

**Χ. Γράσσοις
Ε. Σεϊτανίδη
Χ. Λιάκος
Γ. Φλώρος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια συνυπάρχουν συχνά, ενώ σε ολόκληρο τον κόσμο η αρτηριακή υπέρταση και αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, από την άλλη πλευρά σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 250 εκατομμύρια υποφέρουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια με συννοσηρότητα την υπέρταση 28%, τον σακχαρώδη διαβήτη 14% και τη χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια 10%. Ξεχωριστές κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των δύο αυτών παθήσεων υπάρχουν, αλλά για τον συνδυασμό των δύο παθήσεων όχι. Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να καθορίσει τη θεραπεία των υπερτασικών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, μια και πολλά από τα αντιυπερτασικά φάρμακα επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία, πράγμα που καθιστά τη θεραπεία αυτών των ασθενών σύμπλοκη.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή Υπέρταση, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή πάθηση παγκοσμίως και παρουσιάζεται στο 30%-40% του ενήλικου πληθυσμού. Συχνά συνοδεύεται και με άλλες παθήσεις, όπως σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο, βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καταστάσεις που επηρεάζουν την απόφασή μας για αντιυπερτασική αγωγή. Από την άλλη πλευρά, σύμφωνα με τα στοιχεία του WHO, 250 εκατομμύρια ανθρώπων υποφέρουν παγκοσμίως, από ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) και αποτελούν το 5% της συνολικής θνησιμότητας.

Η επίπτωση της ΧΑΠ αυξάνεται σε όλο τον κόσμο, με αποτέλεσμα να αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου, μετά από το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η νόσος εμφανίζεται πιο συχνά στους καπνιστές, η δε

νόσος ξεκινά από προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών και στη συνέχεια βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος.

Συμπτώματα και επιπλοκές αποτελούν το «κοινοτάτασμα» της αναπνοής, η μείωση της άσκησης, ο παραγωγικός βήχας και μη παραγωγικός βήχας, συριγμός της αναπνοής και, τέλος, η αναπνευστική ανεπάρκεια, και η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Σχετικά με τις συννοσηρότητες της ΧΑΠ, η υπέρταση αποτελεί το 28%, ο σακχαρώδης διαβήτης το 14%, ενώ η ισχαιμική καρδιακή νόσος το 10%.

Σύμφωνα με τα διεθνή δεδομένα, η επίπτωση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ανάμεσα σε ασθενείς με υπέρταση, είναι το ίδιο με τον γενικό πληθυσμό, έτσι οι δύο νόσοι αντιστοιχούν στο 2,5% του ενήλικου πληθυσμού.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι 4 φορές περισσότερη, 2 φο-

ρές περισσότερη η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, της στηθάγχης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, 2,5 φορές περισσότερη της περιφερικής αρτηριακής νόσου και αρρυθμιών, ενώ το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 1,5 φορές περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό.

Επίσης υπάρχει παθογενετική συσχέτιση της υπέρτασης με τη ΧΑΠ, μια και αυτή καθαυτήν, η υποξία ενισχύει την παραγωγή ελεύθερων ριζών και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οδηγώντας στην αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2013 για την αρτηριακή υπέρταση δεν υπάρχει δυστυχώς αναφορά για τους ασθενείς που πάσχουν από τις δύο αυτές νόσους, με αποτέλεσμα να στηριζόμαστε στις επιμέρους αναφορές των αντιυπερτασικών φαρμάκων για πιθανές παρενέργειες στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Ο στόχος, στη θεραπεία της ΧΑΠ, είναι να βελτιώσει τη μακροπρόθεσμη αναπνευστική λειτουργία, αλλά και να μειώσει τους παροξυσμούς της νόσου, τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και, τέλος, η καλύτερη ποιότητα ζωής του αναπνευστικού ασθενούς.

Η θεραπεία της ΧΑΠ περιλαμβάνει εισπνεόμενες, κατά κύριο λόγο, θεραπείες (αντιχολινεργικοί παράγοντες, μακράς δράσης β-2 αδρενεργικοί αγωνιστές και κορτικοστεροειδή), προγράμματα αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας και χορήγηση οξυγόνου.

Όμως τα φάρμακα αυτά είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία (αύξηση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση της ΑΠ, ίσως αύξηση των καρδιαγγειακών στεφανιαίων συμβαμάτων). Από την άλλη πλευρά ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι η πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, μείωση της θνησιμότητας, επιμήκυνση της συνολικής επιβίωσης και βέβαια καλύτερη ποιότητα ζωής.

