

DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.23-31

Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией

О.Д.Остроумова^{1,2}, А.И.Кочетков¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Дегагетская, д. 20, стр. 1;²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

Цель – провести сравнительный анализ особенностей профиля артериального давления (АД) у пациентов среднего возраста (45–65 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2-й степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса курения; оценить влияние на данные показатели фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л).

Материалы и методы. На I этапе обследованы 60 нелеченых пациентов (31 мужчина, 29 женщин, средний возраст 53,6±0,8 года) с ГБ II стадии 1–2-й степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от статуса курения. Группу курящих пациентов с ГБ составили 11 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,4±1,2 года; группу некурящих – 20 мужчин и 18 женщин, средний возраст 53,7±1,0 года. Всем обследуемым проводили суточное мониторирование АД – СМАД (монитор МДП-НС-02с, ДМС) и рутинное измерение АД по методу Короткова, а также трансторакальную эхокардиографию. На II этапе была сформирована подгруппа из 30 нелеченых пациентов: 16 мужчин, средний возраст 52,7±1,11 года, курильщики – 40% (12 человек). Пациенты получали ФК А/Л (препарат Экватор®) в стартовой дозе 5/10 мг с титрацией через каждые 14 дней до достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. и последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД.

Результаты. В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий в уровне АД по данным офисного измерения и СМАД. На II этапе исследования все 30 (100%) пациентов, получавших ФК А/Л, достигли целевых показателей офисного АД. В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ на фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение офисного систолического АД – САД ($p<0,001$ в обеих группах), диастолического АД – ДАД ($p<0,001$ в обеих группах), пульсового АД – ПАД ($p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно). Достоверных различий в динамике показателей офисного АД между подгруппами обнаружено не было. В конце периода наблюдения в подгруппах курящих и некурящих пациентов отмечено достоверное снижение САД в течение суток ($p<0,001$ в обеих группах), ДАД в течение суток ($p<0,001$ в обеих группах), ПАД в течение суток ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно). В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ в дневное время достоверно снизились САД и ДАД ($p<0,001$ для обоих показателей в каждой группе) и ПАД ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно). В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ также отмечено достоверное снижение в ночное время САД ($p<0,001$ в обеих группах), ДАД ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно) и ПАД ($p<0,01$ в обеих группах). Достоверных различий в динамике показателей САД, ДАД и ПАД по данным СМАД между группами выявлено не было. На фоне терапии ФК А/Л в группах курящих и некурящих пациентов с ГБ произошло достоверное снижение вариабельности САД в дневное время ($p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно), вариабельности ДАД в ночные часы ($p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно). В группе курящих пациентов с ГБ произошло также достоверное снижение вариабельности ДАД в дневное время ($p<0,05$).

Выводы. У нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени в возрасте 45–65 лет курение не оказывает влияния на параметры суточного профиля АД. У данной категории больных ГБ ФК А/Л обладает эффективными антигипертензивными свойствами независимо от статуса курения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, курение, суточное мониторирование артериального давления, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2018; 15 (1): 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.23-31

Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers

[Original article]

O.D.Ostroumova^{1,2}, A.I.Kochetkov¹¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers. Systemic Hypertension. 2018; 15 (1): 23–31. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.23-31

Abstract

Objective. To conduct a comparative analysis of blood pressure (BP) profile characteristics in middle-aged (45–65 years) patients with stage 1–2 hypertension not associated with comorbid cardiovascular disease depending on smoking status; to estimate the influence of fixed combination of amlodipine and lisinopril (FC A/L) use on these characteristics.

Materials and methods. At the first stage of the study 60 untreated patients (31 men, 29 women, mean age 53.6±0.8 years) with stage 1–2 hypertension were divided in two groups according to smoking status. The smoking group included 11 men and 11 women with mean age 53.4±1.2 years, non-smoking group – 20 men and 18 women with mean age 53.7±1.0 years. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (monitor MDP-HC-02c, DMS) and BP measurement based on Korotkov sound technique as well as transthoracic echocardiography were performed in all patients. At the second stage a subgroup of 30 untreated patients (16 men, mean age 52.7±1.11 years, 40% smokers [12 patients]) was formed. Patients received FC A/L (Ekvator®) with starting dose 5 mg/10 mg titrated every 14 days until target BP lower than 140/90 mm Hg was reached. The therapy was continued for 12 weeks, after that ABPM was performed again.

Results. In smokers and non-smokers with hypertension no significant differences in BP levels in office BP measurement and ABPM were observed. At the second stage all 30 patients receiving FC A/L reached target office BP levels. In subgroups of smokers and non-smokers with hypertension significant office systolic BP ($p<0,001$ in both groups), diastolic BP ($p<0,001$ in both groups), and pulse BP ($p<0,05$ and $p<0,001$, respectively) reduction was observed on FC A/L treatment. There were no significant differences in office BP dynamics between subgroups. At the end of follow-up a significant decrease of systolic BP within 24 hours ($p<0,001$ in both groups), diastolic BP within 24 hours ($p<0,001$ in both groups), and pulse BP within 24 hours ($p<0,01$ and $p<0,001$, respectively) was observed. A significant decrease of day systolic and diastolic BP ($p<0,001$ for both parameters in both groups) and also pulse BP ($p<0,01$ and $p<0,001$, respectively) was observed in both groups of patients. A significant decrease of night systolic BP ($p<0,001$ in both groups), diastolic BP ($p<0,01$ and $p<0,001$, respectively), and pulse BP ($p<0,01$ in both groups) was observed in smokers and non-smokers. There were no significant differences between the groups in systolic, diastolic, and pulse BP dynamics according to ABPM. There was a significant reduction in systolic day BP variability ($p<0,01$ and $p<0,05$, respectively) and diastolic night BP variability ($p<0,001$ and $p<0,05$, respectively) in smokers and non-smokers on FC A/L therapy. In hypertensive smokers a significant reduction of diastolic day BP variability was also observed ($p<0,05$).

