

# Особенности антигипертензивной терапии у курильщиков

Н.Ш. Загидуллин\*, Ш.З. Загидуллин\*, Н. Гасанов\*\*

\*ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет РосЗДРАВА, Уфа, Россия

\*\*Кельнская университетская клиника, Кельн, ФРГ

Загидуллин Н.Ш. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»; Загидуллин Ш.З. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»; Гасанов Н. — врач Клиники внутренних болезней III в Кельнской университетской клинике

**Контактная информация:** ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра пропедевтики внутренних болезней, ул. Ленина, д. 3, 450000 Уфа, Россия. Тел.: (347) 272–56–64. Факс: (347) 237–71–14. E-mail: nau36@ufanet.ru (Загидуллин Науфаль Шамилович).

## Резюме

Высокая распространенность артериальной гипертонии и одного из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний — курения — актуализирует вопрос об особенностях антигипертензивной терапии с учетом курения и его возможных осложнений. Курение способствует как повышению частоты развития артериальной гипертонии, так и увеличению частоты её осложнений, негативно воздействует на эндотелиальную функцию, ухудшает метаболический профиль, изменяет метаболизм некоторых лекарственных средств, вызывает развитие хронической обструктивной болезни легких. В статье анализируется тактика лечения больных с риском развития осложнений, связанных с курением и анализируются показания и противопоказания к имеющимся антигипертензивным препаратам. Наиболее показанными при терапии артериальной гипертонии у хронических курильщиков являются антагонисты кальция (Изоптин СР) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину или их сочетание.

**Ключевые слова:** курение, артериальная гипертония, ХОБЛ, антагонисты кальция, верапамил СР.

## Antihypertensive therapy in smokers

N.Sh. Zagidullin,\* Sh.Z. Zagidullin,\* N. Gassanov\*\*

\*Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

\*\*Cologne Uniclinik, Cologne, Germany

**Corresponding author:** Bashkir State Medical University, Internal Disease Department, 3 Lenin st., 450000 Ufa, Russia. Phone: (347)272–56–64. Fax: (347) 237–71–14. E-mail: nau36@ufanet.ru (Zagidullin Naufal, MD, PhD, assistant doctor at the Internal Disease Department at Bashkir State Medical University).

## Abstract

High prevalence of arterial hypertension and smoking (one of the most important risk factors of cardiovascular diseases) raises the question of antihypertensive therapy in such patients and its probable complications. Smoking increases both hypertension frequency and complication rate, negatively affects endothelial function, worsens metabolic profile, changes metabolism of several drugs, aggregates chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The paper is dedicated to analysis of treatment of patients with complicated risk because of smoking and analysis of pros and contras for current antihypertensive drugs. Calcium antagonists (Isoptin SR) and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (blocker of angiotensin II receptors) are generally administered to smoking hypertensive patients.

**Key words:** smoking, arterial hypertension, COPD, calcium antagonists.

*Статья поступила в редакцию: 01.07.09. и принята к печати: 21.07.09.*

### Курение

Когда табак был привезен из Северной Америки, то уже тогда он считался психическим и физиологическим кардиальным стимулятором. Ещё в начале прошлого столетия в научной литературе писали о том, что «курение вызывает вазоконстрикцию, поднимает артериальное давление и учащает работу сердца» [1]. С тех пор курение и начало триумфальное «шествие» по Европе, опосредованно являясь причиной смертей многих миллионов людей. Высока распространенность курения и в Российской Федерации. По данным исследования представительной выборки населения нашей страны в возрасте 30 лет и старше, распространенность курения составляет среди мужчин 63,1 % и среди женщин — 10 % [2].

Как известно, курение является одним из самых значимых факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности ишемической болезни сердца [3]. Курение ассоциируется с ишемическим коронарным вазоспазмом [4], острым инфарктом миокарда [5], заболеваниями периферических сосудов [6] и атеросклерозом [7].

