidad de movimiento de pared regional	16 (21,6%)	18 (21,7%)	1,0

EPOC - Enfermedad pulmonaria obstructiva crónica; DE - desviación-estándar; FEVI - fracción de eyección ventricular izquierda; EAC - enfermedad arterial coronaria.

alta probabilidad de la enfermedad, así que la angiografía coronaria es razonable y costo-efectiva¹⁶. Debido a la falta de otras pruebas no-invasivas a excepción de la prueba de esfuerzo en la región de nuestro centro y debido a los factores de riesgo comunes, síntomas semejantes a la angina y capacidad inadecuada de ejercicio, se realizó la angiografía coronaria en la mayoría de los pacientes con EPOC con la posibilidad de enfermedad cardíaca isquémica asociada.

Entre los pacientes con dolor torácico sugestivo de angina de pecho, sometidos a la angiografía coronaria, del 10% al 30% presentan arterias coronarias normales o casi normales en la angiografía, sin evidencia de vasoespasmo coronario¹⁷. En el presente estudio, un 67,3% de los pacientes con EPOC que refirieron angina de pecho estable tenían arterias coronarias normales o casi normales, mientras que un 90,2% de los pacientes con EPOC que presentaban angina de pecho inestable, de acuerdo con los síntomas o ECG, tenían EAC significativa. Por lo tanto, se debería prestar más atención a la diferenciación de síntomas semejantes a la angina en pacientes con EPOC en la ausencia de sospecha de síndrome coronario agudo. Así, otros métodos diagnósticos no-invasivos tales como centellografía o ecocardiografía de estrés o seguimiento cuidadoso pueden ser más apropiados para pacientes con EPOC que refieren angina de pecho estable.

Se ha relatado que síntomas sugestivos de angina de pecho pueden representar enfermedad de las vías aéreas¹⁸. La sensación de constricción torácica, dolor torácico y disnea son síntomas referidos por pacientes con EPOC y pacientes con EAC. Algunos de los síntomas descritos, desencadenadores (como estrés físico o emocional, inicio nocturno) y factores de alivio (como reposo) se asemejan a aquellos asociados con angina de pecho y pueden, de esa forma, conducir a error, sugiriendo una causa cardíaca. La capacidad inadecuada de realizar ejercicios también vuelve difícil la diferenciación de los síntomas de esos pacientes. La presencia de factores de riesgo para EAC y hallazgos electrocardiográficos como depresión del segmento ST e inversión de la onda T secundaria a la enfermedad pulmonar puede conllevar al médico a sospechar de EAC. Una imagen de calidad subóptima y/o anormalidad de movimiento de la pared del septum ventricular secundaria a la sobrecarga del ventrículo derecho puede resultar en la mala interpretación del movimiento de la pared en la ecocardiografía¹⁹. En nuestro estudio, un 47,1% de los pacientes con EPOC, documentados como portadores de anormalidad de movimiento de pared regional en la ecocardiografía, tenían arterias coronarias normales o casi normales.

Una posible explicación para la descripción de angina en pacientes con EPOC y arterias coronarias normales en nuestro estudio puede ser la presencia de disfunción

endotelial. Histórico de fumo de larga duración está asociado a la deficiencia de vasodilatación coronaria endotelio-dependiente, independientemente de la presencia o ausencia del espesor de la pared aterosclerótica²⁰. Bronquitis crónica también ha sido identificada como un predictor independiente de la ocurrencia de la EAC. Estudios acerca de la circulación coronaria sugieren que durante la historia natural de la aterosclerosis, la deficiencia de la activación del endotelio mediada por receptor es el primer evento²¹. En especies pulmonares resecaados, estudiados *in vitro*, se ha evidenciado que la función endotelial es anormal en la EPOC. También se demostró que la función endotelial de la circulación renal era anormal en pacientes con EPOC. Esa anormalidad también puede ocurrir en otros territorios vasculares sistémicos y pueden explicar la coexistencia de la enfermedad cardíaca coronaria y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de forma distinta²².

Limitaciones

El presente estudio tiene desventajas de estudios retrospectivos. Puede haber varias limitaciones asociadas con el uso de registros médicos. Puede haber errores diagnósticos y algunos datos pueden no haber sido registrados, incluyendo diagnóstico de EPOC y características clínicas. El número de pacientes del estudio puede ser pequeño para generalizar nuestros resultados.

Conclusiones

En nuestro estudio retrospectivo, observamos que el diagnóstico de EAC en pacientes con EPOC solamente a través de la sintomatología es difícil. Sin embargo, el diagnóstico clínico de EAC en el cuadro de angina inestable es preciso en la mayoría de los pacientes con EPOC. Así, otros métodos diagnósticos no-invasivos o seguimiento cuidadoso pueden ser más apropiados para pacientes con EPOC que presentan angina de pecho estable.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5: 543-8.
2. Haider AW, Larson MG, O'Donnell CJ, Evans JC, Wilson PW, Levy D. The association of chronic cough with the risk of myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Am J Med.* 1999; 106: 279-84.
3. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006; 16: 63-70.
4. Balan KK, Critchley M. Is the dyspnea during adenosine cardiac stress test caused by bronchospasm? *Am Heart J.* 2001; 142: 142-5.
5. Thurnheer R, Laube I, Kaufmann PA, Stumpe KD, Stammberger U, Bloch KE, et al. Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26: 812-7.
6. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(6): 532-55.
7. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation.* 1989; 80: 410-4.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005; 18: 1440-63.
9. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 795-800.
10. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from?: a multiple cause coding analysis. *Eur Respir J.* 2003; 22: 809-14.
11. Mapel DW, Dedrick DW, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD.* 2005; 2: 35-41.
12. Banasiak W, Pociupany R, Wilkins A, Ponikowski P. Characteristics of patients with coronary artery disease managed on an outpatient basis in the population of Poland. Results of the multicentre RECENT trial. *Kardiol Pol.* 2007; 65: 132-40.
13. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Chronic obstructive pulmonary disease. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax.* 2007; 62: 411-5.
14. Pavlov NR, Chereiskaia NK, Fedorova SI. Early diagnosis of ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Ter Arkh.* 1999; 71: 52-6.
15. Grech ED. ABC of interventional cardiology: pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ.* 2003; 326: 1027-30.
16. Hackshaw BT. Excluding heart disease in the patient with chest pain. *Am J Med.* 1992; 92: 46-51.
17. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart.* 2004; 90: 457-63.
18. Kiss D, Veegh W, Schragel D, Bach C, Stollberger C, Sertl K. Bronchial asthma causing symptoms suggestive of angina pectoris. *Eur Respir J.* 2003; 21: 473-7.
19. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 918-27.
20. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary artery vasodilator function. *Circulation.* 1995; 92: 1094-100.
21. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest.* 1993; 92: 652-62.
22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med.* 1986; 314: 488-500.