

Курение и ассоциированные с ним проблемы в практике кардиолога

О.М. Драпкина

Клиника пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Драпкина О.М. — заведующая отделением кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

Ключевые слова: курение, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Smoking and related problems in the practice of a cardiologist

O.M. Drapkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Key words: smoking, cardiovascular risk, hypertension, combination therapy.

Статья поступила в редакцию: 01.03.10. и принята к печати: 26.04.10.

За последние 300 лет человечество, наряду с обретением всех «благ цивилизации», столкнулось с ростом числа заболеваний, возникновению и прогрессированию которых способствует нынешний образ жизни людей в развитых странах мира. Не секрет, что мы находимся перед лицом всемирной эпидемии ожирения — ключевым фактором риска развития сахарного диабета (СД) тип 2, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), артериальной гипертензии (АГ) и инсульта, а также различных форм рака. По данным ВОЗ, более 1 миллиарда взрослого населения мира имеют избыточный вес, и по крайней мере 300 миллионов из них страдают ожирением.

Однако существует фактор риска, сравнимый с ожирением по степени своего распространения среди населения и разрушительному воздействию на организм. Речь идет о курении. Ситуация с распространением курения табака во всех странах приняла глобальный характер. По данным ВОЗ, во всем мире курят около 1,26 млрд. людей. Ежегодно от причин, связанных с курением, умирает 4 млн. человек [1–2]. Таковы печальные цифры статистики, однако число курильщиков в мире не уменьшается. Почему же, зная о вреде курения, люди не расстаются с этой пагубной привычкой? Боязнь набрать лишний вес служит одним из сдерживающих факторов расставания с сигаретой. Правомочны ли эти опасения? Является ли сигарета лекарством от ожирения?

История вопроса

Если вспомнить историю, Христофор Колумб привез из Америки в Европу табак именно как чудодейственное

средство. Придворные медики рекомендовали курение его листьев как средство от головных болей, усталости и бессонницы. Однако представленный вначале как лекарственное средство от всех болезней, табак затем приобрел дурную славу.

Первые исследования по изучению вредного воздействия табака на организм человека были проведены в 1761 г. английским врачом Джоном Хиллом, выпустившим работу, содержащую описание одного из первых клинических случаев рака, вызванного табаком. В 1919 г. были зарегистрированы первые случаи рака легких. В 1964 г. главный хирург США Лютер Терри заявил, что рак легких является последствием курения.

К каким же еще последствиям приводит курение?

Под вредное воздействие табака попадают практически все органы и системы. Канцерогены табачного дыма приводят к раку гортани, пищевода, желудка, легких, губы, языка, мочевого пузыря. 75 % смертей от хронического бронхита и эмфиземы легких обусловлены курением. В 10 раз чаще курильщики, по сравнению с некурящими, страдают язвенной болезнью и хроническим гастритом. Курение препятствует заживлению язв и снижает эффективность медикаментозной терапии язвенной болезни. Возрастает вероятность рецидивов язв двенадцатиперстной кишки.

Одной из главных причин возникновения атеросклероза артерий нижних конечностей, инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов также является курение. По сравнению с некурящими, лица с длительным стажем курения в 13 раз чаще заболевают стенокардией [3–5].

Курение и масса тела

Вред от табакокурения налицо, однако существуют ли положительные стороны в курении, может ли оно помочь в снижении массы тела?

С одной стороны, более низкую массу тела у некоторых курильщиков можно объяснить эффектами никотина на нервную систему. Являясь психо-нейростимулятором, никотин может резко активизировать симпатическую нервную систему, снижать аппетит и ускорять обменные процессы. Однако в таком случае каждый курильщик имел бы нормальную массу тела. С другой стороны, худоба курильщика обусловлена развитием сопутствующих заболеваний: хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и онкологических заболеваний (табл. 1). Вывод напрашивается сам собой — курильщик становится не худым, а истощенным в результате развития и прогрессирования заболеваний.