Conclusions. Smoking does not influence a 24 hours BP profile in patients aged 45–65 years with stage 1–2 hypertension. The FC A/L use in these patients has antihypertensive effect regardless of smoking status.

Key words: hypertension, smoking, ambulatory blood pressure monitoring, fixed antihypertensive drug combinations, amlodipine, lisinopril.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) и курение являются самыми частыми причинами смертности во всем мире и лежат в основе более чем 20% преждевременных смертей среди всего населения земного шара [1]. Согласно результатам масштабного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [2], в котором изучалась распространенность поведенческих факторов риска (ФР), в том числе курения, среди населения ряда регионов России ($n=18\,305$) распространенность курения составила 27,7%. Распространенность курения среди российских мужчин была выше, чем среди женщин (40,0 и 12,8% соответственно). Данные ЭССЕ-РФ согласуются и с данными Росстата (2011 г.), полученными при обследовании 19 905 россиян: распространенность курения составляла 25,7% [3]. Пассивному курению в России до вступления в силу в 2013 г. запрета на курение в общественных местах были подвержены более 50% взрослого населения [4].

По данным Минздрава России [5] потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года.

Важно отметить, что повышенное артериальное давление (АД) и курение представляют собой главные ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и мозговой инсульт [1]. Как показано в исследованиях, одним из важных негативных ко-эффектов курения и повышенного АД служит повышение выраженности маркеров сердечно-сосудистого риска, в частности увеличение концентрации в крови фибриногена и утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [1]. Курение и АГ оказывают прямое потенцирующее действие на риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклеротическим поражением и тромбообразованием [1]. Согласно российским [6] и европейским [7] рекомендациям по диагностике и лечению АГ курение входит в число ФР у пациентов с АГ. При курении стимулируются центральный отдел симпатической нервной системы и нервные окончания, что вызывает острое повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое сохраняется в течение 15 мин после выкуривания одной сигареты [7]. Наряду с этим в процессе курения происходит изменение концентрации в крови катехоламинов и нарушение барорефлекторного аппарата [7]. На сегодняшний день существует мало данных о хронических эффектах курения на офисное АД, и последнее не снижается при отказе от курения [7]. Вместе с тем в исследованиях с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) продемонстрировано, что как у курящих лиц с нормальным АД, так и у нелеченых курящих пациентов с АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [7].

Что касается медикаментозного контроля АД у пациентов с АГ, то на сегодняшний день, исходя из действующих российских и европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [6, 7], все приоритеты в данном вопросе отданы комбинированной антигипертензивной терапии. В частности, пациентам высокого и очень высокого риска уже на старте лечения показано назначение нескольких антигипертензивных препаратов (АГП), в первую очередь в виде фиксированных комбинаций (ФК), поскольку такая схема лечения обладает несомненными преимуществами: всегда является рациональной, представляет собой наиболее эффективную тактику достижения и поддержания целевого уровня АД, обеспечивает лучшую органопroteкцию и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений, а также позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению [6].

С другой стороны, благодаря исследованиям ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [8] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular

Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [9] в настоящее время особое внимание заслуженно привлечено к ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция. Первой такой зарегистрированной в России комбинацией стала ФК лизиноприла и амлодипина (ФК А/Л) (препарат Экватор®, «Гедеон Рихтер», Венгрия).

Принимая во внимание указанные факты, мы провели исследование, **цель** которого:

- 1) сравнительный анализ особенностей профиля АД у пациентов среднего возраста (45–65 лет) с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–2-й степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса курения;
- 2) оценка влияния на данные показатели ФК А/Л.

Материалы и методы

На I этапе исследования на базе Городской клинической больницы им. Е.О.Мухина (Москва) были обследованы 60 нелеченых пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени (31 мужчина, 29 женщин, 36,7% – курильщики, средний возраст $53,6 \pm 0,8$ года), которые были подразделены на 2 группы в зависимости от статуса курения. Критерии включения в исследование: пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет; офисное систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 нед до включения в исследование.

Критерии не включения в исследование: отсутствие готовности к сотрудничеству; ожирение 3-й степени [10]; возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация; уровень АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия, АВ-блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность); печени; почек [в том числе почечная недостаточность тяжелой степени – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI [11] менее 30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия]; органов дыхания; желудочно-кишечного тракта; клинически значимое иммунологическое заболевание, в том числе системная красная волчанка; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичные АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов, наркотических средств или алкоголя; метаболический ацидоз; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности); хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину и/или другим ИАПФ/производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к другим компонентам препарата Экватор®; отек Квинке в анамнезе, в том числе на фоне применения ИАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; прием каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием АГП), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения, на момент включения и до окончания исследования.