### Курение, осложнения курения и артериальная гипертензия

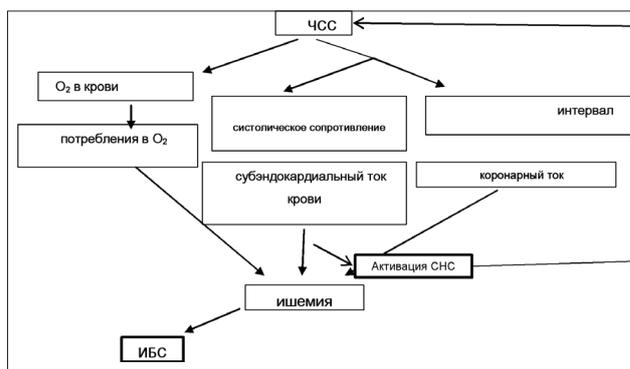
Курение является также важным фактором, способствующим возникновению артериальной гипертензии [8] и ухудшающим прогноз у больных, уже имеющих данное заболевание [3]. В частности, у курильщиков-мужчин риск внезапной смерти повышается в 10, а у женщин — в 5 раз [9].

Было показано, что эффекты курения на сердечно-сосудистую систему опосредуются не только за счет активации симпатической нервной системы (СНС) и выброса катехоламинов, но и за счет прямого эффекта никотина на периферические ганглии и нейромышечные соединения [10], что приводит к значимому увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), а также их двойного произведения — маркера миокардиальной ишемии. После акта курения АД начинает увеличиваться через 15-30 секунд [8], причем его уровень зависит от концентрации никотина в сигаретах и манеры курения [11]. Эффект от выкуренной сигареты варьируется от 10 до 25 мм рт.ст. для систолического и от 6 до 12 мм рт.ст. для диастолического АД. ЧСС увеличивается во время курения примерно на 15 ударов [12]. При частом курении как повышение АД, так и ЧСС начинают носить уже постоянный характер, причем это повышение происходит в основном днем, а ночью оба параметра снижаются. В нескольких исследованиях [13, 14] было обнаружено снижение диастолического АД у курильщиков, однако было отмечено, что данный эффект наблюдается у лиц с низкой фракцией выброса, что может также ухудшить прогноз выживаемости больных. Помимо повышения ЧСС, курение приводит и к усилению миокардиальной сократимости, которая выражается в повышении фракции выброса, что предрасполагает как к развитию ишемии миокарда, так и к гипертрофии левого желудочка, известного маркера неблагоприятного прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основные негативные эффекты

курения на сердечно-сосудистую систему суммированы в **таблице 1**.

Как известно, в последние десятилетия было четко показано, что повышение ЧСС является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. ЧСС является основной детерминантой потребления миокардом кислорода и метаболических веществ и, соответственно, кардиальной нагрузки. Учащение ритма сердца ведет к стрессу желудочковой стенки, снижению артериального комплаенса, повышению артериального давления, увеличению риска развития аритмий и повышению нестабильности атеросклеротических бляшек (**рис. 1**).

**Рисунок 1. Негативный эффект повышения частоты сердечных сокращений, опосредованный через ишемию миокарда**



**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений; СНС — симпатическая нервная система.

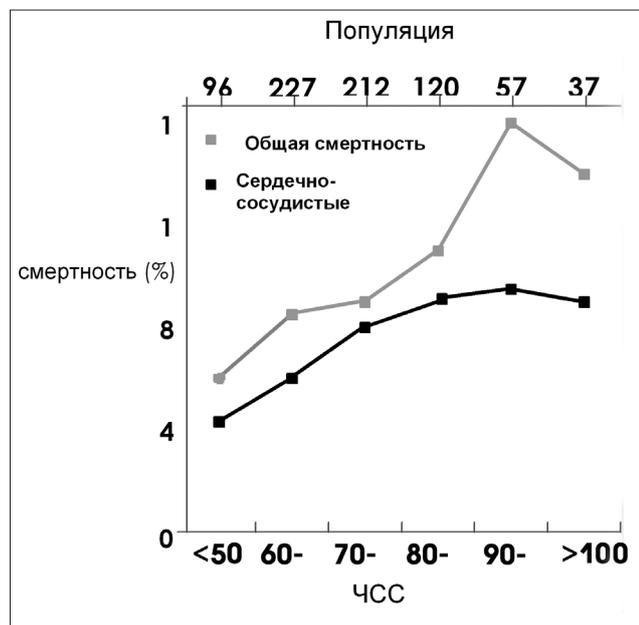
В исследованиях Framingham Heart Study [15], NHANES I [16] показана корреляция ритма сердца с сердечной и общей смертностью, в некоторых других — со степенью развития атеросклероза [17]. В многочисленных клинических исследованиях (**рис. 2**), в том числе и в Российской Федерации, была показана прямая зависимость между продолжительностью жизни и ЧСС, а также снижением сердечно-сосудистого риска и смертностью при приеме ЧСС-снижающих препаратов [15, 18, 19]. Поэтому увеличение ЧСС, напрямую не связанное с повышением АД, является патологическим механизмом, вызывающим развитие ишемии миокарда и осложнений таких заболеваний, как инсульты, внезапная смерть, ИБС и требует медикаментозной коррекции.