Таблица 1

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ СНИЖЕНИЯ ВЕСА У КУРЯЩИХ

Снижение веса у курильщиков происходит за счет:	
Психонейростимулирующего действия никотина	Развития сопутствующих заболеваний
Подавление аппетита	Хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта
Активизация симпатoadренальной системы	Онкологических заболеваний
Ускорение метаболизма	

Гиперактивация симпато-адренальной системы

Упомянутая выше стимуляция симпато-адренальной системы (САС) является далеко не физиологичной, ведь постоянное воздействие никотина на организм

ведет к патологической гиперактивации САС, приводя к возникновению так называемого синдрома избытка катехоламинов. Негативные эффекты синдрома избытка катехоламинов следующие: это гиперкоагуляция, вазоконстрикция, способствующая развитию АГ, дислипидемия, склонность к возникновению аритмий и внезапной сердечной смерти и инсулинорезистентность, являющаяся основой для дальнейшего нарушения углеводного обмена у курильщика (рис. 1) [4, 6, 8].

Углеводный обмен у курильщика

Было обнаружено, что после выкуривания двух сигарет наблюдается повышение содержания глюкозы в крови, более выраженное у людей, страдающих СД. При повторном воздействии курения повышение содержания глюкозы в крови становится еще более значимым [7–8, 10].

Гипергликемия связана с хронической гиперактивацией САС, а также со стимуляцией продукции соматотропного гормона и кортизола. Воздействие никотина на САС приводит к чрезмерной выработке «гормонов стресса». Возникает инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушается толерантность к глюкозе, а впоследствии развивается СД (рис. 2) [10].

К тому же при уже имеющемся СД курение усугубляет его течение, ускоряет прогрессирование и развитие осложнений. Таким образом, курение за счет инсулинорезистентности влияет как на вероятность возникновения СД, так и способствует его более тяжелому, агрессивному течению [9, 12].

Метаболический синдром

У курильщиков происходит патологическое перераспределение жира с накоплением его в верхней части туловища. По сравнению с некурящими, курильщики с большей вероятностью имеют высокое отношение объема талии

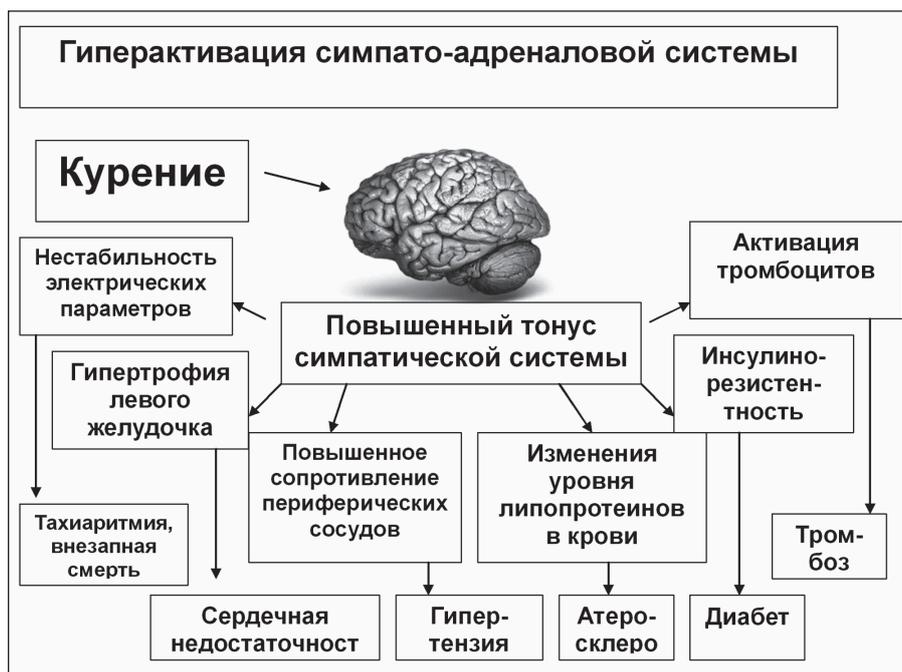
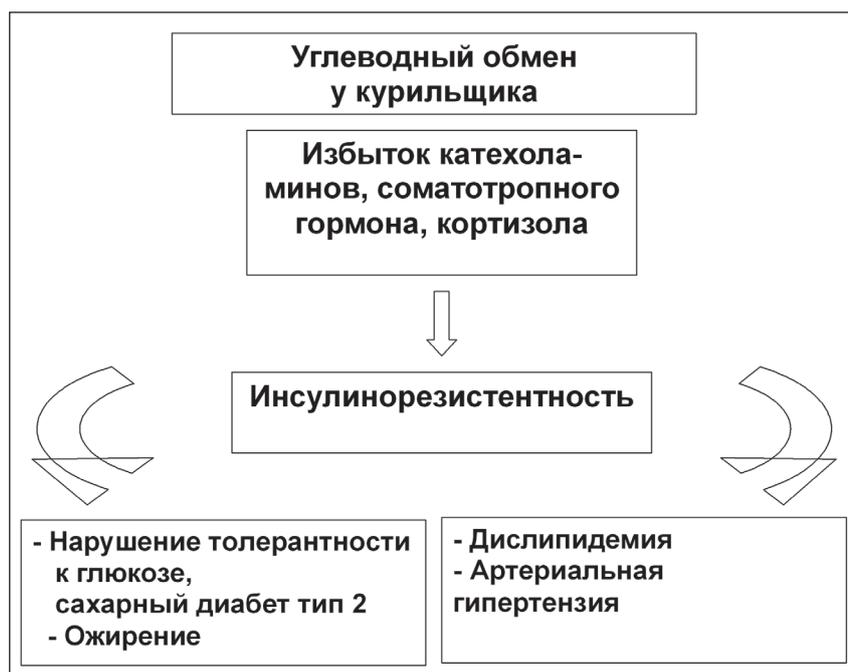
Рисунок 1. Схема гиперактивации симпато-адренальной системы при курении