Всем участникам исследования выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, ЧСС, роста, массы тела, окружности талии (ОТ), расчетом индекса массы тела (ИМТ); СМАД в течение 24 ч (монитор «Союз» – «ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД Европейского общества по артериальной гипертензии [12, 13]; трансторакальную эхокардиографию (аппарат Vivid 7 Dimen-

sion, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Norway) согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функций камер Американского эхокардиографического общества (ASE) и Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации 2015 г. [14]; биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался по формуле ASE [14]. Критерием гипертрофии у мужчин являлась величина ИММЛЖ более 115, у женщин – более 95 г/м² [14].

На II этапе исследования из общей группы пациентов с ГБ была сформирована подгруппа из 30 пациентов: 16 мужчин; средний возраст 52,7±1,1 года, курильщики 40% (12 человек), ожирение 1–2-й степени имели 14 (46,7%) человек, которые получали ФК А/Л (препарат Экватор®) в стартовой дозе 5/10 мг. Если через 2 нед после начала стартовой терапии АД составляло 140/90 мм рт. ст. [6, 7] и выше, дозу ФК А/Л увеличивали до 5/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если и после этого через 2 нед АД было выше 140/90 мм рт. ст., доза исследуемой ФК увеличивалась до 10/20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки. Если еще через 2 нед АД не достигало целевых значений ниже 140/90 мм рт. ст., пациента из исследования исключали. Препарат приобретался пациентами самостоятельно. После достижения целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст. терапию в подобранном сочетании доз продолжали еще в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и анализировали данные АД в зависимости от статуса курения пациентов.

Статистическая обработка данных выполнялась в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Попарную взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом корреляционного анализа. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95%. Количественные показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

I этап исследования

Характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Между группами курильщиков и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий по полу, возрасту, ИМТ, ОТ, уровню общего холестерина, триглицеридов, глюкозы. В группе курящих пациентов были достоверно ниже уровень креатинина ($p < 0,05$), выше СКФ и имело место достоверно большее число ($p < 0,001$) пациентов с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) выше 3 ммоль/л.

В группах курящих и некурящих пациентов с ГБ не было выявлено достоверных различий в уровне офисного САД (152,6±3,1 и 153,5±2,3 мм рт. ст. соответственно), ДАД (95,1±1,4 и 97,0±1,0 мм рт. ст. соответственно) и пульсового АД – ПАД (57,5±2,2 и 56,5±2,2 мм рт. ст. соответственно).

Достоверных различий по среднесуточным, среднедневным, средненочным показателям САД, ДАД и ПАД в подгруппах пациентов-курильщиков и некурящих пациентов с ГБ выявлено не было (табл. 2).

Также между подгруппами отсутствовали различия в значениях параметров вариабельности САД и ДАД в дневные и ночные часы (табл. 3).

Достоверных различий по эхокардиографическим параметрам, толщине стенок левого желудочка и ИММЛЖ между под-

группой курящих пациентов с ГБ и подгруппой некурящих пациентов с ГБ выявлено не было.

II этап исследования. Влияние ФК А/Л на параметры АД в зависимости от статуса курения

Все 30 (100%) пациентов, получавших ФК А/Л, достигли целевых показателей офисного АД (<140/90 мм рт. ст.) в конце периода наблюдения (10 человек – на дозе 5/10 мг, 8 человек – на дозе 5/20 мг и 12 человек – на дозе 10/20 мг).

В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ на фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение офисного САД, ДАД, ПАД (табл. 4). Достоверных различий в динамике

показателей офисного АД между подгруппами обнаружено не было.

Динамика АД по данным СМАД на фоне терапии представлена в табл. 5.

В обеих группах произошло достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД, ПАД. Достоверных различий в динамике показателей АД по данным СМАД между подгруппами курящих и некурящих пациентов с ГБ обнаружено не было (см. табл. 5).

В конце периода наблюдения в обеих подгруппах произошло достоверное снижение вариабельности САД в дневное время и ДАД в ночное время (табл. 6). Кроме того, в подгруппе курящих

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ГБ в зависимости от статуса курения

Показатели	Группы	Курящие пациенты (n=22)	Некурящие пациенты (n=38)
Пол, м/ж (%)		11/11 (50/50)	20/18 (52,6/47,4)
Возраст, лет		53,4±1,2	53,7±1,0
ИМТ, кг/м ²		30,9±1,0	31,0±0,6
ОТ среди мужчин, см		109,7±2,4	109,2±2,0
ОТ среди женщин, см		101,3±4,2	102,3±3,1
1-я степень АГ, n (%)		15 (68,2)	18 (47,4)
2-я степень АГ, n (%)		7 (31,8)	20 (52,6)
Общий холестерин, ммоль/л		6,1±0,2	5,8±0,2
Холестерин ЛПВП, ммоль/л		1,3±0,1	1,2±0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л		4,2±0,2	3,7±0,2
Триглицериды, ммоль/л		2,0±0,3	2,1±0,3
Глюкоза, ммоль/л		5,4±0,2	5,6±0,1
Креатинин, мкмоль/л		87,1±2,5	94,7±2,4*
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²		92,1±2,3	84,3±2,2*
Число пациентов с общим холестерином ≥5 ммоль/л, n (%)		19 (86,4)	26 (68,4)
Число пациентов с холестерином ЛПНП >3 ммоль/л, n (%)		22 (100)	22 (57,9)**
Число мужчин с холестерином ЛПВП <1 ммоль/л, n (%)		5 (45,5)	5 (25,0)
Число женщин с холестерином ЛПВП <1,2 ммоль/л, n (%)		10 (90,9)	11 (61,1)
Число пациентов с уровнем триглицеридов >1,7 ммоль/л, n (%)		9 (40,9)	16 (42,1)

*различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой; **различия достоверны ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–7: данные представлены в виде $M\pm m$; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Исходные параметры суточного АД в группах курящих и некурящих пациентов

Показатель	Курящие пациенты с ГБ (n=22)	Некурящие пациенты с ГБ (n=38)
Среднесуточное	САД, мм рт. ст.	152,9±2,7
	ДАД, мм рт. ст.	95,3±1,5
	ПАД, мм рт. ст.	58,0±2,2
Среднедневное	САД, мм рт. ст.	157,1±1,9
	ДАД, мм рт. ст.	99,1±1,4
	ПАД, мм рт. ст.	58,1±2,1
Средненочное	САД, мм рт. ст.	145,8±2,9
	ДАД, мм рт. ст.	88,8±2,2
	ПАД, мм рт. ст.	56,6±2,5

пациентов с ГБ, в отличие от некурящих, выявлено также достоверное снижение вариабельности ДАД в дневное время.

В табл. 7 представлены показатели утренней динамики АД на фоне лечения ФК А/Л. В подгруппах курящих и некурящих пациентов с ГБ произошло достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема как САД, так и ДАД. Достоверных различий в указанных параметрах между подгруппами обнаружено не было.

Обсуждение

Существует большое количество механизмов, благодаря которым курение опосредованно приводит к поражению сердечно-сосудистой системы. Большинство из них связано с ускорением сосудистого старения.

Курение запускает сосудистый оксидативный стресс, и этот процесс является многофакторным. Курение можно подразделить на две фазы: вдыхание взвешенных частиц и вдыхание газовой среды, которая содержит высокие концентрации активных форм кислорода (АФК), оксида азота (NO), пероксинитрита и/или свободных органических радика-

лов [15]. Помимо этих быстро распадающихся и обладающих высокой реакционной способностью субстанций, твердые частицы сигаретного дыма, особенно в присутствии АФК, могут провоцировать воспалительный ответ в легких, активировать иммунокомпетентные клетки с продукцией ими собственных АФК и провоспалительных цитокинов. Кроме того, предполагается, что осадочные экстракты сигаретных смол содержат прооксидантные вещества, которые потенцируют образование клетками АФК [16]. Они включают в себя хиноны, гидрохиноны, семихиноны, семейство α , β -ненасыщенных альдегидов, в том числе акролеин и кротоновый альдегид, и многие насыщенные альдегиды. Эти водорастворимые компоненты сигаретного дыма, вероятно, проникают в системный кровоток и напрямую запускают оксидативный стресс в системном сосудистом русле. Данная гипотеза подтверждается клиническими и экспериментальными работами, демонстрирующими возникновение генерализованной эндотелиальной дисфункции практически во всем сосудистом ложе [15], которая служит индикатором усиленного оксидативного стресса.

Таблица 3. Вариабельность САД и ДАД по данным СМАД

Показатель, мм рт. ст.	Пациенты с ГБ, курильщики (n=22)	Пациенты с ГБ, некурящие (n=38)
Вариабельность САД в дневное время	16,4±0,8	14,7±0,7
Вариабельность САД в ночное время	12,3±0,7	12,0±0,5
Вариабельность ДАД в дневное время	12,2±0,7	11,0±0,5
Вариабельность ДАД в ночное время	9,6±0,6	10,0±0,6

Таблица 4. Исходные цифры и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	в конце периода наблюдения	исходно	в конце периода наблюдения
САД, мм рт. ст.	150,4±4,4	130,2±2,3**	157,1±3,3	130,9±1,3**
ДАД, мм рт. ст.	94,7±1,8	83,1±0,8**	97,7±1,7	82,9±0,8**
ПАД, мм рт. ст.	55,8±3,2	47,1±1,8*	59,4±2,3	47,9±1,0**
ЧСС, уд/мин	71,3±2,3	72,4±2,2	73,2±2,1	71,7±2,2

* $p<0,05$ по сравнению с исходными данными; ** $p<0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 5. Динамика среднесуточного, среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПАД на фоне лечения ФК А/Л и ФК

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	в конце периода наблюдения	исходно	в конце периода наблюдения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	150,2±3,8	128,0±1,6**	147,9±2,7	127,2±1,0**
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	94,8±1,8	79,1±1,4**	91,9±1,6	77,1±0,6**
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	56,2±3,5	48,9±2,0*	56,3±2,2	50,1±1,1**
Среднедневное САД, мм рт. ст.	154,6±4,3	135,4±1,2**	153,1±2,8	134,2±0,9**
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	98,6±1,9	84,5±0,9**	95,8±1,7	84,4±0,6**
Среднедневное АД, мм рт. ст.	56,0±3,4	51,0±1,2*	57,3±1,7	49,8±1,0**
Средненочное САД, мм рт. ст.	141,0±3,7	119,8±2,1**	138,2±3,4	119,1±1,5**
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	86,6±2,6	73,0±2,2*	84,1±2,2	69,1±1,0**
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	53,6±3,5	46,8±3,0*	54,1±2,2	50,1±1,3*

