

# Курение и лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты

Леонова М. В., Манешина О. А., ГОУ ВПО «МГМСУ Росздрава», Москва

## Резюме

Распространенность курения в Российской Федерации чрезвычайно высока. Известно, что сочетание курения с другими ФР (АГ, гиперхолестеринемия, СД, низкая физическая активность и др.) дополнительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Курение может оказывать негативное влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов, используемых для лечения ССЗ. Проблемой также является безопасность и взаимодействия никотин-замещающей терапии при прекращении курения пациентами, страдающими ССЗ.

## Summary

Prevalence of smoking in the Russian Federation is extremely high. It is known that combination of smoking with other RF (AH, hypercholesterolemia, DM, low physical activity, etc.) additionally increases risk for development of cardiovascular diseases (CVD). Smoking may also adversely influence the efficacy of medicines used for the treatment of CVD. A problem is also safety along with interactions of nicotine replacement therapy during smoking cessation in patients with CVD.

Известно, что уже сегодня курение является причиной смерти каждого десятого жителя планеты, и, по оценкам специалистов, к 2030 г. смертность от курения достигнет 10 миллионов в год [1]. Более 25 болезней обусловлено курением табака; около половины курящих умирают из-за курения [2]. Влияние курения на увеличение риска заболеваний представлено в таблице 1.

Очевидно, что курильщики более всего подвержены развитию хронических и онкологических заболеваний дыхательных путей. Однако кажущаяся меньшая значимость курения у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов на самом деле мнима.

Профилактические меры, направленные на основные ФР ССЗ, в частности, курение, наряду с адекватным медикаментозным лечением позволяют уменьшить или даже предотвратить прогрессирование заболеваний [2, 3].

Распространенность курения в Российской Федерации чрезвычайно высока: среди взрослого населения России курит более 60 % мужчин и около 10 % женщин [4, 5].

Известно, что сочетание курения с другими ФР (АГ, гиперхолестеринемия, СД, низкая физическая активность и др.) дополнительно увеличивает риск развития ССЗ [6].

Доказано, что курение способствует развитию и прогрессированию атеросклероза коронарных артерий и провоцирует острые коронарные события [7–9]. У курильщиков достоверно чаще встречаются все формы ИБС, причем риск смерти от ИБС увеличивается по мере возрастания интенсивности курения [7, 10–12]. Курение увеличивает риск инсульта [7, 13], окклюзионного поражения ветвей аорты и периферических артерий [7].

Широкая распространенность ССЗ в общей популяции земного шара свидетельствует о том, что около 40 % населения планеты вынуждены принимать лекарственные препараты для лечения ССЗ. Но, как показывают эпидемиологические исследования, наличие ССЗ не приводит к отказу от пагубной вредной привычки курения: более половины мужчин и около 5 % женщин, страдающих ИБС, все равно продолжают курить [14]. Подсчитано, что причиной 13 % всех случаев сердечно-сосудистой смертности является курение [15].

Влияет ли курение на эффективность и безопасность лекарственных средств и о чем должен помнить практикующий врач, назначая сердечно-сосудистые препараты курящим пациентам?

Таблица 1. Влияние курения на риск развития заболеваний [2]

Заболевание	Увеличение риска возникновения заболевания
Рак легких	в 17 раз
Рак полости рта	в 18 раз
Рак гортани	в 11 раз
Хронические обструктивные заболевания легких	в 8 раз
Рак мочевого пузыря	в 2 раза
ИМ	в 2 раза
Инсульт	в 2 раза

Например, известно, что у курящих женщин, принимающих оральные контрацептивы, риск инсульта и особенно субарахноидальных кровоизлияний в 20 раз выше, чем у некурящих [16].

Табачный дым способен изменять метаболизм ряда лекарственных препаратов за счет активизирующего влияния на печеночные ферменты системы цитохрома, уменьшать абсорбцию, снижать эффективность ряда мочегонных и антиангинальных препаратов.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно сказать, что курение является важным ФР ССЗ, и отказ от этой пагубной привычки улучшает прогноз жизни пациента. Было показано, что прекращение курения сопровождается существенным и достаточно быстрым снижением риска ССЗ [7].

Курение может оказывать негативное влияние на эффективность и безопасность лекарственных препаратов, используемых для лечения ССЗ, как на этапе фармакокинетического, так и на этапе фармакодинамического взаимодействия.

Проблемой также является безопасность и взаимодействия никотин-замещающей терапии при прекращении курения пациентами, страдающими ССЗ.

Мы попробуем ответить на вопрос: что же происходит в организме человека при курении и каким образом осуществляются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия курения и лекарственных препаратов?

