

Артериальная жесткость как терапевтическая мишень для курильщиков с коморбидностью

А. И. Гордеев, Л. Д. Хидирова, С. А. Каленова, З. М. Осмиева, А. А. Василенко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Курение сигарет уже давно считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и основной предотвратимой причиной смерти и инвалидности в развитых и развивающихся странах. Известно, что курение может вызывать эндотелиальную дисфункцию и гемодинамические дефекты, такие как артериальная жесткость. Среди различных суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска артериальная жесткость играет центральную роль и является сильным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, помимо классических сердечно-сосудистых факторов риска. В данном обзоре представлены основные механизмы, объясняющие развитие жесткости артерий при курении, представлены различные варианты лечения артериальной жесткости как терапевтической мишени для курильщиков с кардиореспираторной коморбидностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная жесткость, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина 2, антагонисты кальция, курение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Arterial stiffness as therapeutic target for smokers with comorbidity

A. I. Gordeev, L. D. Khidirova, S. A. Kalenova, Z. M. Osmieva, A. A. Vasilenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

SUMMARY

Cigarette smoking has long been considered a risk factor for cardiovascular disease and a major preventable cause of death and disability in developed and developing countries. It is known that smoking can cause endothelial dysfunction and hemodynamic defects such as arterial stiffness. Among various surrogate markers of cardiovascular risk, arterial stiffness plays a central role and is a strong independent predictor of cardiovascular events, in addition to classical cardiovascular risk factors. This review presents the main mechanisms that explain the development of arterial stiffness during smoking, presents various treatment options for arterial stiffness as a therapeutic target for smokers with cardiorespiratory comorbidity.

KEYWORDS: arterial stiffness, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium antagonists, smoking.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Артериальная система обладает двумя основными функциями – транспортной и демпфирующей. Первая функция зависит от ширины просвета сосуда и сопротивления потоку крови. Нарушение транспортной функции проявляется при сужении сосуда в связи с его стенозом / окклюзией или спазмом. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание колебаний давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка (ЛЖ), и превращение пульсирующего артериального кровотока в необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при нарушении растяжимости артериальной стенки и вызывает ряд патофизиологических явлений, увеличивающих риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Давление, возникающее при каждом сердечном сокращении в крупных проводящих сосудах, несут в основном два белка внеклеточного матрикса – эластин и коллаген. Увеличение соотношения коллагена и эластана в про-

цессе старения является классической детерминантой артериальной жесткости (АЖ). Другие механизмы, способствующие развитию АЖ, включают слабовыраженное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию и жесткость гладких мышц сосудов, перекрестное связывание коллагена и эластана, кальцификацию, метаболические изменения. Таким образом, как старение, так и ряд хронических заболеваний, которые связаны с вышеперечисленными механизмами, тесно связаны с АЖ [2].

Влияние курения на артериальную жесткость

Острое, хроническое и пассивное курение оказывает пагубное влияние на АЖ. Также было показано, что хроническое курение играет роль в повышении чувствительности артериальной реакции на острое курение [3].

Патофизиологически курение может способствовать АЖ, влияя на несколько механизмов, таких как изменение метаболизма липидов и глюкозы, индукция воспаления

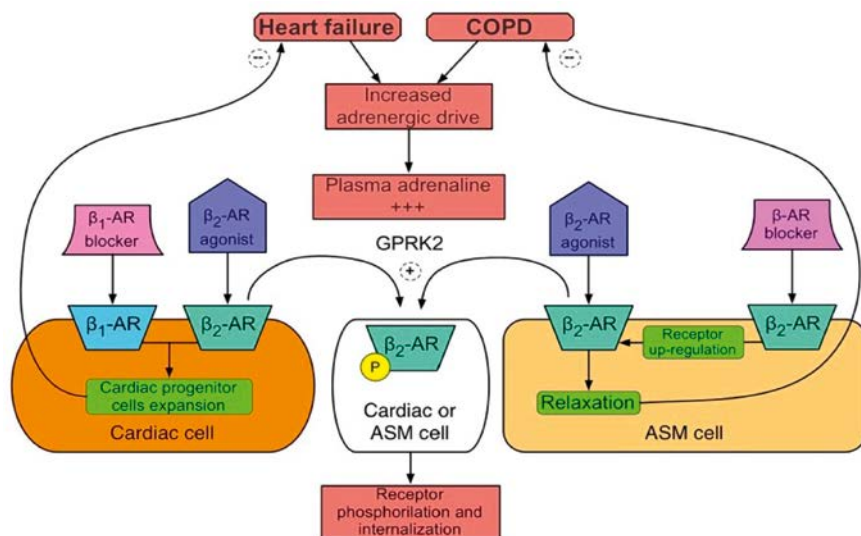


Рисунок 1. Фармакологическое обоснование комбинации блокаторов β -адренорецепторов и агонистов β_2 -АР у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей сердечной недостаточностью (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

Примечание: heart failure – сердечная недостаточность, COPD – ХОБЛ, increased adrenergic drive – повышенный адренергический эффект, plasma adrenaline – плазменный адреналин, β_1 -AR blocker – блокатор β_1 -адренорецепторов, β_2 -AR agonist – агонист β_2 -адренорецепторов, GPRK2 – киназа 2 рецептора, связанная с G-белком, β -AR blocker – блокатор β -адренорецепторов, β_1 -AR – β_1 -адренорецептор, β_2 -AR – β_2 -адренорецептор, receptor up-regulation – активация рецепторов, cardiac progenitor cells expansion – экспансия сердечных клеток – предшественников, cardiac cell – сердечная клетка, relaxation – расслабление, ASM cell – клетка гладкой мускулатуры дыхательных путей, cardiac or ASM cell – сердечная клетка или клетка гладкой мускулатуры дыхательных путей, receptor phosphorylation and internalization – фосфорилирование и интернализация рецепторов.