* $p<0,01$ по сравнению с исходными данными; ** $p<0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Вариабельность САД и ДАД на фоне лечения ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Вариабельность САД в дневное время	15,7±1,3	12,1±0,7**	15,2±1,1	13,2±0,7*
Вариабельность САД в ночное время	11,6±1,2	10,6±0,9	12,0±0,9	10,7±0,6
Вариабельность ДАД в дневное время	11,9±1,1	10,7±0,7*	10,4±0,7	10,1±0,6
Вариабельность ДАД в ночное время	8,9±0,7	8,5±0,7***	9,8±0,9	7,7±0,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными; *** $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Параметры утренней динамики АД на фоне терапии ФК А/Л

Группа	Курящие пациенты (n=12)		Некурящие пациенты (n=18)	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	45,9±5,3	37,0±2,7*	48,1±3,6	41,1±1,9**
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	32,1±2,3	28,5±2,1**	33,3±3,5	26,4±1,8**
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	9,8±1,2	7,4±0,5*	12,5±1,8	8,3±0,4*
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./ч	6,8±0,7	5,5±0,4*	7,6±0,8	5,3±0,3**

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что компоненты сигаретного дыма могут напрямую активировать продукцию АФК в сосудах и вызывать системную эндотелиальную дисфункцию [17]. Общеизвестны описанные выше вазо- и кардиопротективные эффекты NO, который в норме синтезируется при участии эндотелия. Важно отметить, что у курильщиков нарушена способность коронарных артерий к дилатации и, как следствие, снижен порог возникновения ишемии. Более того, даже эпизодическое курение увеличивает вазомоторный тонус коронарных артерий и значительно уменьшает миокардиальный резерв кровотока [17]. Имеются достоверные сведения о том, что решающую роль в дисфункции эндотелия на фоне курения играет снижение количества NO и увеличение количества АФК, прежде всего супероксид-аниона [15], синтезируемого под действием НАД(Ф)-Н-оксидазы и ксантиноксидазы, которые также активируются компонентами сигаретного дыма. Повышенная активность НАД(Ф)-Н-оксидазы служит одной из главных причин эндотелиальной гиперпродукции супероксид-аниона при патологических состояниях, ассоциированных с ускоренным сосудистым старением, включая АГ и гипергомоцистеинемию [18]. Также выявлена способность компонентов сигаретного дыма запускать апоптоз эндотелиоцитов посредством индукции каспазы-3 [19]. Необходимо отметить, что значительная часть супероксид-аниона превращается в мощный окислитель – пероксид водорода под действием супероксиддисмутазы, обладающей высокой константой скорости [20].

Еще одним важным источником АФК в сердце и сосудах служат митохондрии. Имеются данные, свидетельствующие о том, что компоненты сигаретного дыма нарушают работу митохондрий и влекут развитие митохондриального оксидативного стресса в разных типах клеток, в том числе составляющих сердечно-сосудистую систему [21]. В недавних исследованиях выявлено наличие у акролеина, главного токсического вещества сигаретного дыма, способности вызывать оксидативное повреждение митохондрий; также у курильщиков обнаружены высокие уровни оксидативно поврежденной митохондриальной ДНК [15].

Помимо повышенной концентрации супероксид-аниона и пероксида водорода (которые также участвуют в проатеро-

генных изменениях в сосудистом дереве [22], включая индукцию экспрессии провоспалительных генов), к настоящему времени имеется большое количество экспериментальных данных, указывающих, что пероксинитрит, синтезируемый из NO и супероксид-аниона, представляет собой главную угрозу функциональной целостности эндотелия [18]. Сигаретный дым, с одной стороны, сам изначально содержит пероксинитрит, который проникает в системный кровоток, а с другой – в нем находятся субстанции, ведущие к гиперпродукции пероксинитрита внутри клеток [23]. Повреждающий потенциал пероксинитрита заключается в его исключительной способности напрямую окислять вещества, а также участвовать в радикал-опосредованных реакциях нитрирования. Такие свойства позволяют пероксинитриту существенно нарушать функцию значительного числа белков (например, глутатионпероксидазы, играющей антиоксидантную роль; миелопероксидазы), повреждать мембрану клетки за счет перекисного окисления липидов, выключать критически значимые метаболические механизмы в митохондриях, вызывать серьезную альтерацию нуклеиновых кислот и запускать важнейшие сигнальные пути клеточного разрушения и воспаления, регулируемые ядерными PARP [Poly (ADP-ribose) polymerase] энзимами [24]. Эти повреждения настолько выражены, что делают несостоятельными механизмы репарации и ведут к гибели клетки через некроз либо апоптоз. Также имеются данные исследований, доказывающие прямое включение пероксинитрита и других АФК в сигнальные пути, опосредованные активацией ядерного фактора κB [25], и как результат – индукцию широкого спектра провоспалительных механизмов, в том числе образование цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, которые предрасполагают к развитию атеросклероза. В дополнение к этому установлено, что при старении, АГ и гипергомоцистеинемии [15] пероксинитрит нередко потенцирует в коронарных артериях экспрессию фактора некроза опухоли α , который, в свою очередь, координирует здесь атерогенез.

Курение также увеличивает окислительную модификацию ДНК [26], способствуя тем самым ускоренному старению и канцерогенезу. Доказано, что компоненты сигаретного дыма вызывают схожие между собой повреждения ДНК в культуре фибробластов легких и эндотелиоцитах [27]. Поскольку

in vivo эндотелий представляет собой первоочередную линию защиты от циркулирующих в крови токсических веществ, предполагается выраженная окислительная модификация ДНК именно в клетках сосудистого русла. В настоящее время становится очевидным, что процессы репарации ДНК, в том числе на фоне повреждений, индуцированных курением, значимы с точки зрения ускоренного старения. Репарация окислительно модифицированной ДНК отличается широкомасштабностью и затрагивает большое количество участков генетического материала. Исходя из этого, считается, что изменения процессов репарации на фоне такой ее экстенсивности могут играть роль в преждевременном старении и канцерогенезе. В ряде работ [15] продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между продолжительностью жизни и скоростью и точностью восстановления ДНК. Более того, B.Ames [28] была выдвинута гипотеза о непосредственной связи между окислительной модификацией ДНК и старением.