## Компоненты табачного дыма

Известно, что листья табака содержат от 70 до 300 химических веществ. Под действием высокой температуры за счет возгонки летучих и нелетучих веществ листьев табака образуются компоненты табачного дыма [17]. Табачный дым представляет собой гетерогенный аэрозоль с размером частиц 0,2–0,5 мкм, в состав которого входит более 4000 различных компонентов, а не только никотин. К ним относятся фармакологически активные вещества, а также вещества, обладающие антигенными, цитотоксическими, мутагенными и канцерогенными свойствами. Наиболее опасным канцерогеном признан диметилнитрозамин, поражающий легкие и печень [17, 18].

Все компоненты табачного дыма в зависимости от физико-химических свойств могут быть разделены на три основные группы:

- сильнодействующие и физиологически активные вещества (никотин, анабазин, синильная кислота и др.);
- газовые компоненты (оксиды углерода, цианистый водород, ацетон, аммоний, изопрен, сероводород, синильная кислота и др.);
- твердые составляющие (фенол, калий, натрий, цинк, сурьма, мышьяк и др.).

Кроме того, в твердую фазу входит табачный деготь – смола, включающая канцерогенные нитрозамины, ароматические амины, пирен, бензпирен, антрацен, различные металлы и радиоактивные соединения [17, 18].

Считается, что основные эффекты табачного дыма на организм человека и эффективность лекарственных препаратов связаны с никотином и монооксидом углерода. Вдыхаемый

никотин связывается с Н-холинергическими рецепторами и вызывает стимулирующий эффект, приводит к высвобождению многочисленных транмиттеров, вызывает физическую зависимость, проявлениями которой являются никотиновая ломка, психотропный эффект, развитие толерантности.

Однако существует и противоположное мнение, рядом авторов высказывается предположение о том, что никотин и монооксид углерода являются наименее токсичными компонентами курения, а основное патогенное, повреждающее действие оказывают свободные радикалы сигаретного дыма [19]. В частности, в одной из недавно опубликованных работ Hanna ST, было показано, что экстракт табачного дыма способствует вазоконстрикции коронарных артерий, что, по мнению автора, связано с деградацией нитрита азота NO под действием супероксид-анионов. Лечение курильщиков антиоксидантом витамином С улучшает нарушенную эндотелий-зависимую реактивность крупных периферических артерий. Таким образом, длительное курение приводит к нарушению эндотелий-зависимой реактивности за счет продукции свободных радикалов. Очевидно, что для более точного ответа на вопрос об эффектах различных компонентов табачного дыма необходимы дальнейшие исследования [20].

### Патологические эффекты курения на сердечно-сосудистую систему

Выделяют три основных патогенетических звена, через которые опосредуются эффекты курения на сердечно-сосудистую систему (ССС), что в дальнейшем может приводить к развитию ССЗ.

Во-первых, установлено, что курение усугубляет течение атеросклероза и способствует его прогрессированию, как на этапе атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, так и в процессе накопления ХС в артериях и артериолах, что в итоге ухудшает эластичность артерий и делает их более предрасположенными к изъязвлению. Механизм, за счет которого курение усугубляет течение атеросклероза, до сих пор остается до конца не ясен, но предполагается, что основные эффекты все же опосредуются через никотин и монооксид углерода.

Во-вторых, под влиянием компонентов курения происходит активация симпатической нервной системы. Это приводит к высвобождению катехоламинов, стимулирует высвобождение вазопрессина и в итоге манифестирует повышением АД и увеличением ЧСС. Следствием повышенных АД и ЧСС является увеличение потребности миокарда в кислороде, что клинически может приводить к ишемии миокарда и развитию стенокардии напряжения и миокардиальной дисфункции. Кроме того, известно, что курение вызывает ослабление барорефлекса за счет усиления ригидности артерий и снижает ответное противодействие в ответ на чрезмерную симпатическую активацию.

В-третьих, курение увеличивает агрегацию тромбоцитов и способствует ускорению тромбообразования.

Таким образом, курение ассоциируется с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных сосудов [21], с повышением АД, ЧСС и усилением тромбообразования. Эти факторы, вероятно, являются патофизиологическими механизмами, приводящими к увеличению риска коронарных событий у курящих пациентов [22].

По данным R.De Cesaris с соавт., по данным суточного мониторинга АД (СМАД) у курящих отмечается повышение АД, его вариабельности и ЧСС в сравнении с некурящими добровольцами, что, по мнению авторов, может быть причиной повышения кардиоваскулярного риска у курящих больных [23]. В исследовании пациентов с ИБС у курящих больных приступы стенокардии регистрировались в три раза чаще и продолжительность их была в 12 раз дольше, чем у некурящих пациентов. По результатам одного из исследований, при проведении СМАД у больных с АГ было выявлено, что уровни систолического, ДАД и ЧСС статистически значимо выше у курящих, чем у некурящих больных [24].

