

Θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στις χρόνιες πνευμονοπάθειες

Δ.Γ. Τσαγκαδόπουλος
Ν.Λ. Φλέσσας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι σήμερα η πιο συχνή και θανατηφόρα συστηματική πάθηση. Η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και στα δύο φύλα. Οι χρόνιες πνευμονοπάθειες είναι επίσης συχνές στο γενικό πληθυσμό και αναμένεται και αυτές να αυξηθούν με τη γήρανση του πληθυσμού. Η αρτηριακή υπέρταση συνυπάρχει συχνά με χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων. Το σύνδρομο υπνικής-άπνοιας είναι επίσης συχνό στο γενικό πληθυσμό και έχει σαφή συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση. Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια χρειάζεται ειδική φαρμακευτική θεραπεία με φάρμακα που δεν επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των πνευμόνων. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μια θεραπευτική πρόκληση και σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα αρκετά αντιυπερτασικά φάρμακα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Στην ανασκόπηση αυτή αναφέρουμε τα κυριότερα σημεία της διεθνούς βιβλιογραφίας για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης στην ειδική ομάδα πληθυσμού των πασχόντων από χρόνια πνευμονοπάθεια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία της Αρτηριακής Υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια

Η συστηματική Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) είναι η πιο συχνή πάθηση στο γενικό πληθυσμό, με μεγάλο κόστος. Υπολογίζεται ότι ο ένας στους τρεις ενήλικες (31%) έχουν οριακή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ή εγκαταστημένη ΑΥ¹. Έτσι, στις Η.Π.Α. περίπου 50 εκατομμύρια έχουν ΑΥ σύμφωνα με την 3rd National Health and Nutrition Examination Survey^{1,3}. Από την άλλη μεριά, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι επίσης πολύ συχνή στο γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στις Η.Π.Α. είναι 6.2% επί του συνολικού πληθυσμού (13.8 εκ. έχουν χρόνια βρογχίτιδα και 2.0 εκ. εμφύσημα). Η επίπτωση του άσθματος είναι 5.4% στις Η.Π.Α., δηλαδή περίπου 13.5 εκ. ασθενείς. Ενδέχεται να είναι ακόμη μεγαλύτερη η επίπτωση της ΧΑΠ, καθώς 50% των ασθενών με περιορισμό των αεραγωγών είναι ασυμπτωματικοί και έτσι δεν ανιχνεύονται εύκολα^{2,4}. Η συστηματική ΑΥ και η ΧΑΠ είναι νοσολογικές οντότητες που πολλές φορές συνυπάρχουν. Η επίπτωση της ΧΑΠ και του άσθματος στους ασθενείς με ΑΥ όπως αναφέρθηκε στην Medical Outcomes Study ήταν 7.4%⁵.

Αντιυπερτασικό – Λιπιδολογικό
Ιατρείο
Καρδιολογική Κλινική
Νοσοκομείου «ΣΩΤΗΡΙΑ»,
Αθήνα

Στη μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment), η συχνότητα της ΑΥ σε ασθενείς με ακαθόριστη αποφρακτική πνευμονοπάθεια ήταν μικρότερη (3.4%)²¹. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η επίπτωση της ΧΑΠ και του άσθματος στους ασθενείς με ΑΥ είναι περίπου όση και επί του γενικού πληθυσμού. Στην Ελλάδα δεν είναι γνωστή η συχνότητα αυτής της συνύπαρξης.

Υπάρχουν διάφορες συσχετίσεις στις δύο αυτές παθήσεις που χρήζουν διερεύνησης. Έτσι, το κάπνισμα καπνού είναι αιτιολογικός παράγοντας και για την ανάπτυξη ΑΥ καθώς και για ΧΑΠ. Με δεδομένο ότι στις Η.Π.Α. 25% των ενηλίκων υπερχονικών καπνίζουν, και πολλοί περισσότεροι στην Ελλάδα, γίνεται αντιληπτή η έμφαση που πρέπει να δοθεί στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου^{6,7}. Επίσης η ΑΥ (ειδικά η συστολική ΑΥ) και το εμφύσημα αναμένεται να αυξηθούν στο γενικό πληθυσμό, καθώς και τα δύο έχουν στενή συσχέτιση με την αύξηση του ορίου της ηλικίας⁸. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις δύο αυτές παθήσεις. Η θεοφυλλίνη και τα κορτικοειδή που συχνά χρησιμοποιούν οι ασθματικοί ασθενείς, καθώς και οι ασθενείς με ΧΑΠ, επιδεινώνουν την ΑΥ, ενώ η θεοφυλλίνη μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία και αρρυθμίες. Οι β-αγωνιστές δεν αυξάνουν ιδιαίτερα την ΑΠ, αλλά προκαλούν ταχυκαρδία. Φάρμακα για το κοινό κρυολόγημα που περιέχουν εφεδρίνη ή ψευδοεφεδρίνη μπορεί να αυξήσουν τόσο την ΑΠ, όσο και την καρδιακή συχνότητα¹.

Αφού λοιπόν, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις υπάρχουν 50 εκ. ενήλικες στις Η.Π.Α. με ΑΥ και 5% περίπου εξ αυτών έχουν συγχρόνως και ΧΑΠ (χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα), τότε υπάρχει ένας πολύ μεγάλος αριθμός ασθενών με ΧΑΠ (περίπου 2.5 εκ.) που χρήζουν ειδικής θεραπείας για την αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας ΑΥ³. Στην Ελλάδα δεν είναι γνωστές αυτές οι συσχετίσεις και πρέπει να μελετηθούν επιδημιολογικά.

Παθοφυσιολογία

Στην πρωτοπαθή ΑΥ των πνευμονοπαθών ασθενών οι παθοφυσιολογικές παράμετροι που συμμετέχουν στην παθογένεια είναι πολλές. Γενικά, η παθογένεια της ΑΠ είναι ασαφής, όσο δεν υπάρχει ένας συγκεκριμένος γενετικός δείκτης. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, μερικοί από τους παράγοντες που ευθύνονται για την έναρξη της διαδικασίας, πιθανόν να μην είναι πλέον εμφανείς

όταν εκδηλωθεί η ΑΥ. Ειδικότερα στους πνευμονοπαθείς, φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση μιας εξαιρετικά πολύπλοκης σειράς παραγόντων⁹. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να ληφθεί υπόψη κυρίως η καρδιακή παροχή (ειδικά η υπερκίνητική κυκλοφορία και ο αυξημένος όγκος υγρών, που συνήθως χαρακτηρίζει τους πνευμονοπαθείς ασθενείς), η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, οι διαταραχές του νατρίου και η συμβολή της νατριουρητικής ορμόνης, η αυξημένη διέγερση των νευροχυμικών συστημάτων του συμπαθητικού και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (NO: Nitric Oxide, ET: endothelin, προσταγλανδίνη, κ.ά.), η παχυσαρξία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Εξετάζονται επίσης άλλοι πιθανοί μηχανισμοί (παθολογικός μεταβολισμός γλυκοκορτικοειδών, αγγειοδραστικά πεπτίδια όπως νατριουρητικά πεπτίδια, προσταγλανδίνες) και η συμβολή άλλων παραγόντων (κάπνισμα, αλκοόλ, σωματική άσκηση) και παραμέτρων (αιματοκρίτης, λευκά, ινωδογόνο, γλοιότητα, μειωμένη δυναμική ζωτική χωρητικότητα), που σχετίζονται με την εμφάνιση ΑΥ στους ασθενείς αυτούς^{1,9}.

Η δευτεροπαθής ΑΥ, εξάλλου, φαίνεται να υπάρχει σε μεγαλύτερη συχνότητα στους πνευμονοπαθείς από το γενικό πληθυσμό. Κυρίως οφείλεται στα κορτικοειδή ή άλλα φάρμακα (αντιφλεγμονώδη, κυκλοσπορίνη, συμπαθομιμητικές ουσίες), που συχνά λαμβάνουν οι πνευμονοπαθείς. Επίσης πρέπει να ληφθούν υπόψη πολλές άλλες συνυπάρχουσες διαταραχές όπως, ενδοκρινολογικές (π.χ. δευτεροπαθής αλδοστερονισμός), διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο (υπνο-απνοϊκό σύνδρομο) ή ψυχογενής υπεραερισμός. Γενικά οι πνευμονοπαθείς μπορεί να επιδεινώσουν την προϋπάρχουσα υπέρταση.

Οι διάφορες παρακλινικές εξετάσεις (όπως το ΗΚΓ, η ηχοκαρδιογραφία, διάφορες βιοχημικές παράμετροι, κ.ά.) που χρησιμοποιούμε για την εκτίμηση της ΑΥ πιθανόν να έχουν διαφορετική ευαισθησία και προβλήματα στους πνευμονοπαθείς¹.

Μεταβλητότητα, μέτρηση και όρια της Αρτηριακής Πίεσης

Φυσιολογικά η αρτηριακή πίεση μεταβάλλεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί συχνά να αποδοθεί σε φυσική δραστηριότητα ή ψυχολογική πίεση, αλλά συχνά δεν έχει προφανή αιτία. Η μετα-

βλητότητα όμως της ΑΠ δεν έχει μελετηθεί εκτεταμένα στις χρόνιες πνευμονοπάθειες. Ιδιαίτερος, πρέπει να τονισθεί ότι η μη πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας (non-dipper) είναι τυπικό χαρακτηριστικό του υπνοαπνοϊκού συνδρόμου, που αποτελεί και δυσμενές προγνωστικό σημείο αυτού¹⁰.