Длительное курение может вызывать развитие нарушения толерантности к глюкозе [20] и сахарного диабета [21]. Учитывая то, что такие больные обычно обладают меньшей двигательной активностью, то у них и чаще развивается метаболический синдром.

Одним из наиболее негативных воздействий курения является влияние на эндотелиальную функцию. В исследовании Ijzerman R. et al. (2003), было показано, что курение способно нарушать эндотелий-зависимую дилатацию крупных и мелких сосудов, в частности, нарушение кровообращения в сосудах нижних конечностей [6]. У данной категории больных четко показано увеличение частоты поражения почек в виде микро- и макроальбуминурии [23] — известного маркера неблагоприятного прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

гоприятного сердечно-сосудистого риска.

**Рисунок 2. Зависимость общей и сердечно-сосудистой смертности от частоты сердечных сокращений у мужчин от 35 до 55 лет (модифицировано из Wilhelmson L. et al., 1986)**



**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений.

Кроме того, одним из самых распространенных осложнений курения является развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая практически неизбежно развивается при курении с индексом курения более 20 пачка/лет. Развитие ХОБЛ может не только осложнять течение АГ у курильщиков, но и накладывает определенные ограничения в терапии заболевания.

**Таблица 1**  
**ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КУРЕНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ**

Параметр	Эффекты
Липиды крови	Снижение ЛПНП, повышение ЛПВП и триглицеридов
Клетки крови	Увеличение концентрации эритроцитов и лейкоцитов
Тромбоциты	Увеличение адгезивности
Фибриноген	Увеличение концентрации
Эндотелий сосудов	Увеличение чувствительности к атеросклерозу, дисфункция, микроальбуминурия
СНС	Увеличение концентрации ацетилхолина, усиленная вазоконстрикция
ЧСС	Увеличение
АД	Повышение
Левый желудочек	Гипертрофия

**Примечание:** ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; АД — артериальное давление; СНС — симпатическая нервная система; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таким образом, типичный хронический курильщик, у которого определяются высокие цифры АД, имеет предрасположенность к развитию следующих заболеваний/патологических состояний:

- ✓ ХОБЛ,
- ✓ микро/макроангиопатия: нарушение кровообращения сосудов нижних конечностей, поражение почек в виде микро/макроальбуминурии,
- ✓ нарушение толерантности к глюкозе/метаболический синдром/сахарный диабет,
- ✓ дислипидемия,
- ✓ ИБС.

К сожалению, проблема подбора адекватной терапии зачастую связана с тем, что курильщики изначально имеют меньший комплаенс, чем некурящие и, по крайней мере за рубежом, хуже питаются и имеют худший социальный статус [24], что, впрочем, тесно связано между собой. Поэтому одним из требований к антигипертензивным препаратам, используемым у данной категории лиц является однократный приём в сутки, что во многом способствует повышению комплаенса терапии.

Учитывая высказанное, для терапии АГ у таких больных необходим «идеальный препарат», который будет отвечать следующим критериям:

- ✓ отсутствие отрицательных эффектов на дыхательную функцию,
- ✓ позитивный/нейтральный метаболический (гликемический и липидный) эффект,
- ✓ эффективное снижение АД,
- ✓ эффективное снижение ЧСС,
- ✓ хорошая переносимость (минимум побочных эффектов),
- ✓ позитивное влияние на эндотелиальную функцию,
- ✓ однократный прием,
- ✓ антиангинальный эффект.

Принимая во внимание высокую распространенность как курения, так и АГ, следует изучить вопрос о том, существуют ли особенности лечения заболевания у хронических курильщиков.

**Курение, артериальная гипертензия и тактика лечения**

Сразу стоит отметить, что сказанное ниже не будет касаться курильщиков с небольшим стажем или тех, кто курит «по праздникам», а речь пойдет о тех людях, которые либо имеют большой стаж курения, либо курят действительно много (более 2-х пачек/день). В связи с высокой распространенностью курения таких пациентов в Российской Федерации достаточно много.