Рисунок 2. Схема развития инсулинорезистентности при курении



(ОТ) к объему бедер (ОБ) даже при отсутствии избыточной массы тела. Для злостных курильщиков характерны парадоксальные пропорции тела — низкий индекс массы тела в сочетании с высокими значениями отношения ОТ к ОБ. Высокое соотношение ОТ к ОБ, как и ОТ, служит признаками абдоминального типа ожирения, то есть о висцеральном накоплении жира — наиболее неблагоприятной форме ожирения, являющегося одним из составных компонентов метаболического синдрома. Помимо абдоминального ожирения, в него входит АГ, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Вызывая данные метаболические нарушения, курение может являться причиной возникновения метаболического синдрома [12–13].

Сердечно-сосудистые заболевания

Связь курения и ССЗ несомненна [1]. Еще в 1895 г. Л.В. Попов, ученик и преемник С.П. Боткина, писал: «Влияние табака в происхождении приступов грудной жабы не подлежит сомнению». Курение является одним из основных модифицируемых факторов риска развития ССЗ, от которых ежегодно умирают около 12 млн. человек (7,2 млн. от ИБС и 5,5 млн. от цереброваскулярных заболеваний).

- Еще при анализе данных Фремингемского исследования было выявлено, что у курящих стенокардия и ИМ развивается в 2 раза чаще, вероятность внезапной смерти возрастает в 4,9 раза.

- ИМ помолодел благодаря курению, ведь каждая ежедневно выкуриваемая сигарета увеличивает риск смерти от ИБС у лиц 35–44 лет на 3,5 %.

- Более 80 % летальных исходов от ИБС у мужчин 35–44 лет обусловлено курением.

Курение и дислипидемия

ССЗ обусловлены развитием и прогрессированием атеросклероза, протекающего у курильщиков более

агрессивно из-за нарушений липидного обмена, что патогенетически связано с избытком катехоламинов, которые являются активаторами гормончувствительной липазы. Под действием липазы ускоряется высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, и в плазме повышается концентрация общего холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов низкой плотности [11].

Эндотелиальная дисфункция

Сегодня мы знаем, что эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, высвобождая сосудорасширяющие вещества (эндотелий-релаксирующий фактор — оксид азота и простагландин) и сосудосуживающие (эндотелин, свободные радикалы, тромбоксан А₂, ангиотензин II (АТ II) и другие). Если функции эндотелия в норме, то перевешивает вазодилатирующее действие ацетилхолина, стимулирующего высвобождение оксида азота. При повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции. Возникает эндотелиальная дисфункция (рис. 3).

У курильщиков эндотелий крайне уязвим. Повышенная у курильщиков десквамация эндотелия приводит к избыточному образованию свободных радикалов. Наступает оксидативный стресс, который запускает каскад патологических реакций, приводящих к вазоконстрикции, воспалению, сосудистому ремоделированию, тромбозам и образованию атеросклеротических бляшек [6, 12–13].