В работе французских авторов было продемонстрировано, что однократное назначение неселективного  $\beta$ -адреноблокатора (БАБ) с или без симпатомиметической активности не предотвращает гемодинамических изменений, индуцируемых курением. Согласно дизайну двойного слепого перекрестного рандомизированного исследования шести здоровым некурящим добровольцам назначался пропранолол (80 мг), пиндолол (15 мг) и плацебо после выкуривания 2 сигарет в течение 10 мин промежуток; АД и ЧСС регистрировались через 20 мин после

курения. Показатели АД, ЧСС, периферического сосудистого сопротивления, пульсовой волны (последние по данным неинвазивной доплерографии) достоверно не различались после приема пропранолола, пиндолола и плацебо [25].

### Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия курения и лекарственных препаратов

В настоящее время доказано, что курение оказывает клинически значимое влияние на эффективность и безопасность ряда лекарственных препаратов.

Влияние курения на эффективность и безопасность лекарственных препаратов осуществляется:

- на фармакокинетическом уровне за счет влияния на всасывание препаратов, их связь с белками, метаболизм и элиминацию;
- на фармакодинамическом уровне за счет воздействия отдельных компонентов табачного дыма, и прежде всего никотина, на физиологические процессы организма, с одной стороны, и за счет изменения реактивности органов-мишеней у курящих – с другой.

Известно, что никотин может как потенцировать эффект лекарственных препаратов, так и оказывать антагонистическое воздействие на их эффективность, приводить к развитию побочных эффектов.

Более 30 лекарственных препаратов анализировались на предмет клинически значимых лекарственных взаимодействий при применении их у курящих пациентов. Наиболее клинически значимые взаимодействия представлены в таблице 2.

### Фармакокинетические взаимодействия курения и лекарственных средств

#### Всасывание и связывание с белками

Известно, что никотин, один из основных компонентов табачного дыма, нарушает абсорбцию препаратов и влияет на связь лекарственных средств с белками крови. Было показано, что эти эффекты имеют клиническое значение у пациентов с СД, которые получают терапию препаратами инсулина. Связан этот эффект с развитием генерализованной вазоконстрикции сосудов кожи в ответ на воздействие никотина. При подкожном введении инсулина снижается скорость абсорбции препарата [26]. Считается, что потребность в инсулине у курильщиков, страдающих СД, выше на 15–20%, а при длительном анамнезе и высокой интенсивности курения этот показатель доходит до 30% [27].

Это позволяет предположить, что у курящих пациентов может снижаться и всасывание гепарина при подкожном его введении. Однако это вряд ли имеет клиническое значение в практической медицине, так как такие данные не описаны. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях было показано повышение клиренса гепарина а у курящих пациентов. Этот эффект объясняется увеличением скорости связывания гепарина с антитромбином III на фоне и так усиленного тромбообразования, которое характерно для курильщиков [28].

Имеются экспериментальные данные об ингибирующем действии сигаретного дыма на абсорбцию дилтиазема [17].

Клинически значимым оказалось влияние курения на эффективность лидокаина за счет изменения параметров связывания препарата с белками плазмы крови. Известно, что лидокаин относится к препаратам с узким терапевтическим индексом и характеризуется высокой и очень вариабельной степенью связи с белками плазмы (40–80%), прежде всего с альбуминами, но также с патологическим  $a_1$ -кислым гликопротеином; но фармакологической активностью обладает только несвязанная фракция препарата, уровень которой также зависит от скорости метаболизма в печени. Даже небольшое изменение концентрации патологических белков будет уменьшать его фармакологическую активность. У курильщиков содержание свободной фракции лидокаина в сыворотке крови значительно ниже, чем у некурящих больных, что связано с увеличением на 19% связывания препарата с  $a_1$ -кислым гликопротеином [27].

#### Метаболизм в печени

Индукция печеночных ферментов системы цитохрома P450 под действием курения приводит к усилению метаболизма препаратов, которые в процессе фармакокинетических превра-

**Таблица 2. Взаимодействие лекарственных средств с никотином (по Ю.Б. Белоусову, К.Г. Гуревичу, 2006)**

Препарат	Результат взаимодействия
Имипрамин Кломипрамин Флувоксамин Тразодон Дезипрамин Тримипрамин Мексилетин	Увеличение скорости печеночного метаболизма препаратов, снижение их концентрации в плазме крови и уменьшение терапевтического эффекта
Амитриптилин Нортриптилин	У ряда курильщиков – снижение концентрации препаратов в плазме крови
Тиотиксен Флуфеназид Галоперидол Оланзепин Алпразолам Лоразепам Оксазепам Диазепам	Повышение клиренса препаратов, снижение их терапевтической эффективности
Хлорпромазин Бензодиазепины	Снижение концентрации препаратов в плазме крови без значимого клинического эффекта
Теofilлин Кофеин Метопролол Нитраты Пропранолол Эстрадиол	Снижение концентрации препаратов в плазме крови, уменьшение их терапевтической эффективности
Гепарин	Увеличение скорости метаболизма гепарина, снижение его антикоагулянтных эффектов
БАБ	Уменьшение эффективности влияния БАБ на сердечный ритм и тонус бронхов

щений подвергаются биотрансформации в печени. Очевидно, что наиболее важное клиническое значение эффект курения будет иметь на метаболизм тех лекарственных средств, которые характеризуются высоким печеночным клиренсом и узким терапевтическим индексом. Было показано, что курение усиливает метаболизм имипрамина, мепробамата, эстрогенов, пентазоцина, фенилбутазона, теofilлина и варфарина [26].