Как известно, в лечении артериальной гипертензии в

большинстве случаев используются 5 основных классов антигипертензивных препаратов: антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (ББ), диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). В последнее время в антигипертензивной терапии несколько меньше внимания уделяется антагонистам имидазалиновых рецепторов и  $\alpha$ -адреноблокаторам. Нами проведен анализ возможности назначения первых 5 вышеперечисленных классов препаратов с учетом их возможных показаний и противопоказаний и в соответствии с осложнениями курения, перечисленными выше (рис. 3).

#### Бета-блокаторы

ББ являются наименее показанными препаратами в лечении АГ у данной категории больных [25, 26]. В клинических исследованиях пропранолол, надолол и атенолол показали худший контроль АД по сравнению с компараторами. Кроме того, при наличии ХОБЛ, вследствие бронхоконстриктивного эффекта, к данному классу препаратов имеются если и не прямые противопоказания, то уж относительные точно. Это касается даже высокоселективных  $\beta$ 1-блокаторов, таких как метопролол и бисопролол, так как при ХОБЛ может происходить нарушение и извращение  $\beta$ -рецепции [27]. В исследовании IPPPSH (International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension) у курящих гипертоников, получавших ББ, наблюдалось в 2 раза больше количество сердечно-сосудистых осложнений без значительного улучшения конечных сердечно-сосудистых точек, даже несмотря на то, что препараты назначались в высоких дозах [28]. По мнению некоторых исследователей, снижение эффективности ББ может быть связано и с изменением фармакодинамики препаратов вследствие метаболических эффектов никотина и других продуктов, поступающих в организм при курении [29] (табл. 2).

#### Диуретики

Специфических показаний и противопоказаний к диуретикам при длительной терапии у курильщиков не имеется, кроме факта углубления уже имеющихся метаболических нарушений: липидного и гликемического профиля, даже при назначении в низких дозах наименее агрессивных препаратов (гидрохлортиазид) [30].

#### Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

В целом, не существует значимых противопоказаний к назначению данной группы препаратов у курильщиков. Более того, например, один из иАПФ, эналаприл, оказался более эффективен в контроле АД у курильщиков, чем ББ пропранолол и атенолол. В то же время данной группе препаратов присущ типичный побочный эффект — сухой кашель, частота встречаемости которого варьирует в диапазоне от 10 до 20 % пациентов и прямо пропорциональна дозе препарата [31]. При этом при развитии ХОБЛ частота развития данного побочного действия препарата существенно повышается [32].

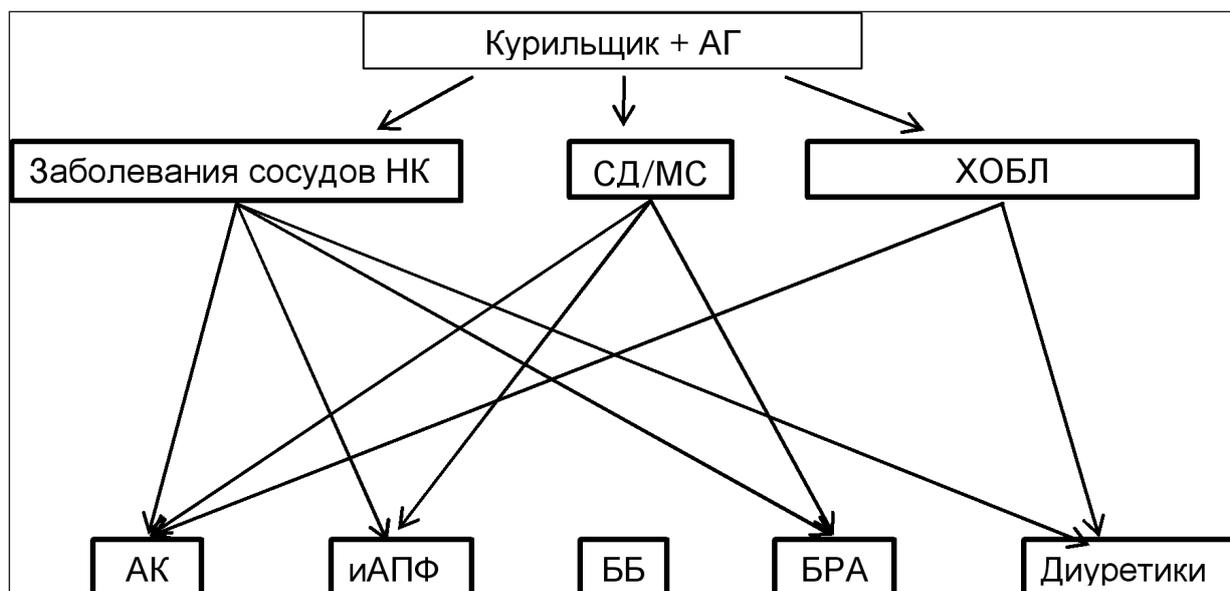
#### Блокаторы рецепторов к ангиотензину