Развитие атеротромбоза

Сопутствующая эндотелиальной дисфункции дислипидемия курильщиков запускает процесс образования атеросклеротической бляшки с возникновением в финале атеротромбоза. Гиперкоагуляционный статус при курении с повышенной активностью тромбоцитов и гипер-

Рисунок 3. Основные этапы развития дисфункции эндотелия при курении



фибриногемией создает условия для более быстрого формирования атеротромбозов (рис. 4).

А, как известно, атеротромбоз служит главной основой развития ИМ и ишемических инсультов [11, 13].

Развитие АГ при курении закономерно. За счет доминирования САС, низкого уровня оксида азота, повышения уровня АТ II и эндотелина эндотелиальная дисфункция усугубляется, формируется стойкий спазм сосудов, артерии становятся более узкими, менее эластичными и более резистентными — так возникает патологическая вазоконстрикция, приводящая к повышению артериального давления (АД) и при продолжении курения приобретаются черты стойкой АГ (рис. 5) [14–15].

Таким образом, у курильщика отмечаются: 1) активация САС; 2) эндотелиальная дисфункция; 3) нарушения толерантности к глюкозе; 4) повышение АД и, наконец, 5) тромбофилический статус. Что выбрать для лечения АГ курящему пациенту? Какой препарат будет обладать метаболической нейтральностью, способностью снижать активность САС, выраженным антигипертензивным эффектом, а также будет приводить к улучшению функции эндотелия. С другой стороны, после результатов исследования HOPE стало очевидно, что добиться целевых значений АД у людей с гипертонической болезнью очень трудно, следовательно, необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Наиболее рациональной комбинацией у курящего, чаще тучного пациента с АГ служит комбинация антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Применение данного сочетания препаратов способствует улучшению функции эндотелия, снижению активности САС, уменьшению частоты развития метаболических осложнений [16]. В арсенале врачей находится фиксированная комбинация, состоящая из верапамила продолжительного действия и трандолаприла (Тарка, Abbott).

Верапамил — блокатор кальциевых каналов L-типа, фармакологическое действие которого осуществляется посредством блокады поступления кальция через кальциевые каналы, что ведет к дилатации периферических сосудов, таким образом уменьшая периферическое сосудистое сопротивление и АД.

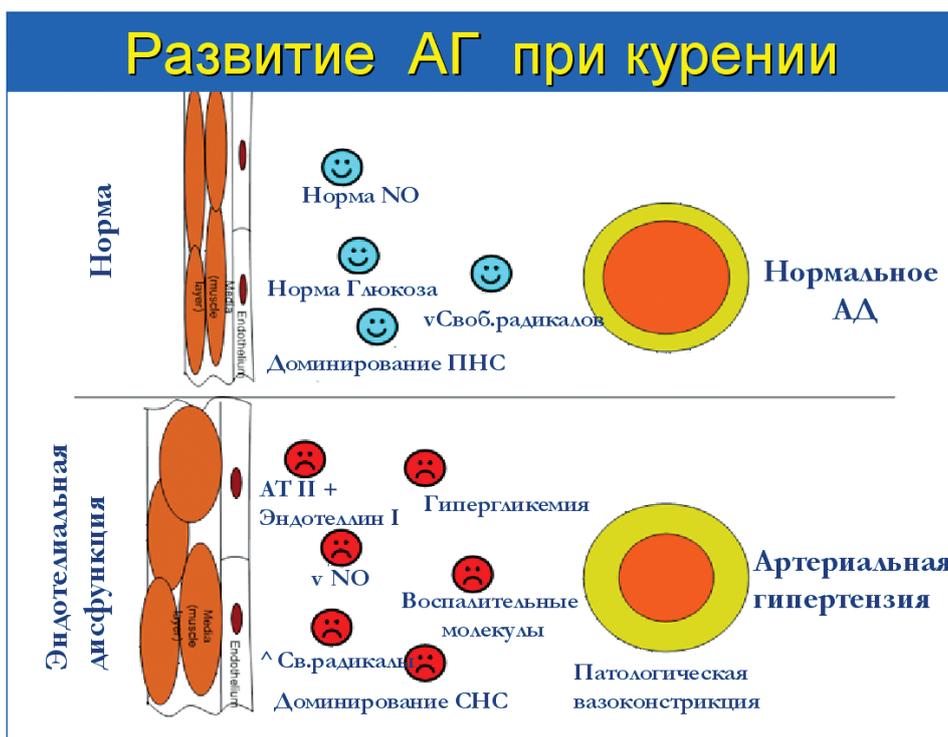
Трандолаприл является пролекарством, активный метаболит которого в 8 раз активнее в качестве ИАПФ. Трандолаприл ингибирует циркулирующий и тканевый АПФ. Это в свою очередь приводит к ингибированию превращения ангиотензина I (АТ I) в ангиотензин II (АТ II), основным эффектом которого является усиление вазоконстрикции, увеличение секреции альдостерона и повышение уровня ренина в плазме. Трандолаприл главным образом действует через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), однако эффективность его сохраняется и при АГ с низким уровнем ренина.