Θεραπίες που αναφέρονται στην υγιεινοδιατητική αγωγή όπως διακοπή καπνίσματος, μείωση του αλατιού, αύξηση της φυσικής κατάστασης με την άσκηση, προηγούνται. Τέλος, η χορήγηση των κλασικών αντιυπερτασικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με σκεπτικισμό μια και μερικά από αυτά επιδεινώνουν τη δυσλειτουργία των αεραγωγών με αποτέλεσμα να αντενδίδνεται η χορήγησή τους στους ασθενείς με ΧΑΠ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΧΑΠ

Οι θεραπείες περιλαμβάνουν πρώτα την υγιεινοδιατητική προσέγγιση, τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς και προγράμματα αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας, φυσική άσκηση (6 λεπτά καθημερινό περπάτημα). Στην απόφασή μας για φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες του υπερτασικού αναπνευστικού ασθενούς όπως (δυσλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο). Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες τυχαιοποιημένες με αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς με ΧΑΠ, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν και δεδομένα καρδιαγγειακών εκβάσεων όπως νοσηρότητα και θνησιμότητα. Υπάρχουν μόνο μικρές μελέτες, που όμως το follow-up των ασθενών ήταν μικρό, με αποτέλεσμα το τελικό συμπέρασμα να είναι αδύνατο και μη ισχυρά στατιστικό. Επίσης υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι καρδιοεκλεκτικοί Β-αναστολείς μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ, έτσι η έναρξη της θεραπείας να είναι περισσότερο εμπειρική.

Διουρητικά

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΑΠ που λαμβάνουν διουρητικά. Σίγουρα τα διουρητικά είναι χρήσιμα λόγω περιορισμού του παραπλανίσιου όγκου υγρών, έτσι να είναι φάρμακα εκλογής σε ασθενείς με συννοσηρότητα την καρδιακή ανεπάρκεια.

Τα διουρητικά όμως αναστέλλουν την αναδιαμόρφωση του πνευμονικού αγγειακού ιστού, ενώ η ακεταζολαμίδη έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον αερισμό στη ΧΑΠ. Επίσης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ενισχύοντας την υποκαλιαιμία που προκαλούν τα κλασικά αναπνευστικά φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή και β-2 αδρενεργικοί υποδοχείς. Τα διουρητικά ίσως χειροτερέψουν την κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα, ενισχύουν τη μεταβολική αλκάλωση που ήδη υπάρχει λόγω υποξίας, αυξάνουν τη διούρηση και περιορίζουν την αποβολή πτυέλων από τους βρόγχους. Έτσι τα διουρητικά δεν συνιστώνται για ευρεία χρήση στον υπερτασικό ασθενή με ΧΑΠ. Η ινδαπαμίδη εξαιρείται του κανόνα διότι φαίνεται σε μια μελέτη ότι βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, πέραν του γνωστού αντιυπερτασικού αποτελέσματός της.

B-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Είναι γνωστό ότι οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές αντενδείκνυνται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Αλλά οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές (όπως σελιπρολόλη, νεπιβολόλη, καρβεδιλόλη) μπορούν να δοθούν στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Έχει αποδειχθεί ότι οι β-καρδιοεκλεκτικοί αποκλειστές σε συνδυασμό με τα κλασικά αναπνευστικά φάρμακα, όπως εκλεκτικοί β-2 αγωνιστές, ενισχύουν την αναπνευστική λειτουργία, ενώ ιδιαίτερα η νεπιβολόλη, με την ενδογενή αύξηση του NO, ενισχύει την αναπνευστική λειτουργία. Εξάλλου μια μετα-ανάλυση δείχνει ότι η χορήγηση καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών, πέραν της βρογχοδιαστολής (μέσω β2-μιμητικών λόγω μεταβολής β-2 υποδοχέων) μειώνει και τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου αυξάνουν τη συστατικότητα των αναπνευστικών μυών λόγω αγγειοδιαστολής και παράλληλα στους βρόγχους αναστέλλουν τη μείωση του FEV1, ενώ παράλληλα αυξάνουν τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών λόγω της μεταχολίνης.

Έτσι η χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου στη ΧΑΠ φαίνεται να είναι ευεργετική, ενώ δεν υπάρχουν παρενέργειες από την αναπνευστική οδό. Είναι όμως γνωστό ότι ίσως τα φάρμακα αυτά και ιδιαίτερα η μακροχρόνια χρήση τους, επιδεινώνουν τη σχέση αραίωσης/αιμάτωσης, αυξάνοντας την υποξία, έτσι είναι απαραίτητη η συχνή μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου. Σκληρά καταληκτικά σημεία σε μελέτες με ανταγωνιστές ασβεστίου, υπέρταση και ΧΑΠ δεν υπάρχουν μέχρι τώρα.

Φάρμακα του άξονα (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης).

Είναι γνωστό από χρόνια ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ίσως προκαλούν βήχα, παροξυσμούς αναπνευστικής δυσλειτουργίας, οδηγούν σε ένα 10% σε άσθμα, ενώ προκαλούν βρογχόσπασμο λόγω βραδυκινίνης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι μειώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα στους στεφανιαίους και με καρδιακή ανεπάρκεια ασθενείς. Επίσης μειώνουν τη νοσηλεία των αναπνευστικών ασθενών. Τέλος, φαίνεται ότι η παρουσία βήχα δεν είναι περισσότερη σε ασθενείς με ΧΑΠ απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, αλλά χειροτερεύει την κλινική κατάσταση του ασθενούς με αποδεδειγμένο

βρογχικό άσθμα. Δυστυχώς μελέτες με ανταγωνιστή του μετατρεπτικού ενζύμου δεν υπάρχουν που να συνδυάζεται η αντιυπερτασική δράση με ΧΑΠ και υπέρταση, έτσι καλό είναι να χρησιμοποιούνται με φειδώ. Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (AT1) αποτελούν ασφαλή φάρμακα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ η υποξία που προκαλεί το διεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα αναστέλλεται με τον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

α-1 αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Γενικά τα φάρμακα αυτά δεν επηρεάζουν την αντίσταση των αεραγωγών. Ενώ η πραζοσίνη αναστέλλει τον βήχα που προκαλεί η εισπνοή κρύου αέρα. Η λειτουργικότητα του αναπνευστικού συστήματος σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν μεταβάλλεται, έτσι συστήνεται η χρήση τους ως αντιυπερτασικής αγωγής.