Данная группа препаратов может безо всяких ограничений применяться в терапии АГ у курильщиков. Блокаторы рецепторов к ангиотензину обладают позитивным эффектом в отношении липидного и гликемического профилей, положительным влиянием на эндотелиальную функцию и т.п. Сухой кашель — побочное действие иАПФ — у данного класса препаратов отсутствует. К недостаткам БРА следует отнести ограниченное воздействие на симпатическую нервную систему и отсутствие пульсурежающего действия, что чрезвычайно важно у этой категории больных.

#### Антагонисты кальция

Данная группа лекарственных средств может быть препаратом выбора в лечении данной категории больных. Антагонисты кальция являются нейтральными или

Рисунок 3. Возможности использования антигипертензивных препаратов у больных с артериальной гипертензией, имеющих длительный стаж курения



**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; НК — нижние конечности; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АК — антагонисты кальция; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ — бета-блокаторы; БРА — блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Стрелками показаны возможные лекарственные средства.

позитивными в отношении гликемического и липидного профилей среди курильщиков, имеющих артериальную гипертензию. Кроме того, они успешно используются для лечения легочной гипертензии [33], которая нередко осложняет течение ХОБЛ.

Антагонисты кальция по своей структуре являются однородной группой. Как известно, среди АК существуют 3 подгруппы: дигидропиридины (нифедипин, фелодипин, лацидипин, амлодин), бензодиазепины (дилтиазем, дилтиазем СР) и, наконец, фенилалкиламины (верапамил, верапамил СР). Несмотря на имеющиеся общие эффекты, по некоторым параметрам они различаются достаточно существенно. В частности, в ряду АК нифедипин, дилтиазем и верапамил нарастает воздействие на сердце/сосуды сердца и синусовый узел, и, наоборот, уменьшается действие на периферические сосуды. Как в клинических, так и экспериментальных исследованиях были показаны некоторые особенности в действии различных антагонистов кальция на тонус симпатической системы. В частности, длительный прием дигидропиридиновых АК приводил к активации симпатической системы, антагонисты кальция III поколения (амлодипин) в этом отношении оказались нейтральными, а верапамил СР 240 мг (Изоптин) уменьшал её активность [34]. В рандомизированном клиническом двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil СР versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and during Exercise) было проведено сравнение клинической эффективности и влияния Изоптина СР 240 мг и амлодипина у больных с АГ на симпатическую активность [35]. Эффективность препаратов в отношении снижения АД была одинаковой, однако Изоптин СР, в отличие от амлодипина, эффективно снижал активность симпатической системы, что выражалось в повышении чувствительности барорецепторов и уменьшении концентрации сывороточного норадреналина. Понятия симпатической нервной системы и эндотелиальной дисфункции находятся во взаимосвязи. Изоптин СР в исследовании Bakris-Nephroprotection Study [36] оказал позитивное влияние (снижение на 42 %) на микроальбуминурию, одну из проявлений эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии.

Безопасность и эффективность пролонгированного верапамила была исследована также в рандомизированном многоцентровом исследовании EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), посвященном изучению безопасности использования длительнодействующего верапамила (Изоптина СР) у 13755 больных с артериальной гипертензией [37]. В исследовании были включены больные с впервые выявленной АГ. При этом достаточно быстро (в течение полугода) у большинства пациентов достигался оптимальный уровень АД, что свидетельствует о высокой эффективности препарата. При этом отмечались невысокий уровень побочных эффектов (4,3 %) и отказов от проведения терапии, а также положительная динамика показателей качества жизни.