Όσον αφορά τις μετρήσεις της ΑΠ, η μέτρηση με το σφυγμομανόμετρο (ή τελευταία με ηλεκτρονικά πιεσόμετρα) στο ιατρείο, καθώς και οι μετρήσεις στο σπίτι και η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, εξακολουθούν να είναι το πρωταρχικό μέσο για τη διάγνωση και παρακολούθηση της ΑΥ, όπως στο γενικό πληθυσμό και στους χρόνιους πνευμονοπαθείς¹.

Τα όρια της ΑΥ και οι κατευθυντήριες οδηγίες ισχύουν όπως και στο γενικό πληθυσμό (Πίν. 1)^{11,81}, προς το παρόν. Η ΑΠ σύμφωνα με την JNC-7 αλλά και άλλες Εταιρείες, θεωρείται παθολογική σε τιμές: συστολική ΑΠ >140 mmHg και διαστολική ΑΠ >90 mmHg. Τιμές συστολικής ΑΠ μεταξύ 120-140 mmHg και διαστολικής ΑΠ μεταξύ 80-90 mmHg θεωρούνται ως προϋπέρταση¹¹.

Η συχνότητα των υπερτασικών κρίσεων δεν φαίνεται να διαφέρει στους πνευμονοπαθείς ασθενείς από την ισχύουσα στο γενικό πληθυσμό. Πιθανότατα οι υπερτασικές κρίσεις καθώς και τα

άλλα οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, κακοήθεις αρρυθμίες), να συμβαίνουν συχνότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπνο-απνοϊκό σύνδρομο^{12,13}.

Επίσης η ανθεκτική υπέρταση, που ορίζεται ως η αποτυχία μείωσης της διαστολικής ΑΠ κάτω από 90 mmHg, παρά τη λήψη τριών ή περισσότερων φαρμάκων, πιθανόν να είναι συχνότερη στους πνευμονοπαθείς. Αυτό οφείλεται στη συχνή λήψη κορτικοειδών και άλλων φαρμάκων, συχνή συνύπαρξη υπνο-απνοϊκού συνδρόμου ή υπερφόρτωση όγκου που οφείλεται είτε στην ανεπαρκή διούρηση είτε στην υπερβολική πρόσληψη διαιτητικού νατρίου¹⁴.

Αρτηριακή Υπέρταση και Σύνδρομο Υπνικής-Άπνοιας

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για το σύνδρομο υπνικής-άπνοιας ή υπνο-απνοϊκό (ΣΥΑ) που είναι συχνό. Εκτιμάται ότι 4-10% των ενηλίκων πάσχουν από ΣΥΑ, 4% των ανδρών και 2% των γυναικών. Διακρίνεται σε αποφρακτικού και κεντρικού τύπου και η αιτία του δεν είναι γνωστή επακριβώς, αλλά έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα, προδιαθεσικούς παράγοντες και επιβεβαιώνεται με συμπληρωματικές εξετάσεις¹⁵.

Πίνακας 1. JNC-7: Ταξινόμηση και αντιμετώπιση ΑΠ στους ενήλικες¹¹

ΑΠ Ταξινόμηση	ΣΑΠ ¹ mmHg	ΔΑΠ ¹ mmHg	Μεταβολές τρόπου ζωής	Ασθενείς χωρίς συνοδά νοσήματα	Ασθενείς με συνοδά συμπτώματα
Φυσιολογική Προϋπέρταση	<120 120-139	<80 80-89	Ενθάρρυνση Ναι	Δεν ενδείκνυται αντιυπερτασική αγωγή Θειαζιδικά διουρητικά. Επίσης αΜΕΑ, ARB, BB, CCB, ή συνδυασμοί	Αντιυπερτασικά φάρμακα με ένδειξη για τη συνυπάρχουσα νόσο Αντιυπερτασικά φάρμακα με ένδειξη για τη συνυπάρχουσα νόσο ³ . Προσθήκη άλλης αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με τις ανάγκες (Διουρητικά, αΜΕΑ, ARB, BB, CCB).
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	90-99	Ναι	Συνδυασμός δύο φαρμάκων ² για τους περισσότερους ασθενείς (θειαζιδικά διουρητικά και αΜΕΑ ή ARB ή BB ή CCB).	Αντιυπερτασικά φάρμακα με ένδειξη για τη συνυπάρχουσα νόσο. Προσθήκη άλλης αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με τις ανάγκες (Διουρητικά, αΜΕΑ, ARB, BB, CCB).
Υπέρταση σταδίου 2	>160	>100	Ναι	Συνδυασμός δύο φαρμάκων ² για τους περισσότερους ασθενείς (θειαζιδικά διουρητικά και αΜΕΑ ή ARB ή BB ή CCB).	Αντιυπερτασικά φάρμακα με ένδειξη για τη συνυπάρχουσα νόσο. Προσθήκη άλλης αντιυπερτασικής αγωγής ανάλογα με τις ανάγκες (Διουρητικά, αΜΕΑ, ARB, BB, CCB).

¹ Η αγωγή ρυθμίζεται με βάση την υψηλότερη τιμή της πίεσης

² Η έναρξη αγωγής με συνδυασμό φαρμάκων χρήζει προσοχής σε άτομα με κίνδυνο να εμφανίσουν αθροιστική δράση

³ ΑΠ: στόχος σε ασθενείς με ΣΔ ή χρόνια νεφρική νόσο <130/80 mmHg

α-ΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, BB: β-αναστολείς, CCB: ανταγωνιστές Ca⁺⁺

Προκαλεί συχνά καρδιαγγειακά νοσήματα (συστηματική υπέρταση, πνευμονική υπέρταση, εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο, αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια). Τα 3 κύρια συστατικά του ΣΥΑ, δηλαδή οι αυξήσεις της εισπνευστικής προσπάθειας, η υποξαιμία (ή ασφυξία) και οι μικροαφυπνίσεις, πιθανόν όλα να συνεισφέρουν στις δραματικές αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα και ΑΠ που παρουσιάζονται με κάθε άπνοια. Η ΑΠ μειώνεται στην αρχή κάθε επεισοδίου άπνοιας, μετά σταδιακά αυξάνεται στο μέγιστο, ακριβώς τη στιγμή που ξαναρχίζει η αναπνοή (με τη συστολική ΑΠ πιθανόν να αυξάνει από 15 έως 80 mmHg σε κάθε φλοιώδη μικρο-αφύπνιση). Σε κάθε επεισόδιο άπνοιας αυξάνεται η ΑΠ κατά 25% περίπου (ΣΑΠ, ΔΑΠ, πίεση παλμού και όγκος παλμού, αλλά η καρδιακή παροχή διατηρείται λόγω της μειωμένης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της άπνοιας). Οι μειώσεις του κορεσμού O_2 φθάνουν περίπου στο 10% στον ύπνο (αν και ο κορεσμός του O_2 μπορεί να μειωθεί μέχρι και κατά 50%). Μείωση του PO_2 κατά 10% αυξάνει τον κίνδυνο ΑΥ περίπου κατά 10%¹⁶.

Σήμερα δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το ΣΥΑ είναι παράγοντας κινδύνου για συστηματική ΑΥ. Η συχνότητα της ΑΥ στο ΣΥΑ είναι μεγάλη (30 έως 50% στις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές). Οι μηχανισμοί είναι πολλοί (κυριότεροι είναι η υπερδιέγερση του συμπαθητικού, η μείωση της ενδοθωρακικής πίεσης, και πιθανόν η δυσλειτουργία ενδοθελίου, η αντίσταση στην ινσουλίνη, κ.α.). Για τη νυκτερινή αύξηση της ΑΠ οι ενδείξεις είναι βάσιμες, αλλά για την ημερησία αύξηση της ΑΠ οι ενδείξεις είναι λίγες. Οι ασθενείς με ΣΥΑ διατρέχουν 2 έως 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τα φυσιολογικά άτομα να έχουν ΑΥ και είναι 2 έως 3 φορές πιθανότερο να βρίσκονται υπό αντιυπερτασική αγωγή¹⁶.

Η θεραπεία του ΣΥΑ βελτιώνει και την ΑΥ. Συστήνεται να θεραπεύονται όλοι οι ασθενείς με αποδεδειγμένο ΣΥΑ σε μελέτη ύπνου και δείκτη άπνοιας- ύπνου (RDI: Respiratory Disturbance Index) μεγαλύτερο του 20, ενώ από κάποιους συστήνεται να αρχίζει θεραπεία όταν ο RDI είναι μεγαλύτερος του 15, επειδή η υπέρταση έχει συσχετιστεί με δείκτη πάνω από αυτά τα επίπεδα (RDI >15)¹⁷. Με την εφαρμογή θεραπείας στο ΣΥΑ βελτιώνονται τα επίπεδα της ΑΠ, έτσι ώστε να μειώνονται τα απαιτούμενα φάρμακα ή να διακόπτονται εντελώς. Όμως η θεραπεία του ΣΥΑ με CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) μόνο

για καρδιαγγειακούς λόγους, δεν δικαιολογείται προς το παρόν, αν και αποδείχθηκε αποτελεσματική. Έτσι, η θεραπεία της ΑΥ είναι η θεραπεία του ίδιου του ΣΥΑ. Αναλόγως της βαρύτητας του ΣΥΑ εφαρμόζουμε: διόρθωση προδιαθεσικών παραγόντων (όπως ελάττωση του βάρους σώματος, διακοπή καπνίσματος, αποφυγή οινοπνεύματος και ηρεμιστικών), CPAP με τα καλύτερα αποτελέσματα και ορθοδοντική ή χειρουργική σε ειδικές μόνο περιπτώσεις. Γενικά τα φάρμακα είναι αμφιλεγόμενα. Από τα αντιυπερτασικά φάρμακα ερευνήθηκαν διάφορα σε ήπιες μορφές ή σε άρνηση CPAP, κυρίως οι β-αναστολείς και λιγότερο οι α-ΜΕΑ. Η επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στο ΣΥΑ παραμένει ασαφής¹⁸.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1. Μεταβολές του τρόπου ζωής και μη-φαρμακευτική θεραπεία

Οι μεταβολές του τρόπου ζωής ενδείκνυνται ουσιαστικά για όλους τους υπερτασικούς. Η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με την ΑΥ είναι οι μόνοι χειρισμοί που έχει βρεθεί ότι καθυστερούν -αν όχι σταματούν- την ανάπτυξη της ΑΥ¹¹.