Никотин и полициклические ароматические гидрокарбонаты, содержащиеся в табачном дыме, индуцируют ферменты цитохрома P450: CYP1A1, CYP1A2. Генетический полиморфизм активности CYP1A1 хорошо изучен и установлено наиболее выраженное повышение активности этого фермента на фоне курения у пациентов с раком легкого.

CYP1A2 и CYP2E1 являются ферментами, ответственными не только за метаболизм ряда лекарственных препаратов, но и активацию некоторых прокарциногенов. В лабораторных исследованиях было показано, что курение способно достоверно повышать активность этих ферментов и этот процесс характеризовался выраженной межиндивидуальной вариативностью [28].

При изучении плазменных концентраций антагониста кальция нифедипина и его метаболитов у курящих и некурящих пациентов при назначении 10 мг препарата не было выявлено достоверных различий между группами, на основании чего был сделан вывод об отсутствии клинически значимого влияния курения на метаболизм нифедипина [29].

Считается, что индукция ферментов печени под действием компонентов табачного дыма, имеет клиническое значение в отношении следующих лекарственных препаратов: теofilлин, кофеин, имипрамин, галоперидол, пентазицин, пропранолол, флекаинид, мексилетин, эстрадиол [28].

Хорошо известно, что теofilлин подвергается более быстрому метаболизму (печеночному клиренсу) у курящих пациентов и использование обычных доз не приводит к ожидаемому бронходилатирующему эффекту [27].

В экспериментальном исследовании, проведенном на крысах, было показано, что концентрация введенного пропранолола снижается из-за активации ферментов печени под действием сигаретного дыма [30]. Дальнейшее изучение влияния курения на фармакокинетику пропранолола показало, что ароматические гидрокарбонаты табачного дыма индуцируют метаболизм пропранолола как за счет усиления его окисления на 22 %, так и за счет активации глюкуронизации на 55 %, а нафтоксилактоникой кислота, один из метаболитов пропранолола, инду-

цирует транспорт пропранолола в почках, повышая почечный клиренс на 30 %. Результатом этих реакций является снижение концентрации пропранолола в плазме и снижение его клинической эффективности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [17, 31].

Индуцирующий эффект курения на метаболизм лекарств не может конкурировать с препаратами-индукторами метаболизма. Поэтому курение не может оказывать дополнительный эффект при сочетанном назначении препаратов-индукторов курильщикам, так как под действием препаратов-индукторов печеночные ферменты цитохрома P450 уже и так находятся в состоянии максимальной активации.

#### Почечная экскреция

Установлено, что никотин снижает диурез. Соответственно, при назначении лекарственных препаратов, выводящихся через почки, можно ожидать замедления скорости их элиминации. Однако в клинических исследованиях подтверждения этого предположения в настоящее время не получено.

#### Фармакодинамические взаимодействия курения и лекарственных средств

Различные компоненты табачного дыма, и прежде всего никотин, оказывают свои собственные фармакологические эффекты, которые могут как потенцировать действие ряда лекарственных препаратов, так и оказывать антагонистичное воздействие, изменяя эффективность назначенной пациенту медикаментозной терапии. Вторым важным механизмом реализации фармакодинамических взаимодействий связан с изменением реактивности органов-мишеней, происходящих у курящих пациентов.

Курение ассоциируется с повышением АД и увеличением ЧСС. Поэтому назначение БАБ, в частности, пропранолола, нередко приводит к менее выраженному антигипертензивному и брадикардическому эффекту препарата у курильщиков в сравнении с некурящими пациентами. Для курящих больных характерен менее выраженный седативный эффект при применении бензодиазепинов и менее выраженный анальгетический эффект при назначении таким пациентам опиоидных препаратов, что, вероятно, связано с активирующими эффектами никотина [28].

Никотин проявляет антагонистическое действие при назначении фуросемида курильщикам, что проявляется меньшей диуретической эффективностью.

У курящих женщин, принимающих оральные контрацептивы, увеличивается масса циркулирующих эритроцитов, что приводит к повышению концентрации гемоглобина, возрастанию гематокрита, количества и объема эритроцитов в периферической крови. Это повышает вязкость крови, снижает скорость кровотока в сосудах и способствует повышению тромбоопасности. Также у курящих пациенток снижается и способность эритроцитов к деформируемости [27].