α+β αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Η λαμπεταλόλη δεν μεταβάλλει την αντίσταση των αεραγωγών αλλά ίσως η καρβεδιλόλη, που μπορεί να προκαλέσει σπάνια βρογχόσπασμο, ίσως λοιπόν αυτά τα φάρμακα να μην είναι και η ιδανικότερη επιλογή σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΑΠ, η καρβεδιλόλη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη.

Οι μετατροπείς της 5-υδροξυτρυπταμίνης

Είναι φάρμακα που σπάνια χρησιμοποιούνται στην υπέρταση. Η ουραπιδίλη έχει μια περιφερική α-αδρενεργική δράση, που συνήθως προκαλεί βρογχοδιαστολή, έτσι ίσως η ουραπιδίλη να είναι χρήσιμη θεραπευτικά στον ασθενή με ΧΑΠ και υπέρταση.

α-2 αδρενεργικοί αγωνιστές

Αυτά τα φάρμακα μειώνουν τον συμπαθητικό κεντρικό τόνο και τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Προκαλούν διαμέσου της παραγωγής ισταμίνης βρογχόσπασμο με αποτέλεσμα την ακαταλληλότητά τους στην αντιυπερτασική αγωγή των αναπνευστικών ασθενών.

Δεν υπάρχουν επίσης δεδομένα για τη μονοξιδίνη ή τη ριλιμενιδίνη σε ασθενείς με ΧΑΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με ΧΑΠ και αρτηριακή υπέρταση είναι ουσιώδες να προτείνουμε στην αρχή μη φαρμακευτική αγωγή αλλά άμεση διακοπή καπνίσματος, φυσική δραστηριότητα, διακοπή άλατος, διαιτητικές παρεμβάσεις, απώλεια βάρους.

Στη φαρμακευτική αγωγή δεν υπάρχουν σκληροί κανόνες στην επιλογή του φαρμάκου ή στους συνδυασμούς αυτών.

ΑΤ1 και ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται να είναι τα πιο φιλικά φάρμακα για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Αν η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι πτωχή, τότε η προσθήκη β-1 καρδιοεκλεκτικών υποδοχέων ιδιαίτερα με αγγειοδιασταλτική δράση (νεπιβολόλη ή σελιπρολόλη), διουρητικών σε μικρή δόση και, τέλος, αδρενεργικών ανταγωνιστών καθιστά επιτυχή την αντιυπερτασική αγωγή.

SUMMARY

Grassos C, Seitanidi E, Liakos C, Floros G

Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension

Arterial Hypertension 2017; 26: 64-67.

Arterial hypertension is a common health problem for the physicians to deal with, at all levels of the health system. From the other side according to WHO data, 250 million people suffer from COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) worldwide, accounting for 5% of total mortality. Separate guidelines are available for the diagnosis and treatment of these diseases.

The aim of this review is to estimate the diagnosis and the treatment of these patients with COPD and hypertension. The goals of antihypertensive therapy are to normalize blood pressure, prevent cardiovascular morbidity, decrease mortality, extend life-span and improve the quality of life for patients. Because some antihypertensive drugs can affect airway function, the treatment of hypertension in patients with airway dysfunction is complex.

Key-words: Arterial hypertension, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hurd SS, Lenfant C. COPD: good lung health is the key. *Comment Lancet* 2005; 366: 1832-1834.
- WHO key facts COPD <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
- Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63: 487-492.
- Sin DD. Is COPD Really a Cardiovascular Disease? *Chest* 2009; 136: 329-330.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. American College of chest Physicians. American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155: 179-191.
- Dicpinigatis PV, Thomas SA, Sherman MB, Gayle YE, Rosenstreich DL. Losartan induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1128-1130.
- Au DH, Curtis JR, Every NR, Mc Donelli MB Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846-851.
- Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *COPD and asthma Chest* 2003; 123: 222-243.
- Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121: 230-241.
- Hill NS. Fluid and Electrolyte Considerations in Diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1986; 146: 129-133.
- Bhalla KK. Evaluation of the effect of indapamide of moderate benign essential hypertension complicated by airways obstruction. *Postgrad Med J* 1981; 57 Suppl 2: 34-6.
- Van Gestel YR, Hoecks SE, Sin DD, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Am j Respir Crit Care Med* 2008; 178: 695-700.
- Ruten FH, Zurthoff NP, Halk E, Grobbee De, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880-887.
- Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Br Med J* 2011; 342: d2549.