Έτσι επιβάλλεται η αποφυγή του καπνίσματος (η αρτηριακή πίεση πέφτει αμέσως μετά τη διακοπή του καπνίσματος και η συμπαθητική δραστηριότητα αυξάνει με κάθε τσιγάρο). Οι θεραπείες υποκατάστασης της νικοτίνης είναι επίσης αποτελεσματικές και έχουν ελάχιστες επιδράσεις στην αύξηση της ΑΠ (σημειώτεον ότι δεν αναπτύσσεται ανοχή στην επίδραση αύξησης της πίεσης από τη νικοτίνη)¹⁹. Ειδικά, η αποφυγή καπνού συνιστάται ιδιαίτερος στους ασθενείς αυτούς λόγω και της συνυπαρχούσης πνευμονολογικής πάθησης.

Συνιστάται επίσης τροποποίηση και των άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η μείωση του σωματικού βάρους (δείκτης μάζας σώματος μεταξύ 18 και 25). Επειδή στους περισσότερους ανθρώπους το μεγαλύτερο μέρος αυτού του αυξημένου βάρους εναποτίθεται στο ανώτερο τμήμα του κορμού (παχυσαρκία ανδρικού τύπου), γι' αυτό χρήσιμη είναι κυρίως η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΑΥ ανεξάρτητο από τον BMI. Η παχυσαρκία, καθώς και το συνήθως συνοδεύον αυτή Μεταβολικό Σύνδρομο, σχετίζεται συχνότερα με το ΣΥΑ και επι-

δεινώνει περαιτέρω τη ΧΑΠ. Σημειώνεται ότι κάθε μείωση του σωματικού βάρους κατά 1 kg σχετίζεται με μια μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 1.6/1.3 mm Hg¹⁹. Επίσης, η μείωση του σωματικού βάρους και η αποφυγή αλκοόλ είναι αποτελεσματική σε όσους έχουν ΣΥΑ ή ΧΑΠ.

Συνιστάται επίσης αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (η αρτηριακή πίεση μειώνεται κατά τη διάρκεια της αεροβικής άσκησης και παραμένει χαμηλότερη για το υπόλοιπο της ημέρας). Η σωματική άσκηση, ειδικά στα πλαίσια της καρδιοαναπνευστικής αποκατάστασης αναμένεται να συμβάλλει πολυλαπλώς, όπως σε ηλικιωμένους με ΑΥ⁸².

Οι διαιτητικές μεταβολές του τρόπου ζωής, όπως ο περιορισμός της πρόσληψης του διαιτητικού νατρίου (σε λιγότερο από 2.4 gr νατρίου ή 6gr χλωριούχου νατρίου, ειδικά σε όσους λαμβάνουν συγχρόνως κορτικοειδή), θεωρείται πρωταρχικής σημασίας. Συνιστάται υγιεινοδιαιτητική αγωγή (συμπεριλαμβανομένης της συμπληρωματικής χορήγησης καλίου, μαγνησίου, ασβεστίου, ιχθυελαίων, κ.ά.) με κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών με μειωμένο περιεχόμενο σε κορεσμένα και συνολικά λιπαρά²⁰. Τέλος συνιστάται περιορισμός του άγχους και η αποφυγή συναισθηματικών φορτίσεων και στρεσογόνων καταστάσεων.

Βέβαια στους ασθενείς αυτούς είναι δυσχερές ο υπολογισμός του συνολικού κινδύνου, λόγω της λήψης και άλλων φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά), καθώς και αυξημένων επιπέδων νεότερων παραγόντων κινδύνου (όπως ET1 ή hsCRP: high sensitivity C-Reactive Protein). Επίσης παρατηρείται μεγαλύτερη αύξηση της δευτερογενούς υπερλιπιδαιμίας ή του σακχαρώδους διαβήτη (λόγω της λήψης κορτικοστεροειδών, διουρητικών λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, κ.ά.).

Δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς η μη-φαρμακευτική θεραπεία της ΑΥ ειδικά στους πνευμονοπαθείς ασθενείς, αλλά οι συστάσεις για αλλαγή του τρόπου ζωής αυτών πρέπει να απευθύνονται όπως και σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ, προς το παρόν. Όπως και στους άλλους ασθενείς με ΑΥ, η μη-φαρμακευτική θεραπεία αναμένεται να προκαλέσει μείωση της ΑΠ από 1-2 mmHg έως και 15-20 mmHg και να μειωθεί η απαιτούμενη δοσολογία των αντιυπερτασικών φαρμάκων, που είναι ιδιαίτερα επιθυμητό στους πνευμονοπαθείς ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως πληθώρα άλλων φαρμάκων²⁰.

2. Φαρμακευτική θεραπεία

Εάν η μη-φαρμακευτική θεραπεία δεν επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, τότε η φαρμακευτική θεραπεία κρίνεται απαραίτητη. Στόχος είναι η ΑΠ να είναι μικρότερη από 140/90 mmHg και μικρότερη από 130/80 mmHg σε ασθενείς με συνυπάρχοντα διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο. Η θεραπεία της ΑΠ γίνεται με βάση τους αλγόριθμους της JNC-7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)¹¹ ή άλλες πρόσφατες συστάσεις που έχουν δημοσιευτεί, όπως οι οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία⁸¹.

Για τη θεραπεία του υπερτασικού ασθενούς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή βρογχικό άσθμα υπάρχει μία μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών παραγόντων στη θεραπευτική φαρμάκωση, οι οποίοι θα αναλυθούν παρακάτω και θα γίνει αναφορά και στις πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις έκαστου στους πνεύμονες.

A. Διουρητικά

Οι οδηγίες της JNC-7 τελευταία, συστήνουν τα διουρητικά ως πρώτη επιλογή στη θεραπεία της συστηματικής υπέρτασης²². Αν και έχουν καθιερωθεί ως πρώτη θεραπευτική επιλογή υπάρχει έλλειψη δεδομένων από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, που να αξιολογούν τη δράση τους στη θεραπεία υπερτασικών ασθενών με νόσο του πνευμονικού παρεγχύματος. Υπάρχουν θεωρητικά πλεονεκτήματα από τη χρήση αυτής της τάξης φαρμάκων, όπως είναι η επίδρασή τους στην ελάττωση ή και στην εξαφάνιση του περιφερικού οιδήματος, το οποίο είναι πολύ κοινό σε αυτή την ομάδα των ασθενών και το οποίο σχετίζεται με πολλούς παράγοντες όπως είναι η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, η φλεβική ανεπάρκεια, ο υποσιτισμός κ.λ.π. Επίσης, μπορεί να έχουν θετική επίδραση στην αναδιαμόρφωση (remodelling) του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Υπάρχουν όμως και θεωρητικοί κίνδυνοι από τη χρήση τους, όπως είναι η αλκάλωση (π.χ. η ακεταζολαμίδα αυξάνει τον κατά λεπτό αερισμό σε ασθενείς με ΧΑΠ)²³, η υποκαλιαιμία (εκτός και εάν είναι καλιοσυντηρητικά), η υπομαγνησισαιμία²⁴, η αύξηση του αιματοκρίτη και η αιμοδυναμική επιβάρυνση σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που είναι εξαρτημένοι από το προφόρτιο. Σε πειραματικά μοντέλα (κουνέλια) οι χαμηλές δόσεις ακεταζολαμίδης είχαν αρνητική

επίδραση στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών και στα αποθέματα μαγνησίου²⁵.

Τα θειαζιδικά διουρητικά δεν έχουν σημαντικές παρενέργειες στην πνευμονική λειτουργία και μπορεί να θεωρηθούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με άσθμα. Αντίθετα τα διουρητικά της αγκύλης δεν συστήνονται για τη θεραπεία της υπέρτασης, γιατί η δράση τους στην ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων είναι μικρότερη αυτής των θειαζιδικών διουρητικών²⁶. Πάντως τα διουρητικά επηρεάζουν την παραγωγή βλέννης²⁷ και πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΑΥ, γιατί μπορεί μέσω της υποκαλιαιμίας που προκαλούν να επιτείνουν την υπερκαπνία και να επιδεινώσουν την υποκαλιαιμία σε αυτούς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή. Επίσης και οι β-αγωνιστές ελαττώνουν τα επίπεδα του καλίου. Γι' αυτό στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να γίνεται συχνά έλεγχος ηλεκτρολυτών²⁸. Τα θειαζιδικά διουρητικά όμως, παρά το ότι είναι δυνητικά επικίνδυνα σε ασθενείς με ΧΑΠ, δεν έχουν προκαλέσει σημαντικές παρενέργειες σε αυτούς τους ασθενείς και σε μικρές δόσεις η χρήση τους είναι μάλλον ευεργετική.