#### Влияние курения на эффективность сердечно-сосудистых препаратов: данные доказательной медицины

##### Исследования у пациентов с АГ

По результатам анализа крупных международных исследований (HDFP, MRFIT, IPPPSH, MRC Australian National BP Study), было показано, что смертность среди курящих пациентов с АГ в два раза выше, чем у некурящих больных (HDFP). По данным исследования Australian National BP Study, было показано, что в группе некурящих пациентов, принимавших плацебо, частота достижения конечных точек была ниже по сравнению с группой курильщиков, принимавших активную терапию [17].

Коронарная смертность у курящих больных с повышенным уровнем ХС в 10 раз превышала аналогичный показатель в группе некурящих больных с низким уровнем ХС (MRFIT).

В рандомизированном перекрестном исследовании изучали антигипертензивную эффективность эналаприла и атенолола у курящих мужчин, страдающих АГ. Было выявлено, что иАПФ эналаприл у курящих был более эффективен, чем БАБ атенолол [32].

Курение оказывает выраженное модифицирующее действие на органопротективные эффекты антигипертензивных

препаратов. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях у больных АГ (MRC 1985, 1992) были проанализированы органопротективные эффекты диуретиков (бендрофлюметиазида и гидрохлортиазид/амилорида) и БАБ (пропранолола и атенолола) в сравнении с плацебо отдельно для курильщиков и некурящих. Результаты анализа оказались неожиданными. В исследовании MRC (1985) у курильщиков риск инсульта снижался при лечении диуретиками и практически не изменялся на фоне лечения БАБ, причем ни у мужчин, ни у женщин. В то же время ни диуретик, ни БАБ не предотвращали риск коронарных осложнений у курильщиков с АГ. В отличие от группы курильщиков у некурящих больных с АГ диуретики и БАБ эффективно предотвращали развитие мозговых и коронарных осложнений, причем церебропротективное действие было более выражено у диуретиков, а кардиопротективное – у БАБ.

Несколько иные данные были получены в исследовании MRC-OA (1992). У курильщиков риск инсульта не снижался ни при лечении диуретиками, ни при лечении БАБ (частота инсульта 13,5 и 13,5 на 1000 человек в год соответственно против 10,9 у получавших плацебо). Частота коронарных осложнений у курящих больных с АГ снижалась на фоне лечения диуретиками, но увеличивалась при лечении БАБ (10,1 и 21,9 на 1000 человек в год соответственно против 17,4 у получавших плацебо).

Таким образом, очевидно, что курение в значительной мере ослабляет церебро- и кардиопротективные эффекты таких широко используемых классов антигипертензивных препаратов, как тиазидные диуретики и БАБ.

Неблагоприятное влияние курения на органопротективные эффекты антигипертензивных препаратов авторы объясняют изменениями реактивности органов-мишеней, проявляющееся прежде всего повреждением эндотелиального покрова стенки артерий, нарушением вазомоторной и антитромботической функций эндотелия. Во-вторых, во время курения происходит выброс катехоламинов, главным образом из надпочечников. Катехоламины стимулируют  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторы артерий и артериол, причем не только системных, но также мозговых, коронарных и почечных. Вазоконстрикция, вызванная катехоламинами, может играть важную роль в патогенезе инсульта и ИМ у курильщиков. У курильщиков эта вазоконстрикция особенно опасна, поскольку возникает на фоне нарушенной в результате длительного курения сосудорасширяющей функции эндотелия. Кроме того, высвобождаемые во время курения катехоламины способствуют тромбообразованию, вызывая агрегацию тромбоцитов, которая опосредуется  $\alpha_2$ -адренорецепторами.

Учитывая все эти обстоятельства, прекращение курения рекомендуется всем больным АГ. Если же больной АГ не может отказаться от курения, то для длительной терапии АГ у курильщиков следует использовать не тиазидные диуретики и БАБ, а иАПФ или антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (например, ретардные формы нифедипина или фелодипина), которые способны предотвратить (или ослабить) вазоконстрикторную реакцию, возникающую во время курения. По той же причине у курильщиков с АГ может быть полезен карведилол, который, помимо прочего, может блокировать  $\alpha_1$ -адренорецепторы сосудов [33].

#### Исследования у пациентов с ИБС

При изучении антиангинального эффекта антагониста кальция нифедипина и БАБ пропранолола и атенолола в двойном слепом исследовании было установлено, что курение, оказывая прямые и опосредованные отрицательные эффекты на сердечно-сосудистую систему, снижает эффективность всех трех антиангинальных препаратов и особенно нифедипина [34].