Курение служит фактором риска не только АГ, но и ИБС. Сочетание этих двух заболеваний часто встречается в практике кардиолога. Эффективность комбинированной терапии верапамилем и трандолаприлом была оценена в исследовании INVEST (International Verapamil — Trandolapril Study) [17–18]. В исследование включено 22 567 пациентов в возрасте старше 50 лет с АГ и сопутствующей ИБС. К моменту включения в исследование 16 176 пациентов имели АГ и ИБС и не имели СД. Сравнивалась частота первичных исходов (все причины смерти, нефатальные инсульты и ИМ) на фоне применения двух различных терапевтических стратегий: основанной на назначении антагониста кальция (Изоптин СР) и бета-блокатора (атенолол). Так как большинство пожилых пациентов с АГ нуждаются в двух и более антигипертензивных препаратах для контроля АД, в исследовании INVEST сравнивалась эффективность комбинации различных антигипертензивных средств. Верапамил назначался в комбинации с ИАПФ трандолаприлом или

Рисунок 4. Развитие атеротромбоза при курении



Рисунок 5. Развитие артериальной гипертензии при курении



в форме фиксированной комбинации, содержащей верапамил СР и трандолаприл. При необходимости к терапии добавлялся диуретик гидрохлортиазид. К бета-блокатору атенололу разрешалось добавление гидрохлортиазида, с добавлением трандолаприла по требованию для достижения целевых значений АД.

Известно, что у пациентов с предшествующим ИМ бета-блокаторы снижают смертность на 23–40 % [17–19]. Однако, несмотря на их благоприятные эффекты, нежелательные явления ограничивают приверженность

пациентов к этим препаратам. Одной из целей исследования INVEST было сравнение двух стратегий лечения — основанной на использовании бета-блокаторов и антагонистов кальция, урежающих ритм у пациентов с предшествующим ИМ. Проанализировано 7218 пациентов с предшествующим ИМ, включенных в исследование INVEST. Оценивались первичные исходы: время до первого случая смерти (все причины), нефатальный ИМ, нефатальный инсульт. Вторичные исходы — смерть, обширный ИМ (фатальный и нефатальный), обширный

инсульт (фатальный и нефатальный) — рассматривались отдельно. В течение $2,8 \pm 1,0$ года наблюдения пациенты группы верапамила СР и атенолола имели сопоставимый контроль АД, а частота первичных исходов была одинаковой [17]. Не было разницы между двумя стратегиями лечения в отношении смертельных исходов или обширных ИМ [16]. Однако в группе верапамила SR большинство пациентов сообщало о прекрасном или хорошем самочувствии (82,3 % против 78,0 % в группе атенолола, $p = 0,02$) к 24 месяцу наблюдения с тенденцией к уменьшению приступов стенокардии (12,0 % против 14,3 % в группе атенолола, $p = 0,07$) [16]. Также отмечалось меньшее число нефатальных инсультов (1,4 % против 2,0 %, $p = 0,06$) и обширных инсультов (2,0 % против 2,5 %, $p = 0,18$) в группе верапамила SR [17–18]. У пациентов с АГ и предшествующим ИМ лечение, основанное на приеме верапамила СР, эквивалентно лечению, включающему бета-блокаторы с целью контроля АД и предотвращения кардиоваскулярных событий [17]. Оно сопровождается лучшей субъективной переносимостью и тенденцией к снижению частоты приступов стенокардии и инсультов [17].