Συμπερασματικά η JNC-7 προτείνει τη χρήση των διουρητικών σαν πρώτη επιλογή σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Δεν έχουν γίνει όμως ακόμη μεγάλες μελέτες για τη χρήση των διουρητικών σε ασθενείς με ΑΥ και ΧΑΠ, ειδικά των νεότερων διουρητικών όπως η επλερενόνη. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτηματά τους βασίζονται σε μελέτες σε πειραματόζωα και σε παρατηρήσεις από τη χρήση τους σε ασθενείς που τους χορηγούνται για άλλες παθήσεις. Έτσι, η χρήση των διουρητικών σε υπερτασικούς με ΧΑΠ δεν έχει ακόμη μελετηθεί πλήρως και γι' αυτό θα πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές λύσεις.

B. Ανταγωνιστές ασβεστίου

Αυτά τα φάρμακα ανήκουν σε μια από τις δημοφιλέστερες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΑΥ και υποστρέφουν την αριστερή κοιλιακή υπερτροφία που είναι συνέπεια της ΑΥ^{29,30}. Οι ισχυρισμοί για πολλαπλές σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση τους έχουν καταρρεύσει από τα δεδομένα πολλών τυχαιοποιημένων δοκιμών, όπως της ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁸⁰.

Συγκρινόμενος με έναν αναστολέα του μετα-

τροπικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), ο ανταγωνιστής ασβεστίου βεραπαμίλη βρέθηκε λιγότερο αποτελεσματικός στη μείωση της συστολικής ΑΠ σε ασθενείς με ΑΥ και άσθμα³¹, ενώ η νιφεδιπίνη βρέθηκε εξίσου αποτελεσματική με τα διουρητικά και τους αΜΕΑ στη μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ σε ασθενείς με ΧΑΠ³².

Η JNC-7 υποστηρίζει τη χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου μακράς-δράσης της τάξης των διυδροπυριδινών, ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ηλικιωμένα άτομα με μεμονωμένη συστολική ΑΥ. Αυτή η σύσταση βασίστηκε στα αποτελέσματα πολλών μελετών, όπως της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial, στην οποία συμπεριλήφθησαν 4.695 ασθενείς και συγκρίθηκε η νιτρενδιπίνη με placebo³³. Μετά από 2 χρόνια υπήρχε μια μείωση της τάξης του 42% στα εγκεφαλικά και 26% σε όλα τα καρδιακά συμβάματα και 27% ελάττωση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Δεν υπήρχαν όμως στοιχεία για την παρουσία ΧΑΠ στον πληθυσμό της μελέτης.

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου δεν έχουν βρογχοσπαστικές ιδιότητες στην ηρεμία, σπάνια όμως μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την υποξαιμία του τοπικού αερισμού και της αιμάτωσης κατά την άσκηση^{34,35}. Στις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ελαττώνουν σε μικρό βαθμό τα επίπεδα της θεοφυλλίνης του ορού³⁶. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΣΥΑ και ΑΥ, οι διυδροπυριδίνες βρέθηκε ότι προκαλούν λιγότερα αποφρακτικά φαινόμενα σε σχέση με τους β-αποκλειστές αν και κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν είχε σημαντική επίδραση στις τιμές της ΑΠ³⁷.

Αν και κάποιες πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ελαττώνουν σε μέτριο βαθμό τη βρογχική αντίδραση, χρειάζονται περισσότερες μελέτες όσον αφορά την επίδρασή τους στους ασθενείς με ΧΑΠ και ΑΥ. Πάντως η νιφεδιπίνη αναστέλλει την προκαλούμενη από την άσκηση πτώση της FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 second) και προκαλεί μια μικρή βρογχοδιαστολή, που είναι σημαντική στους υπερτασικούς με ΧΑΠ/άσθμα³⁸. Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου, αφού δεν έχουν αρνητικές επιδράσεις στις αεραγωγούς οδούς μπορούν, σε σχέση με άλλους επιβλαβείς αντιυπερτασικούς παράγοντες να χορηγηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με ΑΥ και ΧΑΠ/άσθμα, λόγω της ευεργετικής τους επίδρασης στο βρογχικό τόνο (μικρή αγγειοδιασταλτική δράση) και μπορούν να ενισχύσουν τη δράση των βρογχοδιασταλτικών. Σε μελέτες με

προκαλούμενο βρογχόσπασμο, οι ανταγωνιστές ασβεστίου είχαν προστατευτική δράση έναντι αλβεργιολόγων, μεταχολίνης, ισταμίνης και βρογχόσπασμου-προκαλούμενου από την άσκηση³⁹. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για συγκεκριμένες συστάσεις όσον αφορά τη χρήση των ανταγωνιστών του ασβεστίου στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ και συστηματική ΑΥ.

Γ. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

Οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία της συστηματικής υπέρτασης, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πιο πρόσφατα στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι αΜΕΑ θεωρούνται από την JNC-7 πρώτης γραμμής φάρμακα στη θεραπεία της ΑΥ²². Έχει αποδειχθεί ότι παρέχουν ειδικά πλεονεκτήματα σε τρεις μεγάλες ομάδες ασθενών: εκείνους με καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία στεφανιαίων ή νεφροπάθεια και είναι φάρμακα εκλογής σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, οι ενδείξεις από τη μελέτη HOPE (Heart Outcomes Evaluation Study) έχουν οδηγήσει στη σύσταση ότι ένας αΜΕΑ θα πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου είτε είναι υπέρτατικοί είτε όχι. Αν και στη μελέτη ALLHAT η θεραπεία με αΜΕΑ δεν ήταν ανώτερη αυτής με διουρητικό ή ανταγωνιστή του ασβεστίου, τα αποδεδειγμένα ειδικά οφέλη τους εξασφαλίζουν τη συνεχή χρήση τους⁸⁰.

Οι αΜΕΑ όμως δεν στερούνται παρενεργειών. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η υπόταση, ο βήχας, που είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικός στους ασθενείς με ΧΑΠ, η υπερκαλιαιμία, η νεφρική ανεπάρκεια, οι εμβρυϊκές ανωμαλίες, το αγγειοοίδημα και η δυσγευσία. Επίσης, σπάνια προκαλούν ερύθημα προσώπου, ουδετεροπενία και πρωτεϊνουρία.

Από τις παρενέργειες τους, ο βήχας είναι η πιο συχνά αναφερόμενη και εμφανίζεται σε ποσοστό 10 έως 20%⁴⁰. Είναι συχνότερος στις γυναίκες και μπορεί να μην εξαφανιστεί ακόμη και τρεις βδομάδες μετά τη διακοπή τους^{41,42}. Σε ασθενείς με πνευμονική νόσο, ο βήχας και ο πιθανός βρογχόσπασμος που μπορεί να προκαλέσουν αυτά τα φάρμακα είναι μια σοβαρή επιπλοκή και πιθανή αντένδειξη⁵⁰.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και καλρικρεΐνης-κινίνης, έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμι-

ση της ΑΠ. Οι αΜΕΑ ασκούν διπλή δράση μέσω της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου, επειδή το ίδιο ένζυμο που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ είναι υπεύθυνο και για την αδρανοποίηση της αγγειοδιασταλτικής ορμόνης βραδυκινίνης. Έτσι, οι αΜΕΑ αυξάνουν τη συγκέντρωση μιας αγγειοδιασταλτικής ορμόνης ενώ μειώνουν τη συγκέντρωση μιας αγγειοσυσπαστικής ορμόνης, η οποία προκαλεί κατακράτηση νατρίου μέσω της αλδοστερόνης, αύξηση του αγγειακού τόνου μέσω συμπαθητικής ενεργοποίησης και αυξημένη κατακράτηση υγρών μέσω της αύξησης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Τα αυξημένα επίπεδα κίνησης στο πλάσμα είναι βασικά υπεύθυνα για το βήχα και το βρογχόσπασμο. Επίσης για την εμφάνιση του βήχα έχουν προταθεί και άλλοι μηχανισμοί, όπως της αύξησης των προσταγλανδινών και της ουσίας P, που είναι ο νευροχημικός μεταβιβαστής του αντανακλαστικού του βήχα⁴²⁻⁴⁴.

Είναι επομένως πολύ πιθανό να ενοχοποιούνται αρκετοί μηχανισμοί για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βήχα και βρογχικής υπερευαισθησίας από τους αΜΕΑ στους υπέρτασιους ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα. Για αυτό υπάρχει αρκετός σκεπτικισμός όσον αφορά τη χορήγηση αΜΕΑ στους ασθενείς αυτούς. Πάντως οι αναφερόμενες επιδράσεις των αΜΕΑ στην πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΑΥ προέρχονται από πολύ μικρές μελέτες και από μεμονωμένα περιστατικά, μη έχοντας έτσι στατιστική ισχύ. Υπάρχουν όμως και μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών, όπως του Sala et al (16 ασθενείς)⁴⁵, του Schalkamp et al⁴⁶ (19 ασθενείς), του Riska et al⁴⁷ (17 ασθενείς, διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη), που δεν έδειξαν αύξηση της συχνότητας του βήχα ή της βρογχικής ευαισθησίας (βρογχόσπασμου). Βέβαια στις μελέτες αυτές επέτρεπαν τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και στεροειδών που πιθανόν να κάλυπταν τις παρενέργειες των αΜΕΑ.