В исследовании Fox с соавт. 10 курящим пациентам со стенокардией напряжения, которые выкуривали не менее 10 сигарет в день, проводилось обследование до, во время и после теста стандартизированной физической нагрузки. Обследование проводилось повторно через неделю после активного лечения: в первой группе пациенты принимали глицерил тринитрат и не курили, во второй группе пациенты принимали глицерил тринитрат и курили, в третьей группе пациенты принимали глицерил тринитрат и пропранолол (380 мг/сутки) и не курили,

в четвертой группе пациенты принимали нитраты и пропранолол и курили. Было установлено, что курение ассоциировалось с более высокими показателями ЧСС и АД, количеством эпизодов депрессии сегмента ST и общим показателем депрессии ST после нагрузки, чем эти же показатели у некурящих пациентов вне зависимости от назначения пропранолола ( $p < 0,01$ ). Результаты этого исследования подтвердили способность курения увеличивать потребность миокарда в кислороде и способствовать развитию ишемии миокарда на фоне физической нагрузки, причем эти эффекты сохранялись и при назначении БАБ пропранолола [35].

Влияние курения на эффективность пропранолола (метаболизирующегося в печени) и атенолола (преимущественно экскретирующегося почками) изучалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. ЧСС в покое и на фоне физической нагрузки была значительно выше при курении, чем в той же фазе исследования, когда пациенты не курили. Атенолол и пропранолол улучшали динамику сегмента ST после физической нагрузки вне зависимости от того, курили пациенты или нет. Плазменная концентрация пропранолола была значительно выше, когда пациенты прекращали курить, в то время как концентрация атенолола не изменялась [36].

Эффективность и безопасность БАБ – селективного биспролола и неселективного пропранолола у некурящих и курящих пациентов со стенокардией напряжения – были изучены в работе Ю.В. Лукиной [17]. Было показано, что разовая доза биспролола 5 мг была эффективна у 10 (67%) некурящих и лишь у 5 (33%) курящих больных. Удвоение дозы до 10 мг потребовалось соответственно 33% некурящих и 67% курящих больных. Аналогичная картина наблюдалась и при подборе эффективных разовых доз пропранолола: 60% некурящих пациентов получали первую дозу пропранолола (40 мг 4 раза в день – 160 мг/сутки) и лишь у 33% курящих больных удалось достичь значимого антиангинального эффекта при приеме первой дозы препарата, а 67% нуждались в удвоении дозы.

Полученные результаты свидетельствовали о сниженной антиангинальной эффективности БАБ, особенно неселективного пропранолола, у курящих пациентов в сравнении с некурящими. Прирост продолжительности проб с физической нагрузкой после приема обоих препаратов был выше (при лечении биспрололом – статистически значимо) в группе некурящих пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Кроме того, для достижения достаточного антиангинального эффекта обоих БАБ курящим пациентам в два раза чаще требовалось назначение удвоенных доз препаратов (10 мг/сутки биспролола и 320 мг/сутки пропранолола) ( $p = 0,052$ ), однако у 8 человек даже при применении удвоенных доз БАБ не удалось достичь прироста общего времени упражнения более 120 секунд [17].

У курящих пациентов авторами было зарегистрировано на 30% больше внекардиальных побочных эффектов БАБ ( $p = 0,052$ ). Среди них преобладали одышка, кашель (что вероятно связано с повышенной реактивностью органов дыхания у курильщиков), в то время как некурящие пациенты чаще жаловались на слабость и сонливость (что связано с проникновением липофильных БАБ в ЦНС). При использовании селективного биспролола у курящих пациентов было зарегистрировано на 30% больше побочных эффектов, чем при применении пропранолола [17].

Эффект сигаретного дыма на эффективность пропранолола и влияние препарата на выживаемость у пациентов с острым ИМ изучалась в исследовании S.Jafri с соавт. [37]. Оценивалась эффективность пропранолола по влиянию на смертность и частоту развития повторного ИМ после острого ИМ у курящих и не курящих пациентов в исследовании Beta Blocker Attack Trial. Средний возраст курильщиков был примерно на 5 лет меньше, чем некурящих пациентов, и в этой группе пациентов частота СД, АГ, перенесенного ИМ и кардиомегалии также была ниже. В группе курильщиков, у пациентов, принимавших плацебо, общая смертность и внезапная смертность были выше, чем среди тех, кто принимал пропранолол ( $p < 0,0008$  и  $p < 0,009$  соответственно). В группе некурящих пациентов смертность при приеме пропранолола и плацебо достоверно не отличалась. После проведенного анализа полученных показателей было установлено, что у курильщиков отмечается в 1,6 раза выше риск смерти

по сравнению с некурящими больными ( $p < 0,0007$ ). С учетом базовых различий групп, статус некурящего пациента, также как и лечение пропранололом, являются предикторами выживаемости пациентов. У выживших пациентов после острого ИМ наилучший эффект пропранолола наблюдался именно у курящих пациентов. Несмотря на это, курение является ФР смерти пациента после острого ИМ даже при приеме БАБ пропранолола [37].