Не редко мы слышим от пациентов жалобы на то, что, бросив курить, они набирают вес. Есть ли доля правды в этих жалобах? Ответ на этот вопрос следует искать в открытии 1994 года, когда медицинскому сообществу был представлен «голос жировой ткани» — гормон лептин, который влияет на гипоталамические центры голода и насыщения, подавляет аппетит, увеличивает расход энергии, способствует возникновению чувства насыщения. Некоторые исследования подтвердили положительную связь между курением и гиперлептинемией, то есть у курящего человека уровень лептина несколько повышается. При прекращении курения уровень лептина снижается, что должно приводить к снижению расхода энергии и усилению аппетита. Действительно, после освобождения от пагубной привычки затянуться сигаретой отмечается транзитное повышение массы тела в среднем на 2–4 кг, но лечить курением ожирение нельзя, ведь при ожирении нормальный механизм работы лептина нарушается, рецепторы к лептину у тучных становятся невосприимчивыми, формируется лептинорезистентность. Польза худобы, причиной которой является развитие сопутствующих заболеваний, ничтожна, по сравнению с вредом, наносимым организму курением. Курение и ожирение служат факторами риска развития неинфекционных заболеваний, и с помощью одного фактора риска невозможно избавиться от другого. Табачный дым — меткий стрелок, мишенью которого является человеческая жизнь.

Литература

1. Kannel W.B. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 101, № 3. — P. 319–328.
2. Craig W.Y., Palomaki G.E., Haddow J.E. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data // *Br. Med. J.* — 1989. — Vol. 298, № 6676. — P. 784–788.
3. Ernst E., Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118, № 12. — P. 207–219.

4. Nowak J., Murray J.J., Oates J.A., FitzGerald G.A. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes // *Circulation.* — 1987. — Vol. 76, № 1. — P. 6–14.
5. Waters D., Lespérance J., Gladstone P. et al. for the CCAIT Study Group. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94, № 4. — P. 614–621.
6. Pittilo R.M. Cigarette smoking and endothelial injury: a review // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1990. — Vol. 273. — P. 61–78.
7. Bressler P., Bailey S.R., Matsuda M., DeFronzo R.A. Insulin resistance and coronary artery disease // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39, № 11. — P. 1345–1350.
8. Bao W., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardio-vascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93, № 1. — P. 54–59.
9. Attvall S., Fowelin J., Lager I., vonSchenck H., Smith U. Smoking induces insulin resistance — a potential link with the insulin resistance syndrome // *J. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 233, № 4. — P. 327–332.
10. Facchini F.S., Hollenbeck C.B., Jeppesen J.J. et al. Insulin resistance and cigarette smoking // *Lancet.* — 1992. — Vol. 339, № 8802. — P. 1128–1130.
11. Griendling K.K., Alexander R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96, № 10. — P. 3264–3265.
12. Stehouwer C.D.A., Lambert J., Donker A.J.M., van Hirsbergh V.W.M. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy // *Cardiovasc. Res.* — 1997. — Vol. 34, № 1. — P. 55–68.
13. Adams M.R., Jessup W., Celermajer D.S. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 491–497.
14. Summers L.K.M., Samra J.S., Frayn K.N. Impaired postprandial tissue regulation of blood flow in insulin resistance: a determinant of cardiovascular risk? // *Atherosclerosis.* — 1999. — Vol. 147, № 1. — P. 11–15.
15. Higashi Y., Oshima T., Sasaki N. et al. Relationship between insulin resistance and endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29, № 1, Pt. 2. — P. 280–285.
16. Pepine C.J., Schlaifer J.D., Mancini G.B. et al. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on reversing endothelial dysfunction // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21, № 5. — P. 331–334.
17. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 290, № 21. — P. 2805–2816.
18. Ruggenenti P., Fassi A., Parvanova Ilieva A. et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 19. — P. 1941–1951.
19. Bangalore S., Messerli F.H., Cohen J.D. et al. INVEST Investigators. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156, № 2. — P. 241–247.
20. Widimský J. The fixed combination of verapamil SR/trandolapril // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 1, № 3. — P. 515–535.
21. Karlberg B.E., Andrup M., Odén A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. Swedish TARKA trialists // *Blood Press.* — 2000. — Vol. 9, № 2–3. — P. 140–145.