Σε μια προσπάθεια καταγραφής όλων των παρενεργειών των αΜΕΑ από το WHO και τη Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee, καταγράφηκαν (εως το 1992) 1.215 παρενέργειες, εκ των οποίων 424 (34,9%) είχαν σχέση με την πνευμονική λειτουργία. Βήχας εμφανίστηκε σε 374 περιπτώσεις, δύσπνοια σε 19, επιδεινούμενο άσθμα σε 11, κ.ά.⁴⁸.

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Lin et al,³² συνέκρινε 3 διαφορετικές θεραπείες σε ασθενείς με ΧΑΠ και ανέφερε ότι οι συνολικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ίδιες στην

ομάδα λισινοπρίλης με ή χωρίς διουρητικό, στην ομάδα νιφεδιπίνης με ή χωρίς διουρητικό και στην ομάδα διουρητικού με ή χωρίς αγγειοδιασταλτικά. Μόνο η συχνότητα του βήχα ήταν υψηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε λισινοπρίλη.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλες μελέτες, όπως η Veterans Administration Co-operative Vasodilator-Heart Failure Trial, που συνέκρινε τον αΜΕΑ εναλαπρίλη έναντι της υδραλαζίνης μαζί με δινιτροικό ισοσορβίτη και στην οποία υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση βήχα στην ομάδα ασθενών που ελάμβαναν εναλαπρίλη αλλά δεν υπήρξε διαφορά στο ποσοστό διακοπής εξαιτίας του βρογχόσπασμου στις δύο ομάδες³². Σε μια μεταγενέστερη μελέτη οι Ravid et al⁴⁹, ανέφεραν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση βήχα μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν αΜΕΑ για τον έλεγχο της ΑΥ και αυτών που ελάμβαναν αΜΕΑ για Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ). Ο βήχας ήταν συχνότερος σε αυτούς που ελάμβαναν αΜΕΑ για ΣΚΑ και το 50% εξ αυτών που εμφάνισαν βήχα διέκοψε τη θεραπεία. Σε αναλύσεις υποομάδων ασθενών, ο βήχας παρουσιάστηκε σε 10 από 56 ασθενείς με ΧΑΠ και ΑΥ που έλαβαν αΜΕΑ και 5 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή. Στη μελέτη αυτή ο βήχας εμφανίστηκε συχνότερα σε ασθενείς με ΣΚΑ παρά στους ασθενείς με ΑΥ. Επίσης οι ασθενείς με πνευμονική νόσο δεν εμφάνισαν συχνότερα βήχα σχετιζόμενο με τους αΜΕΑ από ότι οι ασθενείς χωρίς βρογχοπνευμονική νόσο.

Συμπερασματικά, ο βήχας που σχετίζεται με τους αΜΕΑ είναι μια μετρίου προς σοβαρού βαθμού ανεπιθύμητη δράση των αΜΕΑ σε ασθενείς με ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή άσθμα και μαζί με τον πιθανό βρογχόσπασμο είναι υπεύθυνος για τη μη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία με αΜΕΑ. Πάντως πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητα του –σχετιζόμενου με τη χρήση του αΜΕΑ– βήχα είναι περίπου 10% έως 20% και μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν μεγαλύτερη συχνότητα του βήχα ή του βρογχόσπασμου σε ασθενείς με βρογχοπνευμονική νόσο.

Δ. Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARB), εκποπίζουν την αγγειοτενσίνη II

(ΑΙΙ) από τον ειδικό της υποδοχέα. Ο αποκλεισμός της ΑΙΙ είναι πληρέστερος από εκείνον των αΜΕΑ, συμπεριλαμβάνοντας οποιαδήποτε ΑΙΙ παράγεται ακόμη και μέσω οδών που δεν περιλαμβάνουν ΜΕΑ και δεν έχουν επίδραση στο σύστημα της κινίνης. Έτσι, δεν έχουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αΜΕΑ, δηλαδή βήχα και αγγειοοίδημα, έχουν μικρή διαφορά στην αντιυπερτασική δράση και επιβραδύνουν την εξέλιξη της μη-διαβητικής νεφροπάθειας⁵³.

Σε μια διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη⁵¹ συγκρίθηκε η συχνότητα εμφάνισης βήχα σε ασθενείς με ΑΥ, που έλαβαν λοσαρτάνη ή βαλσαρτάνη (1^η ομάδα), τον αΜΕΑ λισινοπρίλη (2^η ομάδα) και υδροχλωροθειαζίδη ή μετολαζόνη (3^η ομάδα). Η συχνότητα εμφάνισης βήχα ήταν σημαντικά μικρότερη σε αυτούς που έλαβαν λοσαρτάνη ή βαλσαρτάνη από ότι σε αυτούς που έλαβαν λισινοπρίλη, και περίπου ίδια με την μετολαζόνη.

Και σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να δείχνουν ότι οι ασθενείς με βρογχοπνευμονική νόσο και ΑΥ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βήχα ή βρογχόσπασμου όταν λαμβάνουν ARBs. Σε ασθενείς όμως με πνευμονική νόσο και ΑΥ που λαμβάνουν αΜΕΑ ή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς ΧΑΠ, που επίσης λαμβάνουν αΜΕΑ και εμφανίζουν βήχα (δυσανεξία στον αΜΕΑ), θα μπορούσαν να χορηγηθούν ARBs⁵².

Ε. Αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι αποκλειστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων ή β-αναστολείς αποτελούν μια μεγάλη τάξη αντιυπερτασικών παραγόντων. Στη δεκαετία του '70 και του '80 οι β-αναστολείς ήταν η δημοφιλέστερη μορφή αντιυπερτασικής θεραπείας μετά τα διουρητικά. Μειώνουν τη θνητότητα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (δευτερογενής πρόληψη) και έχουν λάβει ένδειξη για την αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας¹.

Σε ασθενείς όμως με ΧΑΠ η χρήση τους γενικά αποφεύγεται. Κι αυτό γιατί η ενεργοποίηση των β₂-υποδοχέων προκαλεί βρογχοδιαστολή και επομένως ο αποκλεισμός τους αυξάνει την αντίσταση των αεραγωγών^{56,60}. Ο αποκλεισμός των β₁-υποδοχέων πιθανότατα επίσης προκαλεί βρογχόσπασμο αν και δεν είναι ακόμη πλήρως αποδεδειγμένο. Η χρήση επομένως των β-αναστολέων λόγω του βρογχόσπασμου που προκαλούν θα πρέπει να αποφεύγεται^{54,55}.

Μεταξύ των β-αναστολέων που είναι διαθέσιμοι αυτήν τη στιγμή υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την καρδιοεκλεκτικότητα, την ενδογενή συμπαθομιμητική δράση και τη λιποδιαλυτότητα. Η καρδιοεκλεκτικότητα αναφέρεται στη σχετική ανασταλτική επίδραση στους β_1 -αδρενεργικούς υποδοχείς στην καρδιά σε σύγκριση με αυτήν στους β_2 υποδοχείς στους βρόγχους, στα περιφερικά αγγεία και αλλού. Έτσι τα περισσότερα καρδιοεκλεκτικά φάρμακα μπορεί να είναι καλύτερα ανεκτά σε ασθενείς με αντιδραστική νόσο των αεραγωγών ή περιφερική αγγειοπάθεια⁵⁷⁻⁵⁹.

Οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς (π.χ. προπρανολόλη, ναδολόλη και τιμολόλη), επιδεινώνουν το βρογχόσπασμο σε ασθενείς με άσθμα και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγονται⁶¹⁻⁶³. Οι β_1 -εκλεκτικοί αναστολείς προκαλούν σε μικρότερο βαθμό βρογχόσπασμο, δύσπνοια και άσθμα, αλλά σε μεγάλες δόσεις η καρδιοεκλεκτικότητά τους χάνεται και θα πρέπει να αποφεύγεται η παρεντερική τους χορήγηση. Μόνο η εσμοδόλη ένας νέος βραχείας δράσης εκλεκτικός β_1 -ανταγωνιστής, μπορεί να χορηγηθεί εάν είναι ανάγκη ενδοφλέβια.

Η ατενολόλη, η βισοπρολόλη, η σελιπρολόλη, η μετοπρολόλη είναι οι 4 καρδιοεκλεκτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται συχνότερα σε κλινικές δοκιμές. Έξι μεγάλες μελέτες εκτίμησαν και συνέκριναν τις επιδράσεις των καρδιοεκλεκτικών και των μη-καρδιοεκλεκτικών β-αναστολέων στις πνευμονικές παραμέτρους σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα⁶⁴⁻⁶⁷. Οι Fogari et al⁶⁸, σε μια τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκριναν τις επιδράσεις της προπρανολόλης, ατενολόλης και σελιπρολόλης στις πνευμονικές παραμέτρους FEV₁, FVC (Forced Vital Capacity) σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η προπρανολόλη (μη καρδιοεκλεκτικός β-αναστολέας) ελάττωσε την FEV₁ κατά 16.4%, ενώ η ατενολόλη και η σελιπρολόλη ελάχιστα (μη σημαντικά στατιστικώς) επηρέασαν τις FVC και FEV₁. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η καρδιοεκλεκτικότητα των β-αναστολέων όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις, χάνεται⁶⁹. Η σελιπρολόλη και η βισοπρολόλη είναι οι καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς που έχουν τη μικρότερη επίδραση στην πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι Van Zyl et al συνέκριναν την ατενολόλη 100mg/d και την σελιπρολόλη 400 mg/d σε ασθενείς με ΑΥ και άσθμα (μετρήθηκαν οι FEV₁, FVC, PEF: Peak Expiratory Flow Rate), και βρήκαν ότι η σελιπρολόλη δεν επηρέασε καθόλου τις πνευμονικές παραμέτρους ενώ η ατενολόλη τις ελάττωσε μέσα σε 3 ώρες προοδευτικά⁷⁰. Σε μια

πρόσφατη μελέτη η σελιπρολόλη είχε τη μικρότερη αρνητική επίδραση στην πνευμονική λειτουργία από τους β-αναστολείς που μελετήθηκαν (προπρανολόλη, μετοπρολόλη και σελιπρολόλη)⁶⁰.