На сегодняшний день собраны убедительные доказательства о еще одном важном механизме, являющемся медиатором отрицательных эффектов окислительного стресса в эндотелии. Он заключается в активации PARP, ферментов, находящихся в ядре клеток эукариот [15]. In vitro индукция PARP наблюдалась в разных типах клеток, подвергшихся воздействию АФК и пероксинитрита. In vivo активация PARP в клеточных элементах сердца и эндотелиоцитах признана универсальным окислительно-ассоциированным факторным звеном в многообразных патологических состояниях, связанных с ускоренным сердечно-сосудистым старением [29]. Важно отметить, что компоненты сигаретного дыма активируют PARP в эндотелиоцитах коронарных артерий [30]. PARP-1 участвует в регуляции транскрипции генов в многих тканях. В частности, установлено их ключевое значение в опосредованной ядерным фактором κВ экспрессии провоспалительных цитокинов [31].

Данные эпидемиологических исследований указывают на самостоятельную потенцирующую роль пожилого возраста в развитии атеросклероза, и представляется, что кумулятивный эффект старения и курения оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. С момента выдвижения в 1956 г. D.Harman [32] свободнорадикальной теории старения накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о взаимосвязи сердечно-сосудистого старения с усиленным окислительно-нитрозативным стрессом и снижением биодоступности NO [33]. С возрастом происходит увеличение активности и экспрессии НАД(Ф)-Н-оксидазы в сосудах, сочетающееся с угнетением антиоксидантных механизмов, например экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы [15]. Опираясь на эти факты, можно предположить, что по мере старения артерии становятся более чувствительны к окислительному стрессу, индуцированному курением. Это подтверждается данными, демонстрирующими повышенное образование АФК в стареющих артериях на фоне курения [15].

В ряде исследований описан провоспалительный сдвиг в экспрессии сосудистых цитокинов в коронарных артериях на фоне старения [34]. Важно отметить повышенное образование в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках с возрастом таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α и β, интерлейкин-6, и повышение с возрастом аффинности ядерного фактора κВ [15]. Таким образом, предполагается, что возраст-обусловленный окислительно-нитрозативный стресс запускает и поддерживает активность ядерного фактора κВ и/или PARP (даже в отсутствие экзогенных прооксидантных факторов). Поскольку разнообразные антиоксидантные и противовоспалительные (например, NO-зависимые сигнальные) пути угнетаются с возрастом, можно сделать вывод о чрезвычайной уязвимости стареющих сосудов к провоспалительному влиянию сигаретного дыма.

Курение также влияет на жесткость артерий. В связи с этим заслуживает внимания работа A.Mahmud и соавт. [35], в кото-

рой на группе из 185 курильщиков и некурящих (средний возраст 22 ± 5 лет) оценивались острые и хронические эффекты курения на свойства магистральных артерий. Состояние артериального русла оценивалось с помощью апplanationной тонометрии и оценки аортальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Было выявлено, что аортальное САД и индекс аугментации были достоверно выше, а амплификация ПАД на участке аорта–плечевая артерия достоверно ниже у курильщиков по сравнению с некурящими. Острыми эффектами, возникающими непосредственно после курения, явились достоверное увеличение аортального АД и АД, измеренного на плечевой артерии, индекса аугментации и СРПВ. Таким образом, данное исследование указывает на то, что кроме всего прочего курение также повышает жесткость магистральных артерий. Помимо этого снижение амплификации ПАД у курильщиков отражает снижение эластичности у них артериального русла. В других работах продемонстрировано, что курение также уменьшает податливость как магистральных артерий эластического типа, так и артерий мышечного типа среднего калибра [35]. Y.Liang и соавт. [36] показали повышение индекса жесткости сонных артерий у курильщиков среднего и старшего возраста в сравнении с некурящими лицами. В дополнение к описанному механизму влияния курения на сосуды повышение жесткости артерий у курильщиков может быть обусловлено увеличением количества образующихся и циркулирующих катехоламинов, поскольку никотин также стимулирует симпатические ганглии и провоцирует в центральной нервной системе выброс симпатических медиаторов, кроме того, он угнетает продукцию NO и потенцирует эндотелиальную дисфункцию [37].

Также следует привести результаты открытой многоцентровой проспективной программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор® на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике) [38], в котором приняли участие 10 тыс. пациентов из 300 медицинских учреждений разных регионов России. В окончательный анализ вошло 4954 регистрационные карты. В исследование включались пациенты в возрасте 35–75 лет с впервые выявленной АГ и с ранее диагностированной АГ в случае недостижения целевых цифр АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне приема тех или иных АГП. В соответствии с решением врача включенные пациенты переводились на терапию препаратом Экватор® с отменой ранее принимаемых ИАПФ, сартанов и/или антагонистов кальция. Период наблюдения равнялся 4 нед. Необходимо отметить, что 18,6% принявших участие в исследовании являлись курильщиками, среднее число сигарет, выкуриваемых в день, составляло $14,1 \pm 6,7$. Более 10 сигарет в день выкуривали 50,7% больных. Длительность курения в среднем составила $21,5 \pm 11$ мес. У 40,1% пациентов длительность курения была более 20 лет. В результате исследования было показано, что препарат Экватор® обладает хорошими антигипертензивными свойствами: выраженность снижения САД и ДАД была одинаковой у лиц разного пола (соответственно $-28/13,1$ мм рт. ст. у женщин и $-28/13,6$ мм рт. ст. – у мужчин), не зависела от наличия стенокардии напряжения и сахарного диабета. Через 1 мес от начала изменения терапии целевых уровней АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигли 51,5% пациентов: целевого САД – 59,7%, целевого значения ДАД – 69,4%.

