

Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов

Д.В. Небиеридзе, Ф.А. Папова, Н.С. Иванишина, А.С. Сафарян, Н.Л. Винницкая, А. Мелия*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия; *Кардиологическая клиника «Гули». Тбилиси, Грузия

Arterial hypertension therapy effectiveness in smokers

D.V. Nebieridze, F.A. Papova, N.S. Ivanishina, A.S. Safaryan, N.L. Vinnitskaya, A. Meliya*

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; *Cardiology Clinic «Guly». Tbilisi, Georgia

В обзоре дана краткая характеристика исследований, посвященных изучению эффективности кардиологических препаратов у курящих пациентов. Высказана точка зрения, что различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на курящих пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Есть мнение, что у курящих больных АГ преимущество имеют препараты, которые улучшают эндотелиальную функцию. Необходима серьезная доказательная база о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у курящих.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, курение, дисфункция эндотелия.

The review briefly describes the studies on cardiac agents' effectiveness in smoking patients. Various antihypertensive classes might have different effects in smoking individuals with arterial hypertension (AH). In such patients, medications improving endothelial function might be more effective. At the same time, more evidence is needed to compare various antihypertensive classes' effectiveness in smokers.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, smoking, endothelial dysfunction.

Ввиду широкой распространенности и высоко-го риска развития хронических неинфекционных заболеваний и в первую очередь сердечно-сосудистых (ССЗ), курение как фактор риска (ФР) безусловно, представляет не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. По данным исследования представительной выборки населения Российской Федерации в возрасте ≥ 30 лет распространенность курения среди мужчин составляет 63,1%, среди женщин — 10%. По результатам когортных исследований, выполненных в разные годы в ГНИЦ ПМ с участием 11132 мужчин и 5744 женщин со средним сроком наблюдения 18 лет, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсультов у курящих мужчин увеличивается в 2,4 и 1,7 раза, соответственно, а у женщин в 2,1 и 1,4 раза [1]. Прекращение курения сопровождается выраженным снижением риска развития ССЗ [2,3]. Многие пациенты даже при наличии заболеваний, в

т.ч. ССЗ, продолжают курить. По результатам анализа крупных, международных исследований было показано, что смертность среди курящих больных артериальной гипертензией (АГ) в 2 раза выше, чем у некурящих пациентов [4]. У курящих пациентов с ИБС приступы стенокардии регистрируются в 3 раза чаще по сравнению с некурящими, а их продолжительность в 12 раз больше [5].

Было установлено, что курение оказывает существенное влияние на эффективность и безопасность многих лекарственных препаратов, в т.ч. кардиологических. Таким образом, возникает проблема эффективности назначаемых препаратов у курильщиков.

Анализ крупномасштабных исследований свидетельствует о снижении антигипертензивной эффективности у пациентов с АГ. Применение β -адреноблокаторов (БАБ) позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в

то время как у курящих такой эффект отсутствовал [4]. По результатам исследования с применением суточного мониторирования артериального давления у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы высказали предположение, что такие результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных АГ [6]. Анализ национальной выборки леченых пациентов с АГ в Швеции, в которую были включены 4424 больных, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Количество неадекватно леченых лиц составляет в отношении ДАД (≥ 90 мм рт.ст.) у курильщиков 32,7%, у некурящих — 25% ($p < 0,01$); соответствующие цифры САД (≥ 140 мм рт.ст.) — 72,8% и 68,9% ($p < 0,01$) [7]. В российском, многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертонии) в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [8]. Аналогично снижается эффективность антиангинальных препаратов у курящих пациентов. В двойном слепом исследовании было установлено уменьшение антиангинального эффекта как антагониста кальция нифедипина, так и БАБ пропранолола и атенолола [9]. В исследовании, проведенном в отделе профилактической фармакологии ГНИЦ ПМ, было отмечено, что курящим пациентам с хронической ИБС в 2 раза чаще требуется назначение удвоенных доз бисопролола и пропранолола. Выявлена сниженная антиангинальная эффективность обоих БАБ у курящих пациентов, особенно неселективного пропранолола [10].

Среди множества причин, уменьшающихся эффективности сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основные: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Активация симпатического отдела ВНС в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина, поддерживает у курящих повышенные уровни АД и частоты сердечных сокращений. Что касается ЭД, то курение является одним из мощных факторов ее развития [11,12]. Известно, что ЭД, в основе которой лежит дефицит синтеза оксида азота, является причиной вазоспазма, запуска процессов атерогенеза и атеротромбоза [13–15]. ЭД наряду с симпатотонией приводят к выраженному периферическому вазоспазму, что в свою очередь снижает кровоток на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей, которая, как известно, является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что антигипертензивные препараты, обладающие симпатолитическим эффектом и