В исследовании INVEST [38] проводилось сравнение

влияния верапамила длительного действия (Изоптина СР) на развитие конечных точек (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) у 22576 пожилых больных с ИБС и артериальной гипертензией при длительной терапии двумя препаратами, влияющими на тонус симпатической системы и ритм сердца — Изоптина СР и  $\beta$ -адреноблокатора атенолола. В исследование были включены пациенты в возрасте более 50 лет, страдающие АГ и ИБС. Одной рандомизированной группе больных назначался Изоптин СР в дозе 240 мг, а второй — атенолол 50 мг. В дальнейшем к Изоптину СР добавляли трандолаприл (Гоптен), а к другой группе — гидрохлортиазид 25 мг. В последующем осуществляли титрацию доз препаратов. В результате исследования было показано, что у больных, принимавших Изоптин СР, уменьшение смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий (нефатальных инфарктов миокарда и мозговых инсультов) произошло примерно с такой же частотой, как и в группе с бета-блокаторами. В то же время, антиангинальная эффективность (уменьшение случаев стенокардии) была выше в группе с антагонистом кальция, а частота развития побочных эффектов — достоверно выше (на 15 %) с атенололом. Кроме того, анализ полученных данных показал высокую частоту достижения целевого АД в группе с Изоптином СР: 65 % для систолического и 88,5 % для диастолического АД. Таким образом, это исследование показало, с одной стороны, одинаковое влияние исследованных препаратов на смертность, а с другой — лучшие метаболический и антиангинальный эффекты верапамила СР (Изоптина). Еще в одном исследовании VERDI (VERapamil versus Diuretic) при сравнении Изоптина СР и гидрохлортиазида первый препарат снижал уровень диастолического АД почти в 2 раза лучше, чем второй [39].

Что касается метаболических эффектов, то и здесь у данного АК также «полный порядок». В частности, в исследовании VHAS (Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Trial) на фоне лечения пролонгированным верапамилем в отличие от диуретика хлорталидона происходило значимое уменьшение размеров атеросклеротических бляшек, а также снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [40]. В другом исследовании — SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) был показан примерно одинаковый позитивный эффект классического иАПФ эналаприла и Изоптина СР на показатели липидного обмена у больных с АГ и даже превосходство АК во влиянии на индекс атерогенности проявляющееся в повышении липопротеидов высокой плотности [41].

Антагонисты кальция урежают сердечный ритм в меньшей степени (примерно в 2 раза), чем  $\beta$ -блокаторы. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм приблизительно на 6,9 уд/мин., а верапамил — на 7,2 уд/мин. по сравнению с уменьшением ЧСС на 15 уд/мин. при использовании атенолола, метопролола или ивабрадина [42]. Следует отметить, что при применении верапамила СР (Изоптина СР) не наблюдается рефлекторная тахикардия, которая встречается при использовании нифедипина, и очень редко встречается брадикардия, весьма характерная для высоких доз ББ [43], так как

верапамил СР обладает самолимитирующим эффектом, то есть при низкой ЧСС скорость урежения пульса снижается. Таким образом, Изоптин СР способен «мягко» и безопасно снижать ЧСС — один из признанных важных факторов риска.

Учитывая вышеуказанные положения, следует считать именно АК, в частности Изоптин СР, «идеальным препаратом» для курильщиков, имеющих артериальную гипертензию (рис. 4), что, однако, требует подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в отсутствие сухого кашля и БРА могут быть также препаратами выбора для данной категории больных.

Таблица 2.

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ПРЕПАРАТОВ  
У БОЛЬНЫХ КУРИЛЬЩИКОВ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ  
НА НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

Параметр	ДДП АК*	ББ	иАПФ	БРА	Диуретики
АД	→	→	→	→	→
Гликемический профиль	+	-	+	+	.
Липидный профиль	+	-	+	+	.
Сосуды НК	+	-	+	+	+/-
Функция дыхания	+/-	-	+/-	+/-	+/-
Тонус симпатической нервной системы	→	→	+/-	+/-	↑
ЧСС	→	→	+/-	+/-	+/-
Эндотелиальная функция	+	→	+	+	+/-
Альбуминурия	+	+/-	+	+	+/-

**Примечание:** АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; сосуды НК — сосуды нижних конечностей; (+) — позитивный; (-) — негативный, (+/-) — нейтральный или неоднозначный эффект; \*НДП АК — недигидропиридиновые антагонисты кальция (на примере доказательной базы Изоптина СР).

### Заключение

Как известно, курение является всемирно признанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Это касается как возникновения артериальной гипертензии, так и развития ее осложнений. Табакокурение приводит к целому ряду осложнений не только со стороны сердечно-сосудистой системы, но и других органов и систем организма. В частности, одним из самых распространенных осложнений длительного курения является развитие хронической обструктивной болезни легких.