Необходимо привести возможные механизмы, благодаря которым ФК А/Л эффективно снижает АД у курящих больных с ГБ. В литературе имеются немногочисленные данные [39], указывающие на то, что помимо блокады образования мощнейшего вазоконстриктора – ангиотензина II, ИАПФ, в частности лизиноприл, улучшают эндотелиальную функцию у курильщиков, увеличивая как тоническое, так и рецептор-опосредованное высвобождение NO. Предполагаются как минимум три механизма увеличения биодоступности NO на фоне применения ИАПФ [39]. Первый из них связан с тем, что препараты из данной группы способствуют замедлению деграда-

ции брадикинина и его накоплению в организме, а это в свою очередь ведет к увеличению образования NO через β_2 -кининовые рецепторы [40]. Вместе с тем необходимо отметить, что данный путь продукции NO остается дискутабельным [41]. Другой механизм связан с тем, что ангиотензин II через повышение активности НАДФ/НАДФ-Н-оксидазы потенцирует образование супероксид-анионов [42], которые, с одной стороны, напрямую взаимодействуя с NO, ведут к его инактивации и распаду, с другой стороны, на фоне такой биохимической реакции нарастает выраженность оксидативного стресса, вызывающего окисление липопротеинов, последние, в свою очередь, после такой модификации приобретают способность увеличивать деградацию NO в еще большей степени. Третий механизм связан с прямым антиоксидантным эффектом ИАПФ, который также может улучшать биодоступность NO [39].

Что касается применения антагонистов кальция у курящих пациентов с ГБ, то здесь следует привести результаты исследования О.В.Федоришиной и соавт. [43], сравнивавших антигипертензивную эффективность карведилола, небиволола и амлодипина у курящих и некурящих больных с ГБ. В работу были включены 130 пациентов с АГ 1–2-й степени, которые получали либо карведилол ($n=56$), либо небиволол ($n=44$), либо амлодипин ($n=30$). Внутри каждой из 3 лечебных групп пациенты также делились на подгруппы курящих и некурящих. Период наблюдения составил 8 нед. В результате было обнаружено, что у курящих больных АГ по данным СМАД выявлено ослабление антигипертензивного эффекта карведилола для САД и ДАД и небиволола – для САД. Также отмечена высокая антигипертензивная эффективность амлодипина независимо от статуса курения. На основании этого исследователи пришли к выводу, что амлодипин следует рекомендовать как один из препаратов выбора у курящих пациентов с ГБ. Говоря о механизмах, обеспечивающих выраженное антигипертензивное действие амлодипина, авторы указывают собственно на иной способ вазодилатации на фоне применения препаратов данного класса, связанный с блокадой кальциевых каналов, а не с влиянием на симпатическую нервную систему или функцию эндотелия. Сходным образом A.Leone [44] рекомендует

применение антагонистов кальция у курящих пациентов, поскольку, во-первых, на фоне курения возникает мощная вазоконстрикция, а во-вторых, с возрастом в стенке артерий формируются депозиты кальция, в еще большей степени потенцирующие их спазм. Здесь также важно принимать во внимание, что, как указывалось выше, одним из важнейших неблагоприятных эффектов вдыхания табачного дыма служит ускорение сосудистого старения, которое, в свою очередь, стимулирует инволютивные процессы в сосудистой стенке, в том числе, вероятно, и отложение кальция. В такой ситуации применение блокаторов кальциевых каналов может явиться весьма рациональной лечебной тактикой.

Исходя из представленных данных, хороший антигипертензивный эффект ФК А/Л, полученный нами в подгруппе курящих пациентов с ГБ, возможно, объясняется с одной стороны, способностью ИАПФ, в частности лизиноприла, помимо торможения синтеза ангиотензина II, стимулировать образование NO, а с другой – блокадой вазоконстрикции, имеющей первостепенное значение при курении, на фоне применения антагониста кальция амлодипина в составе изучаемой ФК.

Таким образом, на основании полученных в настоящей работе результатов можно сделать вывод, что ФК А/Л (препарат Экватор®) обладает эффективными антигипертензивными свойствами как у курящих, так и у некурящих пациентов с ГБ. Следует отметить, что у курящих больных ГБ нередко сочетается с дислипидемией, и в такой клинической ситуации помимо контроля АД требуется нормализация липидного профиля крови. Здесь препаратами выбора согласно рекомендациям по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению атеросклероза являются статины [45]. На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке для такой категории пациентов имеется уникальная тройная ФК – препарат Экватор® («Гедон Рихтер», Венгрия), сочетающая в себе мощные антигипертензивные свойства амлодипина и лизиноприла, а также позволяющая корректировать липидный спектр крови благодаря входящему в его состав представителю класса статинов – розувастатину.