корректирующие ЭД, должны иметь преимущество у курящих пациентов с АГ. К таким классам препаратов, прежде всего, относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Во многих исследованиях была показана эффективность ИАПФ в плане улучшения функции эндотелия (ФЭ) [16,17]. Целесообразно остановиться на двух исследованиях, в которых был использован ИАПФ лизиноприл, выполненных на высоком методическом уровне с позиции оценки ФЭ. В обоих исследованиях оценку ФЭ проводили с помощью интраартериального введения ацетилхолина в сосуды предплечья. Хотя по известным причинам этот инвазивный метод в настоящее время редко применяется в исследованиях, он дает наиболее объективную оценку состояния ФЭ.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании 40 пациентов с АГ и дислипидемией, но без других ФР, в течение 6 месяцев получали либо лизиноприл (20 мг/сут.), либо плацебо. На фоне лечения лизиноприлом произошло достоверное увеличение кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, что свидетельствует об улучшении ФЭ [18]. В другом, аналогичном по дизайну, исследовании 23 курящих пациента с АГ: средний возраст 38 ± 12 лет, стаж курения — 21 год, среднее число выкуриваемых сигарет — 19, не имевших других ФР, в течение 8 недель попеременно получали 20 мг/сут. лизиноприла и плацебо. На фоне лечения лизиноприлом произошло достоверное увеличение кровотока предплечья в ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, что свидетельствует об улучшении ФЭ [19]. Существуют единичные исследования, подтверждающие эффективность ИАПФ у курящих пациентов с АГ. В рандомизированном, перекрестном исследовании изучали антигипертензивную эффективность эналаприла и атенолола у курящих мужчин с АГ. Было установлено, что ИАПФ эналаприл у курящих был более эффективен, чем БАБ атенолол [20].

Учитывая выраженное влияние лизиноприла на ФЭ, была выдвинута гипотеза об эффективности препарата у курящих пациентов с АГ, и спланирована работа. В рандомизированное исследование были включены 30 курящих мужчин 35–64 лет, пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ с высоким риском ССЗ. Пациенты в течение 12 недель попеременно получали фиксированную комбинацию Ирузид (20 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида) и 50 мг атенолола + 12,5 мг гидрохлортиазида. Ирузид обеспечивал более выраженное снижение АД у курящих, чем комбинация атенолола и гидрохлортиазида. Снижение САД после лечения первой комбинацией составило в среднем 16,6 мм рт.ст., а на фоне лечения комбинацией атенолола и гидрохлортиазида — 11,9 мм рт.ст. ($p < 0,005$); ДАД — 10,3 мм рт.ст. и 6,6 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,005$). Эти различия

сопровождались различным влиянием двух стратегий лечения на ФЭ, которую оценивали на основании манжеточной пробы изучения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения [21]. Терапия Ирузидом способствовала выраженному улучшению ФЭ: отмечалось достоверное увеличение ЭЗВД — $7,9\% \pm 3,0\%$ до лечения и $15,5\% \pm 2,2\%$ после него ($p < 0,05$). На фоне терапии комбинацией атенолола и гидрохлортиазида изменение ЭЗВД было статистически незначимо — $8,2\% \pm 3,4\%$ и $9,6\% \pm 3,6\%$ ($p > 0,05$).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом наряду с множеством ниш для применения у пациентов как неосложненной АГ, так и осложненной АГ, можно эффективно применять у курящих больных АГ. Вероятно, эффектив-

ность препарата у курящих связана с улучшением ФЭ. Однако назначение ее в качестве антигипертензивного препарата у курящих больных ни в коей мере не заменяет отказа пациента от курения.

Таким образом, анализ результатов, представленных исследований свидетельствует о неблагоприятном влиянии курения на эффективность ряда кардиологических препаратов и, прежде всего, антигипертензивных средств. По всей видимости, не все антигипертензивные препараты одинаково эффективны у курящих пациентов с АГ. Есть основание предполагать, что некоторые классы антигипертензивных лекарств и, прежде всего, ИАПФ более эффективны, чем другие у курящих пациентов, в основном за счет улучшения ФЭ. Вместе с тем, необходимо получить серьезную доказательную базу о сравнительной эффективности различных классов антигипертензивных препаратов у курящих.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Р.Г.Оганов. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск тер профил 2005; 1: 4-9.
2. Hughes JR. Four beliefs that may impede progress in the treatment of smoking. Tob Control 1999; 8: 323-6.
3. Rosenberg L, Kaufman DW, Heirlich SP, et al. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med 1985; 313: 1511-4.
4. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron 1987; 47(Suppl 1): 99-103.
5. Barry J, Mead K, Nabel EG. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA 1989; 261(3): 398-402.
6. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation 1994; 90(1): 248-53.
7. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press 2005; 14(3): 144-50.
8. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А.Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 23-6.
9. Fox KM. Smoking, catecholamines and the ischemic myocardium. Postgrad Med 1988; 29(spec. no): 148-51.
10. Лукина Ю.В. Лекарственные препараты и курение. РФК 2005; 1: 31-6.
11. Zeiher AM, Schachinger V, Minnenf. Long-term cigarette smoking impairs endothelium independent coronary arterial vasodilator function. Circulation 1995; 92: 1094-100.
12. Heitzer T, Via Herttuala S, Luoma L, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. Circulation 1996; 93: 1346-53.
13. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 995-1001.
14. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? Free Radic Res Commun 1993; 19: 59-66.
15. Lyons D. Impairment and restoration of nitric oxide — dependent vasodilatation in cardiovascular disease. Int J Cardiol 1997; 62(Suppl 2): S101- 9.
16. Mancini G, Henry G, Mancaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary disease. The TREND (Trial on reversing Endothelial Dysfunction) study. Circulation 1996; 94: 258-65.
17. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative Study of ACE-inhibition, Angiotensin II Antagonism and Calcium Channel Blockade on Flow-mediated Vasodilation in Patients with coronary Disease (BANFF Study). JACC 2000; 35(1): 60-6.
18. Lee AF, Dick JB, Bonnar CE, et al. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. Clin Sci (Lond) 1999; 96(5): 441-8.
19. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. Clin Sci (Lond) 2001; 101(1): 53-8.
20. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KA. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44(1): 13-7.
21. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non — invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.

Поступила 13/12-2006
Принята к печати 26/12-2006