### Эффективность и безопасность назначения никотин-замещающей терапии

Как известно, курильщики, как правило, с трудом отказываются от своей пагубной привычки. В то же время риск реваскуляризационных вмешательств у пациентов с ИБС после отказа от курения снижается на 18–65% [35]. При необходимости отказаться от курения может использоваться никотин-заместительная терапия (НЗТ). Сердечно-сосудистые эффекты никотина, такие как увеличение ЧСС и повышение АД, создают парадигмы в целесообразности назначения НЗТ пациентам с ИБС. Однако, как показывают исследования, никотин с успехом применяется у пациентов с заболеваниями сердца без развития серьезных побочных эффектов. Кроме того, НЗТ может быть начата уже на 2–3 день после острого инфаркта миокарда и использоваться у всех пациентов со стенокардией напряжения и аритмиями сердца [15].

### Белые пятна проблемы

Значительный прогресс молекулярной биологии последних десятилетий открывает все новые эффекты никотина на ткани сердца и сосудов. Нередко данные различных исследований трудно объяснить с точки зрения имеющихся теорий; они носят противоречивый характер.

Как уже описывалось ранее, влияние никотина на сердечно-сосудистую систему многостороннее. Никотин действует на холинергические рецепторы нервной ткани, мышц, кожи, бронхиального дерева, эндотелиальных клеток и гладкомышечной мускулатуры сосудов, которые в физиологических условиях активируются ацетилхолином. Фармакодинамика никотина может быть описана двухфазной дозозависимой кривой и характеризуется быстрым развитием толерантности ко многим эффектам никотина с различной вариабельностью по скорости и степени развития толерантности.

Новые эффекты никотина были выявлены при проведении исследований на клеточных культурах и животных. В частности, Heeschен с соавт. показали, что никотин увеличивает ангиогенез в ишемизированных зонах у кроликов за счет воздействия на  $\alpha$ -никотиновые холинергические рецепторы эндотелиальных клеток. Эффекты никотина на ангиогенез объяснялись авторами высвобождением нитрита азота, простаглицина и эндотелиального фактора роста сосудов.

Вместе с тем никотин стимулирует экспрессию моноцитарных клеток и адгезию молекул эндотелиальной ткани, в результате чего увеличиваются адгезивные свойства моноцитов и их миграция через слой эндотелиальных клеток. У мышей никотин стимулировал рост атеросклеротических бляшек.

Крайне интересные данные были получены в исследовании Suzuki с соавт. Было показано, что никотин ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, который индуцировался в экспериментальном исследовании на крысах приемом липополисахаридов. Это позволило авторам высказать предположение о том, что никотин может проявлять протективные свойства против процессов некроза и фиброза миокардиоцитов, развивающихся у пациентов с СН [38].

Очевидно, что результаты этих исследований довольно противоречивы, и на сегодняшний момент мы не в состоянии окончательно ответить на вопрос о том, какие свойства никотина – его потенциальная токсичность или вероятные протективные терапевтические эффекты имеют наибольшую значимость.

С одной стороны, широко известна и доказана роль никотина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у курильщиков. С другой стороны, все большую популярность приобретает направление НЗТ при отказе пациентов от курения сигарет и потенциальной благоприятной роли использования никотина (или компонентов агонистов никотиновых холинергических рецепторов) для лечения таких заболеваний как язвенный колит, болезнь Альцгеймера, депрессия и прочие.

Необходимо учитывать тот факт, что далеко не все результаты экспериментальных исследований по изучению влияния никотина можно экстраполировать на человеческую популяцию. Например, в исследовании Heeschен с соавт. было установлено, что механизм, через который никотин вызывает ангиогенез сосудов, осуществляется через стимуляцию продукции эндотелиальных клеток или высвобождения нитрита азота и/или простаглицина, что приводит к дилатации коронарных сосудов и снижению агрегации тромбоцитов, то есть тем эффектам, которые направлены против развития сосудистой ишемии. Исходя из этих результатов никотин должен был бы оказывать протективное действие на сердечно-сосудистую систему, а не усугублять течение ССЗ. Однако, как было показано в исследованиях на людях, никотин не только не усиливает, а даже наоборот снижает высвобождение нитрита азота. Также не было выявлено потенцирующего влияния никотина на высвобождение простаглицина у людей [39].

