

## Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και υπέρταση

ΧΑΡΗΣ ΓΡΑΣΣΟΣ

Διευθυντής Καρδιολόγος Γ.Ν.Α "ΚΑΤ"

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

### Εισαγωγή

Η υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή πάθηση παγκοσμίως και παρουσιάζεται στο 30%-40% του ενήλικου πληθυσμού. Συχνά συνοδεύεται και με άλλες παθήσεις, όπως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσο, βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καταστάσεις που θα μας επηρεάσουν στην απόφαση 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, αποτελεί το «κοντανάσιμα» 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 η ίδια με τον γενικό πληθυσμό και αντιστοιχεί στο 2,5% του ενήλικου πληθυσμού.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι 4 φορές περισσότερη, 2 φορές περισσότερη η στεφανιαία νόσος, η σπληνική και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, 2,5 φορές περισσότερη η περιφερική αρτηριακή νόσος και οι αρρυθμίες, ενώ το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 1,5 φορές περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό.

#### Λέξεις Ευρητηρίου:

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια,  
Αρτηριακή υπέρταση

#### Χάρις Γράσος

Διευθυντής Καρδιολόγος ΓΝΑ "ΚΑΤ"

#### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Διός 7, Άνω Μελίσσια, Αθήνα  
Τ.Κ.: 15127  
E-mail: harigrass@yahoo.gr

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

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

Ο στόχος, στη θεραπεία της ΧΑΠ, είναι να βελτιώσει την μακροπρόθεσμη αναπνευστική λειτουργία, αλλά και να μειώσει τους παροξυσμούς της νόσου, τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και τέλος στην 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 αρτηριακής πίεσης, 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 υγιεινοδιατροφική 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, μιας και μερικά από αυτά επιδεινώνουν την δυσλειτουργία των αεραγωγών με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται η χορήγηση τους στους ασθενείς με ΧΑΠ.

## Θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης με ΧΑΠ

Οι θεραπείες περιλαμβάνουν πρώτα την υγιεινοδιατροφική προσέγγιση, την διακοπή του καπνίσματος, καθώς και προγράμματα αποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας, φυσική άσκηση (6 λεπτά καθημερινό περπάτημα). Στην απόφαση μας για

φαρμακευτική αγωγή, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες του υπερτασικού αναπνευστικού ασθενή, όπως (δυσλιπιδαιμία, υπερούριχαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος). Δυστυχώς δεν υπάρχουν μελέτες τυχαίοποιημένες με αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς με ΧΑΠ, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν και δεδομένα καρδιαγγειακών εκβάσεων, όπως νοσηρότητα και θνησιμότητα. Υπάρχουν μόνο μικρές μελέτες, στις οποίες 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.

## Διουρητικά

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΑΠ, που λαμβάνουν διουρητικά. Σίγουρα τα διουρητικά είναι χρήσιμα επειδή μειώνουν τον όγκο των υγρών, με αποτέλεσμα 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 στην 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 επιδεινώνουν την κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα, ενισχύουν την μεταβολική αλκάλωση που ήδη υπάρχει λόγω υποξίας, αυξάνουν την 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 ανιυπερτασικού της αποτελέσματος.

## Β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

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

Έχει αποδειχθεί ότι οι β-καρδιοεκλεκτικοί απο-

κλειστές σε συνδυασμό με τα κλασικά αναπνευστικά φάρμακα όπως εκλεκτικοί β-2 αγωνιστές, ενισχύουν την αναπνευστική λειτουργία, ενώ ιδιαίτερα η νεμπιβολολη, με την ενδογενή αύξηση του NO, ενισχύει την αναπνευστική λειτουργία. Εξάλλου μια μετανάλυση δείχνει ότι η χορήγηση καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών, πέραν της βρογχοδιαστολής μειώνει και την νοσηρότητα και θνησιμότητα.

## Ανταγωνιστές ασβεστίου

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

Έτσι η χρήση ανταγωνιστών ασβεστίου στην 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 την σχέση αραιώσης/αιμάτωσης, αυξάνοντας την υποξία, οπότε 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 (ACEI και ARBs)

Είναι γνωστό εδώ και πολλά έτη ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEI) ίσως προκαλούν βήχα, παροξυσμούς αναπνευστικής δυσλειτουργίας, οδηγούν σε ένα 10% σε άσθμα, ενώ προκαλούν βρογχόσπασμο λόγω βραδυκίνης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι μειώνουν την νοσηρότητα και θνησιμότητα, ιδιαίτερα στους στεφανιαίους και με καρδιακή ανεπάρκεια ασθενείς. Επίσης, μειώνουν την νοσηλεία των αναπνευστικών ασθενών. Τέλος, φαίνεται ότι η παρουσία βήχα, δεν είναι περισσότερη σε ασθενείς με ΧΑΠ απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό, αλλά χειροτερεύουν την κλινική κατάσταση του ασθενή 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 (ARBs) 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 συνιστάται η χρήση τους ως αντιυπερτασική αγωγή.

## α+β αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Η λαμπεταλόλη δεν μεταβάλλει την αντίσταση των αεραγωγών, αλλά η καρβεδιλόλη, 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 μειώνουν την δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Προκαλούν βρογχόσπασμο διαμέσου της παραγωγής ισταμίνης, με αποτέλεσμα την ακαταλληλότητα τους στην αντιυπερτασική αγωγή των αναπνευστικών ασθενών.

Δεν υπάρχουν επίσης, δεδομένα για την μονοξιδίνη ή την ριλμενιδίνη σε ασθενείς με ΧΑΠ.

## Συμπεράσματα

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

παρεμβάσεις, απώλεια βάρους.

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

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) και οι ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται να είναι τα πιο φιλικά φάρμακα για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Αν η ανταπόκριση στην 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.

## Βιβλιογραφία

- 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 comorbidity 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 2007 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, Wolf 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 airway 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.

## Arterial hypertension and Chronic obstructive pulmonary disease

Charalampos Grassos MD, PhD, FESC

Director Cardiologist General Hospital of ATTICA "KAT", Chief of Hypertension Unit

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 lifespan and improve the quality of life for patients. Because some anti-hypertensive drugs can affect airway function, the treatment of hypertension in patients with airway dysfunction is complex.

**KEYWORDS:** Arterial hypertension and COPD