Όπως προαναφέρθηκε, οι β-αναστολείς ελαττώνουν και τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ περίπου κατά 15%, και έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα διουρητικά, τείνουν όμως να επιδεινώνουν την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα. Υπάρχει όμως και μια τάξη β-αναστολέων που αποκλείουν και τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς, δεν προκαλούν βρογχόσπασμο και έχουν βρεθεί να είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα⁷¹. Σε αυτήν την τάξη των φαρμάκων που αφορά τους νεότερους β-αναστολείς 3^{ης} γενεάς ανήκουν η λαμπεταλόλη, η καρβεδιλόλη, βουξινδόλολη και η νεμπιβολόλη, που δεν έχουν μελετηθεί εκτεταμένα σε πνευμονοπαθείς ασθενείς με ΑΥ⁷⁵. Η νεμπιβολόλη είναι ένας νεότερος εκλεκτικός β_1 -αναστολέας με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες λόγω ενδογενούς παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου. Με βάση την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία^{71,72} φαίνεται ότι μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ/άσθμα και ΑΥ με ασφάλεια⁷¹. Σε μια πιλοτική μελέτη που συγκρίθηκε η νεμπιβολόλη με τη νιφεδιπίνη σε υπέρτασιους με ήπια προς μέτρια ΧΑΠ/άσθμα, η νεμπιβολόλη είχε την ίδια αποτελεσματικότητα ως προς τη μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ, επηρέασε ελάχιστα την FEV₁ (η νιφεδιπίνη δεν επηρέασε καθόλου την FEV₁) και ήταν καλώς ανεκτή από όλους τους ασθενείς⁷². Σχεδόν όλες οι μελέτες δείχνουν ότι η νέα τάξη των β-αναστολέων 3^{ης} γενεάς με διπλή δράση αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά την ΑΥ χωρίς να επιδεινώνουν την ήδη επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία (ασθενείς με ΧΑΠ, άσθμα, ΣΥΑ). Αν και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες, φαίνεται ότι η χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων π.χ. της νεμπιβολόλης⁷², είναι πολύ αποτελεσματική σε ασθενείς με ΑΥ και ΧΑΠ/άσθμα⁷⁴.

Συμπερασματικά, στη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζεται η άποψη ότι οι καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς ασκούν μικρότερη επίδραση στην πνευμονική λειτουργία από τους μη-καρδιοεκλεκτικούς σε ασθενείς με ΑΥ και αναστρέψιμη πνευμονική νόσο (Πίν. 2). Η καρδιοεκλεκτικότητα μπορεί να χαθεί σε ορισμένους β-αναστολείς σε μεγαλύτερες δόσεις. Υπάρχουν βέβαια ερωτηματικά και η διεθνής βιβλιογραφία είναι σχετικά περιορισμένη όσον αφορά τη χρήση των β-αναστολέων σε

Πίνακας 2. Επίδραση των διαφορετικών τάξεων των β-αδρενεργικών αναστολέων σε ασθενείς με ΧΑΠ ή άσθμα⁷⁴

Φάρμακα	Επίδραση στην λειτουργία των αεραγωγών	Επίδραση στη βρογχοδιασταλτική απάντηση σε εισπνεόμενους β2-αγωνιστές
Μη εκλεκτικοί Β (β ₁ +β ₂)-αδρενεργικοί αναστολείς	↓↓↓	↓↓↓
β ₁ -εκλεκτικοί αδρενεργικοί αναστολείς	↓	0/↓
Μη εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί αναστολείς με ΕΣΔ	↓↓	↓↓
β ₁ -αδρενεργικοί αναστολείς με ήπιες β ₂ -αγωνιστικές ιδιότητες	0/↓	0/↓
β ₁ -αδρενεργικοί αναστολείς που επηρεάζουν την ενδογενή παραγωγή του ΝΟ	0/↓	0/↓

* ↓=ήπια ελάττωση, ↓↓=μέτρια ελάττωση, ↓↓↓=σοβαρή ελάττωση, 0 = καμία αλλαγή.

ΕΣΔ: ενδογενής συμπαθητικομιμητική δράση.

ασθενείς με ιστορικό άσθματος και τη χρήση των καρδιοεκλεκτικών β-αναστολέων σε ασθενείς με άσθμα ή μη αναστρέψιμη ΧΑΠ. Επειδή τελευταία υπάρχει αμφισβήτηση για τη χρήση των β-αναστολέων γενικά στην ΑΥ, καλό θα ήταν να αποφευχθεί η χρήση τους σε πνευμονοπαθείς με ΑΥ^{54,55,60,73}. Πάντως, από τη στιγμή που υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία αντιυπερτασικών φαρμάκων που στερούνται των παρενεργειών των β-αναστολέων, οι β-αναστολείς θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος, εκτός από εξατομικευμένες περιπτώσεις όπου η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι υπέρ της χρήσης τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις π.χ. σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, σοβαρή στηθάγχη (ασθενείς υποψήφιοι για αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη) και ήπιο άσθμα θα μπορούσε να επιχειρηθεί η χορήγηση ενός καρδιοεκλεκτικού β-αναστολέα^{2,73}.

Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των α₁-αδρενεργικών υποδοχέων όπως η φαινολαμίνη και η ινδοραμίνη μερικές φορές προκαλούν ευεργετική επίδραση στην πνευμονική λειτουργία και ασθενή βρογχοδιασταλτική δράση⁷⁶. Έτσι, αφού δεν επιδεινώνουν τον προϋπάρχοντα βρογχόσπασμο σε αυτούς τους ασθενείς, δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγησή τους αν και δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες.

Οι κεντρικοί α₂-αγωνιστές (κλονιδίνη) δεν έχουν μελετηθεί (ελάχιστα αναφορές με διαφορετικά αποτελέσματα) και έτσι θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους. Οι νεότεροι κεντρικοί αγωνιστές των υποδοχέων της ιμιδαζολίνης (μοξο-

νιδίνη) φαίνεται να έχουν ευνοϊκότερες δράσεις, αλλά δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς στους πνευμονοπαθείς με ΑΥ⁷⁷.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης² (κετανσερίνη, ουραπιδίλη) δεν χρησιμοποιούνται ευρέως. Αν και δεν έχουν τα ευνοϊκά αντιυπερτασικά αποτελέσματα άλλων φαρμάκων (π.χ. η κετανσερίνη), φαίνεται να προκαλούν ήπια βρογχοδιαστολή σε ασθενείς με νόσο των αεραγωγών^{78,79}.

Έτσι, σήμερα υπάρχει πληθώρα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΑΥ των πνευμονοπαθών, αλλά χρειάζεται να λάβουμε υπόψη πολλές παραμέτρους και απαιτείται εξατομικευση της θεραπείας (Πίν. 3).

Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΥ χρειάζονται πάνω από ένα φάρμακο για να ελέγξουν την ΑΠ, που είναι ο κύριος σκοπός της αντιυπερτασικής θεραπείας. Ο συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων που συστήνεται τελευταία σαν ουσιαστικός για την επιθετική θεραπεία της ΑΥ, πιθανόν να δημιουργήσει περισσότερους προβληματισμούς στους χρόνιους πνευμονοπαθείς. Πρέπει να λάβουμε υπόψη την επίδραση αυτών των φαρμάκων μεμονωμένα αλλά και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους στους πνευμονοπαθείς. Δεν έχουν γίνει πολλές μεγάλες μελέτες με συνδυασμούς αντιυπερτασικών φαρμάκων και τη συμμόρφωση των πνευμονοπαθών ασθενών στην αντιυπερτασική αγωγή^{11,81}.