Кроме того, эффекты никотина и табачного дыма при курении также не являются идентичными по влиянию на сердечно-сосудистую систему, ССЗ, эффективность и безопасность лекарственных препаратов, что требует проведения отдельных исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Haustein KO. What can we do with prevention of cigarette smoking? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2003;10(6):476–485.
- Систематический подход к отказу от курения. Материалы семинара. Американский Международный союз Здравоохранения. Агентство США по Международному развитию при технической поддержке центров по контролю над заболеваниями и профилактике, США. М. 2002.
- Оганов Р. Т., Деев А. Д., Жуковский Г. С. и др. Влияние курения на смертность от хронических нефункционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 1998;3:13–15.
- Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Официальное издание. – М.: Госкомстат России, 2001. – 403 с.
- Кузнецов Г. П., Перепелкина Н. Б. Влияние курения на различные гемодинамические показатели у пациентов со стенокардией напряжения и здоровых лиц. Кардиология. 1982;22(11):41–44.
- White WB. Smoking-related morbidity and mortality in the cardiovascular setting. Prev Cardiol. 2007;10(2 Suppl 1):1–4.
- Вихирева О. В., Шальнова С. А., Деев А. Д. Лечение табачной зависимости с помощью никотинзаместительной терапии как один из методов снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1:24–25.
- Duthie GG, Arthur JR, Beattie JA et al. Cigarette smoking antioxidants, lipid peroxidation, and coronary heart disease. Ann NY Acad Sci. 1993;686:120–129.
- Campisi R, Czernin J, Schöder H et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion and vasodilator capacity. Circulation. 1998;98(2):119–125.
- Оганов Р. Т., Деев А. Д., Жуковский Г. С. и др. Влияние курения на смертность от хронических нефункционных заболеваний по результатам проспективного исследования. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 1998;3:13–15.
- Dawber TR. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Chapter 8. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
- Wilhelmsen L. Coronary heart disease: Epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. Am Heart J. 1988;115(1 Pt 2):242–249.
- Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. J Cardiovasc Risk. 1999;6(4):207–211.
- Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Эпидемиология и профилактика хронических нефункционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. – Новосибирск: 2000. – 284 с.
- Fox K, Purcell H, Pepper J, Wijns W. Management of angina pectoris (reprinted from The ESC textbook of cardiovascular medicine edited by A John Camm et al.) Blackwell Publishing. P: 1–2.
- Камардина Т. В., Глазунов И. С., Соколова Л. А., Лукичева Л. А. Распространенность курения среди женщин России. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2002;1:7–12.
- Лукина Ю. В. Лекарственные препараты и курение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005;1:31–36.
- Сахарова Г. М., Чучалин А. Г. Лечение табачной зависимости. РМЖ. 2001;9(5):168–173.
- Barry J, Mead K, Nabel EG. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA. 1989;261(3):398–402.
- Hanna ST. Nicotin effect on cardiovascular system and ion channel. J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47(3):348–358.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update. J Am Coll Cardiol. 2004;43(10):1731–1737.
- Hung J, Lam JY, Lacosle L, Letchavoski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. Circulation. 1995;92(9):2432–2436.
- De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V et al. Cardiovascular effects of cigarette smoking. Cardiology. 1992;81(4–5):233–237.
- Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation. 1994;90(1):248–253.
- Girend X, Brunel P, Laurent S et al. Effects of beta-blockers on hemodynamics of the forearm after tobacco stimulation. Arch Mal Coeur Vaiss. 1988;81 Spec No:133–136.
- Miller LG. Recent development in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 1989;17(2):90–108.
- Kimelski R. Interaction between smoking and drugs. Wiad Lek. 1986;39(1):31–34.
- Zevin S, Benowitz NL. Drug interaction with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet. 1999;36(6):425–438.
- Renwick AG, Le Vie J, Challenor VF, Waller DG, Gruchy B, George CF. Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine Eur J Clin Pharmacol. 1987;32(4):351–5.
- Berkan T, Mead K, Nabel E. G. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA. 1989, 261(3):398–402.
- Walle T, Walle UK, Coward TD et al. Selektive induction of propranolol metabolism by smoking: additional effects on renal clearance of metabolites. J Pharmacol Exp Ther. 1987;241(3):928–933.
- Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KE. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. Eur J Clin Pharmacol. 1993;44(1):13–17.
- Преображенский Д. В., Скворонская Т. В., Стреченко Т. М. и др. Особенности органопротективных эффектов антигипертензивных препаратов различных классов. Справочник поликлинического врача. 2006;4(2):41–47.
- Fox KM. Smoking, catecholamines and the ischemic myocardium. Postgrad Med. 1988; Spec No:148–151.
- Fox K, Jonathan A, Williams H, Selwyn A. Interaction between cigarettes and propranolol in treatment of angina pectoris. Br Med J. 1980;281(6234):191–193.
- Fox K, Deanfield J, Krikler S et al. The interaction of cigarette smoking and beta-adrenoceptor blockade. Br J Clin Pharmacol. 1984;17(Suppl 1):92S–99S.
- Jafri SM, Tilley BC, Peters R et al. Effects of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1990;65(5):271–276.
- Suzuki J, Bayna E, Dalle Molle E, Lew WY. Nicotine inhibits cardiac apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats. J Am Coll Cardiol. 2003;41(3):482–488.
- Benowitz NL. Basic cardiovascular research and its implications for the medicinal use of nicotine. J Am Coll Cardiol. 2003;41(3):497–498.