В связи с высокой распространенностью курения и артериальной гипертензии существует необходимость учёта особенностей лечения больных данной категории. Курение активирует некоторые патологические процессы в организме, в частности, происходит активация симпатической нервной системы, что приводит к увеличению выброса катехоламинов, увеличению ЧСС и АД в дневной время и нестабильности диастолического АД в ночное.

В терапии хронически курящих пациентов с артериальной гипертензией, безусловно, на первом месте должно быть прекращение курения, что снижает риск развития артериальной гипертензии и её осложнений, возможно, даже в большей степени, чем само антигипертензивное лечение [44]. Кроме того, курение из всех известных факторов риска является наиболее модифицируемым, и различные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у курильщиков являются во многом обратимыми.

**Рисунок 4. Эффекты антагонистов кальция (верапамил СР) на факторы, осложняющие артериальную гипертензию у курящих пациентов**



**Примечание:** АК — антагонисты кальция; ЧСС — частота сердечных сокращений. Плюсом показано позитивное действие, +/- — нейтральное действие.

В связи с особенностями течения АГ у курильщиков существует необходимость коррекции антигипертензивной терапии у данного контингента лиц. Нами произведен анализ возможной тактики антигипертензивной терапии у хронических курильщиков, у которых имеются осложнения курения, такие как развитие ХОБЛ. Среди 5 основных классов антигипертензивных средств наименее показанными оказались ББ; диуретики и иАПФ представляются препаратами резерва, а наиболее подходящими с точки зрения профиля осложнений и наличия противопоказаний являются БРА и АК. Сама по себе группа АК является неоднородной, и среди нее можно выделить препарат Изоптин СР (Верапамил СР), как обладающий наилучшим для курильщиков профилем эффективности и безопасности: эффективное снижение АД, мягкое снижение ЧСС, снижение тонуса СНС, позитивное действие в отношении липидного и гликемического профилей,

позитивное воздействие на функцию эндотелия, однократный прием и т.п. Кроме того, при необходимости комбинированной терапии возможно сочетание АК с иАПФ (при отсутствии сухого кашля), например, в виде фиксированной комбинации Изоптин СР+трандолаприл («ТАРКА») или в нефиксированной комбинации с блокаторами рецепторов к ангиотензину.