Βασισμένοι σε καλά σχεδιασμένες διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες, με περιορισμένο όμως αριθμό ασθενών, οι α-β-αδρενεργικοί αναστολείς, οι ανταγωνιστές του ασβεστίου και οι

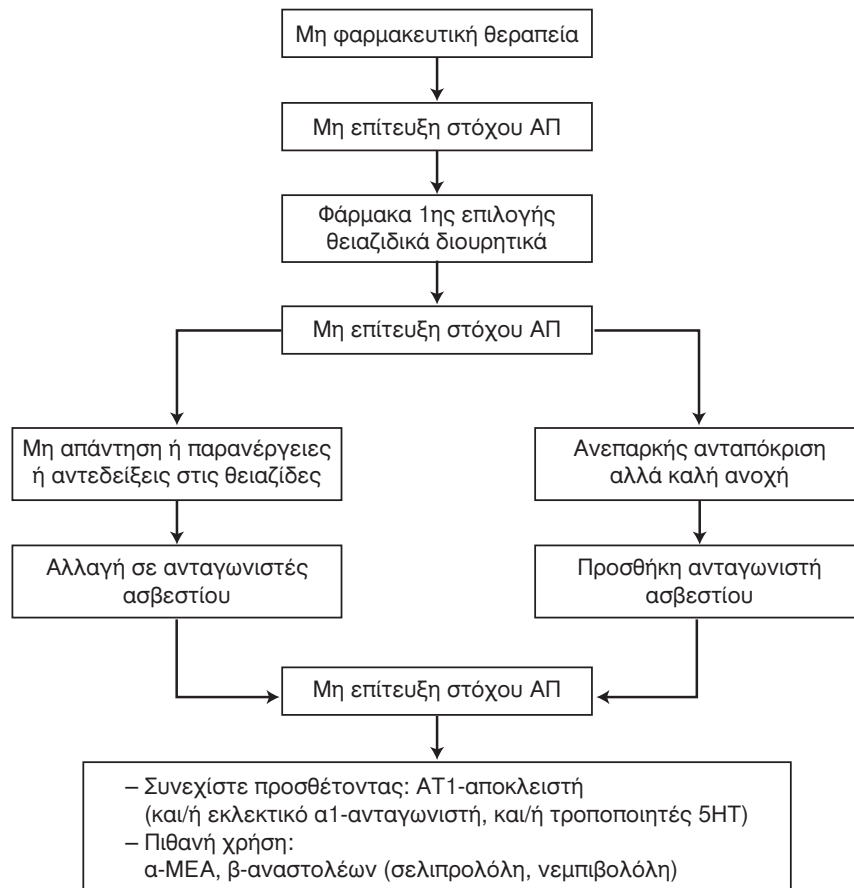
Πίνακας 3. Συστάσεις για τα αντιυπερτασικά φάρμακα σε ασθενείς με δυσλειτουργία των αεραγωγών οδών⁷⁴

Άριστα Φάρμακα	Φάρμακα με πιθανή ευνοϊκή δράση	Φάρμακα που έχουν αντένδειξη ή χρειάζεται προσοχή στη χρήση τους
Κανένα	Θειαζιδικά διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, εκλεκτικοί α1-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, AT1 ανταγωνιστές (ARBs), 5-HT ανταγωνιστές	β-αδρενεργικοί αναστολείς, α-β αδρενεργικοί αναστολείς, α2-αδρενεργικοί αγωνιστές, αΜΕΑ

αΜΕΑ (με τις γνωστές βέβαια παρενέργειές τους) συστήνονται σε ασθενείς υπερτασικούς με επηρεασμένη την πνευμονική λειτουργία. Μετά τις τελευταίες συζητήσεις για τα οφέλη και τις αδυναμίες ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων, πρόσφατες επανεκτιμήσεις των δεδομένων υπογραμμίζουν ότι για την πλειοψηφία των ασθενών, η αρχική θεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό τύπου θειαζιδικής, αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ γενικά στους πνευμονοπαθείς ασθενείς.

Έτσι, η εκτίμηση, παρακολούθηση και θερα-

πεία της ΑΥ στους πνευμονοπαθείς πιθανόν να έχει ιδιαίτερες δυσκολίες (ειδικά όταν απαιτείται συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων). Ίσως πρέπει να συνταχθεί ένας διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος για τους πνευμονοπαθείς και τους ασθενείς με ΣΥΑ που πάσχουν συγχρόνως από ΑΥ, όπως έγινε και για άλλες ειδικές ομάδες του πληθυσμού (π.χ. διαβητικούς, νεφροπαθείς). Στον πίνακα 4 προτείνεται ένας τέτοιος θεραπευτικός αλγόριθμος στην ειδική υποομάδα των πνευμονοπαθών ασθενών που πάσχουν συγχρόνως από ΑΥ.

Πίνακας 4. Αλγόριθμος θεραπείας της ΑΥ σε ασθενείς με ΧΑΠ. Στόχος η ΑΠ <140/90 mmHg

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρήθηκε η παρουσίαση της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και επηρεασμένη την πνευμονική λειτουργία (ΧΑΠ/άσθμα, ΣΥΑ). Ελήφθησαν ιδιαίτερος υπόψη οι παρενέργειές τους και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις τους στη λειτουργία των πνευμόνων.

Ο αριθμός των ασθενών που αντιμετωπίζονται για υπέρταση τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί σημαντικά. Η αντιμετώπιση της ΑΥ μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και πρόωρης θνητότητας. Τα οφέλη της θεραπείας καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα ελέγχου της ΑΠ, την ταχύτητα και την αποτελεσματικότητα με την οποία αυτή επιτυγχάνεται. Γενικά, οι πνευμονοπάθειες και το ΣΥΑ μπορεί να επιδεινώσουν την προϋπάρχουσα υπέρταση. Σύμφωνα με τα νεότερα στατιστικά δεδομένα υπολογίζεται ότι στο γενικό πληθυσμό περίπου 5% πάσχουν από ΑΥ και συνυπάρχουσες πνευμονικές παθήσεις και χρειάζονται ειδική αντιμετώπιση με αντιυπερτασικά φάρμακα που δεν επηρεάζουν τη συνυπάρχουσα πνευμονική τους νόσο.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα από τη διεθνή βιβλιογραφία και τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των διαθέσιμων αντιυπερτασικών παραγόντων και τις παρενέργειές ή αντενδείξεις τους σε ασθενείς με ΑΥ και χρόνιες πνευμονοπάθειες, θα προτείνουμε τα εξής:

1) η χρήση των διουρητικών σε ασθενείς με συστηματική ΑΥ και πνευμονική νόσο δεν έχει μελετηθεί προς το παρόν επαρκώς. Αν και από πολλούς ερευνητές τα θειαζιδικά διουρητικά θεωρούνται θεραπεία εκλογής, χρειάζονται μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες,

2) δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την επίσημη σύσταση των ανταγωνιστών του ασβεστίου ως πρώτης γραμμής φάρμακα στην αντιμετώπιση ασθενών με ΑΥ και ΧΑΠ. Οι πρόσφατες μελέτες, έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές του ασβεστίου ελαττώνουν μετρίως τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, δεν έχουν βρογχοσυσπαστικές ιδιότητες και έτσι δεν έχουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες άλλων αντιυπερτασικών παραγόντων,

3) ο βήχας, ο οποίος σχετίζεται με τους αΜΕΑ εμφανίζεται στο 10 έως 20% των ασθενών, είναι μια μέτρια έως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια τους και είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικός σε

ασθενείς με ΧΑΠ, ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Πάντως δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να δείχνουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης βήχα ή βρογχόσπασμου σε ασθενείς με βρογχοπνευμονική νόσο. Μαζί με τον πιθανό βρογχόσπασμο ευθύνονται συχνά για τη μη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή με αΜΕΑ,

4) όλες οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τους ARBs μόνο σε εκείνους που πρέπει να λάβουν αΜΕΑ (π.χ. σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), αλλά εμφανίζουν δυσανεξία, συνήθως εξαιτίας του βήχα,

5) οι β-αδρενεργικοί αναστολείς αυξάνουν την αντίσταση των αεραγωγών και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ, παρά μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις που συνυπάρχουν καρδιακές παθήσεις (π.χ. μετεμφραγματικά, ασταθή στηθάγχη κ.ά.) που επιβάλλουν τη χορήγησή τους. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι καρδιοεκλεκτικοί και οι νεότεροι β-αναστολείς ασκούν μικρότερη επίδραση από ότι οι μη-καρδιοεκλεκτικοί στην πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με αναστρέψιμη νόσο των αεραγωγών. Όμως, η καρδιοεκλεκτικότητα μπορεί να χάνεται σε υψηλότερες δόσεις.

Οι α-β-αδρενεργικοί αναστολείς, οι ανταγωνιστές του ασβεστίου και οι αΜΕΑ (με τις γνωστές βέβαια παρενέργειές τους) μπορούν να συσταθούν σε ασθενείς υπερτασικούς με επηρεασμένη την πνευμονική λειτουργία. Όμως, η αρχική θεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό τύπου θειαζιδης, αποτελεί την σωστότερη θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ στους πνευμονοπαθείς ασθενείς.

Συμπερασματικά, η εκτίμηση, παρακολούθηση και θεραπεία της ΑΥ στους πνευμονοπαθείς πιθανόν να έχει ιδιαίτερες δυσκολίες. Έτσι, η ειδική υποομάδα του πληθυσμού των πνευμονοπαθών ασθενών που πάσχουν από ΑΥ χρήζει περαιτέρω μελέτης.

SUMMARY

Tsagadopoulos DG, Flessas NL. Pulmonary diseases and Arterial Hypertension. Arterial Hypertension 2007; 16: 21-35.

Arterial hypertension is a very common disease. On the other hand, the pulmonary and obstructive sleep apnea diseases are common diseases, as well.