Литература/References

- Nakamura K, Barzi F, Lam TH et al.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke* 2008; 39 (6): 1694–702. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.496752.
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина. 2014; 5: 42–52. / Balanova Iu.A., Kontsevaia A.V., Shal'nova S.A. i dr. Rasprostranennost' povedencheskikh faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii po rezul'tatam issledovaniya ESSE-RF. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 5: 42–52. [in Russian]
- Комплексное наблюдение условий жизни населения. Федеральная служба государственной статистики. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html. / Kompleksnoe nabludenie uslovii zhizni naseleniia. *Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki*. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html. [in Russian]
- Судьба курильщиков в России. Пресс-выпуск №2643. Институт ВЦИОМ. URL: <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. / Sud'ba kuril'shchikov v Rossii. *Press-vypusk* №2643. *Institut Vtsiom*. URL: <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. [in Russian]
- Минздрав решил отучить россиян от курения запретом на продажу сигарет. Известия. URL: <http://izvestia.ru/news/656193> / Minzdrav reshit' otuchit' rossiian ot kureniia zapretom na prodazhu sigaret. *Izvestia*. URL: <http://izvestia.ru/news/656193> [in Russian]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebiridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–28.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1731–68.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32 (7): 1359–66.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28 (1): 1–39.e14.
- Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS et al. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 3128–44.
- Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107 (18): 2342–7.
- Czernin J, Walder C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45 (5): 395–404.
- Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of tumor necrosis factor- α , NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (3): 418–24.
- Raveendran M, Wang J, Senthil D et al. Endogenous nitric oxide activation protects against cigarette smoking induced apoptosis in endothelial cells. *FEBS Lett* 2005; 579 (3): 733–40.
- Orosz Z, Csiszar A, Labinskyy N et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292 (1): H130–H139.
- Knight-Lozano CA, Young CG, Burrow DL et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation* 2002; 105 (7): 849–54.
- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91 (3A): 7A–11A.
- Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raj L. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (6): 1031–6.
- Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87 (1): 315–424.

25. József L, Khreiss T, El Kebir D, Filep JG. Activation of TLR-9 induces IL-8 secretion through peroxynitrite signaling in human neutrophils. *J Immunol* 2006; 176 (2): 1195–202.
26. Loft S, Vistisen K, Ewertz M et al. Oxidative DNA damage estimated by 8-hydroxydeoxyguanosine excretion in humans: influence of smoking, gender and body mass index. *Carcinogenesis* 1992; 13 (12): 2241–7.
27. Chen HW, Chien ML, Chung YH et al. Extracts from cigarette smoke induce DNA damage and cell adhesion molecule expression through different pathways. *Chem Biol Interact* 2004; 150 (3): 233–41.
28. Ames BN. Endogenous oxidative DNA damage, aging, and cancer. *Free Radic Res Commun* 1989; 7 (3–6): 121–8.
29. Bäckai S, Rajesh M, Mukhopadhyay P et al. Decreased age-related cardiac dysfunction, myocardial nitrate stress, inflammatory gene expression, and apoptosis in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): H909–H918.
30. Kamp DW, Srinivasan M, Weitzman SA. Cigarette smoke and asbestos activate poly-ADP-ribose polymerase in alveolar epithelial cells. *J Invest Med* 2001; 49 (1): 68–76.
31. Hassa PO, Covic M, Hasan S et al. The enzymatic and DNA binding activity of PARP-1 are not required for NF-kappa B coactivator function. *J Biol Chem* 2001; 276 (49): 45588–97.
32. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11 (3): 298–300.
33. Labinsky N, Csiszar A, Veress G et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem* 2006; 13 (9): 989–96.
34. Csiszar A, Ungvari Z, Koller A et al. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. *FASEB J* 2003; 17 (9): 1183–5.
35. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41 (1): 183–7.
36. Liang YL, Shiel LM, Teede H et al. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension* 2001; 37 (1): 6–11.
37. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998; 3 (1): 21–8.
38. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. и соавт. Результаты российской Программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за Эффективностью и влиянием Препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике). *Кардиология*. 2014; 54 (3): 15–22. / Glezer M.G., Vygodin V.A., Avakian A.A., Prokof'eva E.B. i soavt. Rezul'taty rossiiskoi Programmy EKSPERT (Postmarketingovoe nabludenie za Effektivnost'iu i vlianiem PrEparata EkvatoR na kachestvo zhizni u patsientov s arterial'noi gipertoniei v ambulatornoi praktike). *Kardiologiya*. 2014; 54 (3): 15–22. [in Russian]
39. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101 (1): 53–8.
40. Cachofeiro V, Sakakibara T, Nasjletti A. Kinins, nitric oxide, and the hypotensive effect of captopril and ramipril in hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 138–45.
41. Koh KK, Bui MN, Hathaway L et al. Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83 (3): 327–31.
42. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74 (6): 1141–8.
43. Федоришина О.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А. Эффективность антигипертензивных препаратов с вазодилатирующим действием в зависимости от статуса курения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013; 12 (1): 25–31. / Fedorishina O.V., Protasov K.V., Dzizinskii A.A. Effektivnost' antigipertenzivnykh preparatov s vazodilatiuiushchimi deistviem v zavisimosti ot statusa kureniia. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2013; 12 (1): 25–31. [in Russian]
44. Leone A. Does Smoking Act as a Friend or Enemy of Blood Pressure? Let Release Pandora's Box. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 264894.
45. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ak_info@list.ru