#### Литература

- Lee W.E. The action of tobacco smoke, with special reference to arterial pressure and degeneration // *Q. J. Exp. Physiol.* — 1908. — Vol. 1. — P. 335–358.
- Небиеридзе Д.В., Папова Ф.А., Сафарян А.С. и соавт. Особенности лечения курящих пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum.* — 2008. — Т. 10, № 11. — С. 45–59.
- Kannel W.B., Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies // *J. Hypertens.* — 1990. — № 8 (Suppl. 8). — P. 3–8.
- Marcuad J., Fernandez F., Barrillon A. et al. Diffuse or segmental oxidant narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated on angiography // *Am. J. Cardiol.* — 1984. — Vol. 53. — P. 354–355.
- Nilsson P.M., Cederholm J., Eeg-Olofsson K. et al. Smoking as an independent risk factor for myocardial infarction or stroke in type 2 diabetes: a report from the Swedish National Diabetes Register // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2009. — Vol. 16, № 4. — P. 506–512.
- Criqui M.H., Browner D., Fronck A. et al. Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel disease. An analysis of risk factors // *Am. J. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 129. — P. 1110–1119.
- Kannel W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular diseases: insights from the Framingham study // *Am. Heart J.* — 1987. — Vol. 113. — P. 1006–1010.
- Groppelli A., Giorgi D.M., Omboni S. et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smokers // *J. Hypertens.* — 1992. — Vol. 10. — P. 494–499.
- Kannel W.B., McGee D.L., Castelli W.P. Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham study // *J. Cardiac Rehabil.* — 1984. — Vol. 4. — P. 267–277.
- Grassi G., Seravalle G., Calhoun D. et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 248–253.
- Tachmes L., Fernandez R.J., Sackner M.A. Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content // *Chest.* — 1978. — Vol. 74. — P. 243–246.
- Groppelli A., Omboni S., Parati G., Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha- inhibition // *J. Hypertens.* — 1990. — Vol. 8 (Suppl. 5). — P. S35–S40.
- Karvonen M., Keys A., Orma E. et al. Cigarette smoking, serum-cholesterol, blood-pressure, and body fatness. Observations in Finland // *Lancet.* — 1959. — Vol. i. — P. 492–494.
- Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. On behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: Does a J-shaped curve exist in smokers? // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 797–804.
- Gilman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension The Framingham study // *Am. Heart J.* — 1993. — Vol. 125. — P. 1148–1154.
- Gillum R., Makus D., Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 172–177.
- Perski A., Hamsten A., Lindvall K., Theorel T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients // *Am. Heart J.* — 1988. — Vol. 116. — P. 1369–1373.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // *Кардиология.* — 2005. — Т. 10. — С. 45–50.
- CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 9–13.
- Attval S., Fowelin J., Lager I. et al. Smoking induces insulin resistance – a potential link with insulin resistance syndrome // *J. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 223. — P. 327–332.
- Wannamethee S.G., Shaper A.G., Perry I.J. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1590–1595.
- Ijzerman R.G., Serne E.H., Weissenbruch M.M. et al. Cigarette smoking is associated with acute impairment of microvascular function in humans // *Clin. Science.* — 2003. — Vol. 104. — P. 247–252.
- Baggio B., Budakovic A., Dalla Vestra M. et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2730–2736.
- Dallongeville J., Marecaux N., Fruchart J.C., Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: A meta-analysis // *J. Nutr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 1450–1457.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *BMJ.* — 1985. — Vol. 291. — P. 97–104.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results // *BMJ.* — 1992. — Vol. 304. — P. 405–412.
- Laustiola K.E., Kotamfiki M., Lassila R. et al. Cigarette smoking alters sympathoadrenal regulation by decreasing the density of  $\beta_2$ -adrenoceptors. A study of monitored smoking cessation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 17. — P. 923–928.
- Boehler F.R., Vesanen K., Watters J.T., Bolli P. Impact of smoking on heart attacks, strokes, blood pressure control, drug dose and quality of life aspects in the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension // *Am. Heart J.* — 1998. — Vol. 115. — P. 282–287.
- Journath G., Nilsson P.M., Peterson U. et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment – A national study in Sweden // *Blood Pressure.* — 2005. — Vol. 14, № 3. — P. 144–150.
- Taylor E., Hu F., Curhan G.C. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Cardiovascular and Metabolic Risk // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, № 5. — P. 1065–1070.
- Kubota K., Kubota N., Pearce G. ACE inhibitor-induced cough, an adverse drug reaction unrecognized for several years: studies in prescription-event monitoring // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 49. — P. 431–437.
- Fuller R.W., Choudry N.B. Increased cough reflex associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor cough // *BMJ.* — 1987. — Vol. 295. — P. 1025–1026.
- Rosenkranz S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment // *Clin. Res. Cardiol.* — 2007. — Vol. 96. — P. 1–15.
- Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // *JAMA.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1903–1907.
- Lefrandt J.D., van Roon A.M., van Gessel R. et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension // *J. Hypertension.* — 1999. — Vol. 17 (Suppl. 3). — P. 34.
- Bakris et al. *Kidney international.* — 1998. — Vol. 54. — P. 1283–1289.
- Novo S., Alaimo G., Abrignani M.G. et al. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness // *J. Cardiovasc. Pharm.* — 1989. — Vol. 13 (Suppl. 4). — P. S38–S41.
- Pepine C.J., Handberg E., Cooper-De-Hoff R. et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290, № 21. — P. 2805–2816.
- Safar M., Benetos A., Juvin P. et al. Multicenter trial of the antihypertensive efficacy and safety of Verapamil CP // *Act. Med. Int. — I'Hypertension.* — 1990. — Vol. 2. — P. 3–7.
- Agabiti R.E., Dal Plau C., Leonetti G. et al. The Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1337–1344.
- Libretti A., Catalano M. On behalf of the SLIP study group. Lipid

profile during antihypertensive treatment during antihypertensive treatment – the SLIP study // *Drugs*. — 1993. — Vol. 46 (Suppl. 2). — P. 16–23.

42. Boden W.E., Vray M., Eschwege E. et al. Heart rate-lowering and  $\beta$ -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem // *Clin. Cardiol.* — 2001. — Vol. 24, № 1. — P. 73–79.

43. Bangalore S., Wetterslev J., Pranesh S. et al. Perioperative  $\beta$  blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis // *Lancet*. — 2008. — Vol. 6, № 9654. — P. 1930–1932.

44. Gratziou C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation // *Cur. Med. Res. Opin.* — 2009. — Vol. 25, № 2. — P. 535–545.