The coexistence of these two situations is common, although its incidence is unknown and is expected to increase in the future. There are several issues in regard of this co-morbidity, such as the pathophysiology, the evaluation and much more the optimal therapy of the arterial hypertension in patients with pulmonary diseases. Today we have a lot of drugs for the treatment of the arterial hypertension. The main problem is the choice of the best therapy of the hypertension in patients with pulmonary diseases, without a lot of complications. In this short review article we have reviewed the bibliography on the interested issue of the arterial hypertension on the special population of the patients with pulmonary and obstructive sleep apnea diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Στεφανιάδης Ι.Χ. Παθήσεις της καρδιάς; I(3),B1: 291-316. Εκδόσεις Πασχάλιδης, Αθήνα 2005.
2. Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Review Chest Jan 2003; 123(1): 222-43.
3. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25: 305-313.
4. National Lung Health Education Program Executive Committee. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. Chest 1998; 113: 123S-159S.
5. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262: 907-913.
6. Higgins M, Keller JB, Wagenknecht LE, et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationships in black and in white young men and women: the CARDIA Study. Chest 1991; 99:315-322.
7. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County. Am Rev Respir Dis 1989; 140: S56-S63.
8. Benson V, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1993. Washington, DC: National Centre for Vital and Health Statistics, 1994; 206.
9. Selby JV, Friedman GD, Quensberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. Am J Epidemiol 1990; 131: 1017-1027.
10. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A textbook of cardiovascular medicine, 7th Edition 2005; 37: 959-984.
11. Chobanian AY, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report JAMA 2003; 289: 2560-2572.
12. Mirvis DM, Goldberger AL. BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A textbook of cardiovascular medicine, 7th Edition 2005; 9: 123-1235.
13. Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. Heart Dis 2002; 4: 358.
14. Rendon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. Hypertension 1998; 31: 712.
15. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1217-1239.
16. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community based study: Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283: 1829-1836.
17. Otake K, Delaive K, Walld R, et al. Cardiovascular medication use in patients with undiagnosed obstructive sleep apnea. Thorax 2002; 57: 417-422.
18. Hla KM, Skatrub JB, Finn L, et al. The effect of correction of SDB on BP in untreated hypertension. Chest 2002; 122: 1125-1132.
19. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999; 341: 427.
20. Hooper L, Bartlett C, Smith GD, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. BMJ 2002; 325: 628.
21. Kendall MJ, Toescu V. The HOT study: hypertension optimal therapy. J Clin Pharm Ther 1998; 23: 137-139.
22. National Institutes of Health. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute of the National Institutes of Health; November 1997; NIH Publication No. 98-4080.
23. Teppeman LJ, Dahan A. Acetazolamide and breathing: does a clinical dose alter peripheral and central CO₂ sensitivity? Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1592-1597.
24. Ravn HB, Doru, I. The concentration of sodium, potassium pumps in chronic obstructive lung disease (COLD) patients: the impact of magnesium depletion and steroid treatment. J Intern Med 1997; 241: 23-29.
25. Kiwull-Schone HF, Teppema LJ, Kiwull PJ. Low-dose acetazolamide does affect respiratory muscle function in spontaneously breathing anesthetized rabbits. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 478-483.
26. Rhoden KJ, Douglas JS. Evidence of Na-K-Cl cotransport in airway smooth muscle. Am J Physiol 1995; 268: L551-L557.
27. Krane NK, Wallin JD. Managing the elderly patient with both hypertension and pulmonary disease. Geriatrics 1987; 42: 45-49.
28. Hill NS. Fluid and electrolyte considerations in diuretic therapy for hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 1986; 146: 129-133.

29. Riska H, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi ARA. Comparison of the efficacy of an ACE-inhibitor and a calcium channel blocker in hypertensive asthmatics: a preliminary report. *Postgrad Med J* 1986; 62(suppl 1): 52-53.
30. Yilmaz E, Canberk A, Eroglu L. Nifedipine alters serum theophylline levels in asthmatic patients with hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 341-345.
31. Riska H, Sovijarvi ARA, Ahonen A, et al. Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 57-61.
32. Lin M, Yang YF, Lee D, et al. Comparisons of long-term effects of lisinopril vs nifedipine vs conventional therapy in the treatment of mild-to-moderate hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Med J* 1996; 57: 392-400.
33. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) trial investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
34. Anavekar N, Doyle AE. Evaluation of verapamil in the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens* 1986; 3: 90S-99S.
35. Barnes PJ, Wilson NM, Brown MJ. A calcium antagonist, nifedipine, modifies exercise-induced asthma. *Thorax* 1981; 36: 726-730.
36. Smith SR, Wiggins J, Stableforth DE, et al. Effect of nifedipine on serum theophylline concentrations and asthma control. *Thorax* 1987; 42: 794-796.
37. Kantola I, Rauhala E, Erkinjuntti M, et al. Sleep disturbances in hypertension: a double blind study between isradipine and metoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: S41-S45.
38. Crimi N, Palermo F, Sorace R, et al. Effect of a calcium antagonist, nifedipine, in exercise-induced asthma. *Respiration* 1984; 45: 262-264.
39. Lofdahl CG. Antihypertensive drugs and airway function, with special reference to calcium channel blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl): S40-S51.
40. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 72-78.
41. Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril: a controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 265-270.
42. Semple PF. Putative mechanisms of cough after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertens* 1995; 13(suppl): S17-S21.
43. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-1393.
44. Just PM. The positive association of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 82-87.
45. Sala H, Abad J, Juanmiquel L, et al. Captopril and bronchial reactivity. *Postgrad Med J* 1986; 62: 76-77.
46. Schalekamp M, Dietze G, Bertoli L, et al. Influence of ACE inhibition on pulmonary haemodynamics and function in patients in whom β -blockers are contraindicated. *Postgrad Med J* 1986; 62: 47-51.
47. Riska, H, Sovijarvi ARA, Ahonen A, et al. Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 57-61.
48. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308: 18-21.
49. Ravid D, Lishner M, Lang R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1116-1120.
50. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother*. Review Jun 2002; 36(6): 1058-67.
51. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, et al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-257.
52. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 972-979.
53. Williams B, Gosse P, Lowe L, Harper R, PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens* 2006; 24(1): 193-200.
54. Worth H. Beta receptor blockers in patients with obstructive respiratory diseases: risks and alternatives. *German Pneumologie* 2005; 59(12): 858-61.
55. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004; 117(12): 925-31.
56. Beumer HM. Adverse effects of β -adrenergic receptor blocking drugs on respiratory function. *Drugs* 1974; 7: 130-138.
57. Larsson K. Influence of labetalol, propranolol and practolol in patients with asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 221-230.
58. Ruffin RE, McIntyre EL, Latimer KM, et al. Assessment of β -adrenoceptor antagonists in asthmatic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13(suppl): S325- S335.
59. Beumer HM. Adverse effects of β -adrenergic receptor blocking drugs on respiratory function. *Drugs* 1974; 7: 130-138.
60. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter T.H, van Hulst M, Aalbers R. Detrimental Effects of β -Blockers in COPD: A Concern for Nonselective β -Blockers. *Chest* 2005; 127(3): 818-824.
61. Patakas D, Argiropoulou V, Louridas G, et al. β -blockers in bronchial asthma: effect of propranolol and pindo-

- lol on large and small airways. *Thorax* 1983; 38: 108-112.
62. *Van Herwaarden CL.* β -Adrenoceptor blockade and pulmonary function in patients suffering from chronic obstructive lung disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5(suppl): S46-S50.
 63. *Larsson K.* Influence of labetalol, propranolol and practolol in patients with asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 221-230.
 64. *Doshan HD, Rosenthal RR, Brown R, et al.* Celiprolol, atenolol and propranolol: a comparison of pulmonary effects in asthmatic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(suppl): S105-S108.
 65. *Dal Negro RW, Zoccatelli O, Pomari C, et al.* Respiratory effects of four adrenergic blocking agents combined with a diuretic in treating hypertension with concurrent chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6: 283-289.
 66. *George RB, Light RW, Hudson LD, et al.* Comparison of the effects of labetalol and hydrochlorothiazide on the ventilatory function of hypertensive patients with asthma and propranolol sensitivity. *Chest* 1985; 88: 815-818.
 67. *Astrom H.* Comparison of the effects of airway conductance of a new selective β -adrenergic blocking drug, atenolol, and propranolol in asthmatic patients. *Scand J Respir Dis* 1975; 56: 292-296.
 68. *Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al.* Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1145-1150.
 69. *Formgren H.* The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 1007-1014.
 70. *Van Zyl AI, Jennings AA, Bateman ED, et al.* Comparison of respiratory effects of two cardioselective β -blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild-to-moderate hypertension. *Chest* 1989; 95: 209-213.
 71. *Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, et al.* Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000; 118: 1322-1326.
 72. *Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, Sanduzzi A, Spicuzza L, Vatrella A, Girbino G.* Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. *Respiration* 2004; 71(2): 159-64.
 73. *Lee DKC, Borade PS, Currie GP.* Safety of beta-blockers in COPD: the jury must still be out. *QJM* 2005; 98(9): 706-707.
 74. *Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, et al.* The pharmacological treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 2002; 121, 230-241.
 75. *Mukherjee S, Baksi S, Dart RA, et al.* β -Blockers With Vasodilatory Actions. *Chest* 2003; 124(4): 1621-1621.
 76. *Black JL, Temple DM, Anderson SD.* Long-term trial of an α -adrenoceptor blocking drug (Indoramin) in asthma: a preliminary report. *Scand J Respir Dis* 1978; 59, 307-312.
 77. *Dinh Xuan AT, Lockhart A.* Bronchial effects of α -adrenoceptor agonists and of other antihypertensive agents in asthma *Am J Med* 1989; 87: S34- S 37.
 78. *Cazzola M, Spinazzi A, Santangelo G, et al.* Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40(suppl): 71-72.
 79. *Cazzola M, Assogna G, Lucchetti G, et al.* Effect of ketanserin, a new blocking agent of the 5-HT₂ receptor, on airway responsiveness in asthma. *Allergy* 1990; 45: 151-153.
 80. *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 81. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 82. *Κορωνάκης Κ, Πανούσης Κ, Τσαγκαδόπουλος Δ.* Αρτηριακή πίεση και καρδιαγγειακές προσαρμογές μετά από αερόβια άσκηση σε άτομα τρίτης ηλικίας. Άρθρο ανασκόπησης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2006; 15(1): 42-46.