и окислительного стресса или нарушение функции эндотелия [4]. На липидный обмен влияет курение из-за измененного высвобождения катехоламинов и активности липопротеинлипазы, что приводит к повышению уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови, а также снижению уровня липопротеидов высокой плотности. При этом развивается атеросклероз и, следовательно, предположительно, артериальная жесткость. Курение вызывает резистентность к инсулину и повышает риск развития сахарного диабета. Было показано, что риск развития сахарного диабета остается высоким у заядлых курильщиков даже после прекращения курения. Как инсулинорезистентность, так и сахарный диабет вызывают артериальную жесткость, что оказывает значительное клиническое воздействие, поскольку артериальная жесткость была идентифицирована как самостоятельный фактор риска смертности у людей с сахарным диабетом [5]. Интересно, что недавние исследования также выявили, наоборот, артериальную жесткость как фактор риска развития сахарного диабета [6, 7]. Одним из основных основополагающих механизмов артериальной жесткости в диабетическом состоянии является дисрегуляция оксида азота [8]. В этом контексте сам окислительный стресс также вызван курением [9] и приводит к артериальной жесткости за счет производства активных форм кислорода, что приводит к снижению оксида азота путем ингибирования синтазы оксида азота [10]. Кроме того, курение вызывает снижение уровня эндогенных антиоксидантов с последовательным снижением защиты от окислительного стресса. Прокоагуляторное состояние провоцируется дисбалансом внутрипластинчатого окислительно-восстановительного состояния из-за снижения биоактивности тромбоцитарного оксида азота [11, 12], а текущее курение влияет не только на артериальную сосудистую систему, но и на венозную систему с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии [13]. В условиях нарушения синтеза оксида азота также происходит снижение функции эндотелия вследствие того, что курение усиливает АЖ [14]. Кроме того, курение вызывает воспаление из-за несоответствия экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов. Воспаление тесно связано с артериальной жесткостью и дополнительно провоцирует кальцификацию и ремоделирование артерий [3]. Было показано, что артериальная жесткость выше у людей с артериальной гипертензией, а риск арте-

риальной гипертензии повышается при курении. Кроме того, было показано, что курение ослабляет эффект снижения жесткости антигипертензивных препаратов. Предполагается, что курение и артериальная гипертензия влияют на артериальную жесткость по сходным механизмам, главным образом способствуя окислительному стрессу [4].

АЖ проявляется уже у больных среднего возраста со среднетяжелым течением заболевания и усугубляется по мере нарастания тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Избыточная ригидность артерий и ускоренное отражение пульсовой волны оказывают существенное влияние на повышение центрального артериального давления. Повышение давления в восходящей аорте увеличивает нагрузку на левый желудочек и способствует формированию его гипертрофии, ухудшает диастолическое расслабление и в конечном счете снижает насосную функцию сердца. Учитывая установленное повышение жесткости сосудов у больных ХОБЛ и выявленные взаимосвязи с индексом SCORE, можно предполагать увеличение у них кардиоваскулярного риска [15].

При кардиореспираторной коморбидности, сопровождающейся синдромом взаимного отягощения, формируются определенные особенности клинической картины ввиду общности некоторых звеньев патогенеза. Как уже подчеркивалось, лежащие в основе патофизиологические механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск при ХОБЛ, остаются неясными, но могут включать жесткость артерий, воспаление и дисфункцию эндотелия как следствие системного воздействия химических веществ, содержащихся в сигаретном дыме или загрязнении воздуха [16].

Фармакотерапия коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости β -блокаторов

На рисунке 1 показано фармакологическое обоснование комбинации β -блокаторов и β_2 -агонистов у пациентов как с ХОБЛ, так и с сердечной недостаточностью [17].

Селективные β_1 -блокаторы обладают в 20 раз большей аффинностью к β_1 -рецепторам, этот подкласс агентов значительно реже вызывает бронхоконстрикцию. Селективные β_1 -блокаторы и β_2 -агонисты могут иметь взаимодополняющие эффекты, поскольку применение β_1 -блокаторов у пациентов с ХОБЛ может повышать чувствительность β_2 -рецепторов к β_2 -агонистам, снижая их потребность [18, 19]. Метаанализ, исследующий влияние β -блокаторов у пациентов с ХОБЛ, показал значительное снижение обострений и смертности от бронхиальной обструкции [20–26]. При появлении β -адреноблокаторов третьего поколения, небиволола, обладающего высокой β_1 -селективностью и дополнительными вазодилатирующими свойствами, значительно расширились возможности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) в случае применения небиволола в дозе 5 мг в сутки улучшалась эндотелиальная функция и существенно снижалось давление в легочной артерии [27, 28]. Результаты крупномасштабного метаанализа в совокупности показали, что бета-блокаторы оказывали более благоприятное влияние, чем плацебо, на скорость пульсовой волны (PWV), периферическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений, но менее благоприятное влияние, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА), на все, кроме частоты сердечных сокращений, особенно в клинических исследованиях с более длительной продолжительностью лечения и более высоким базовым показателем PWV [29–33]. Однако следует подчеркнуть, что большинство сопоставимых данных было получено с селективным бета-блокатором ателололом, поэтому применение этих результатов нельзя экстраполировать на другие препараты того же или других классов бета-блокаторов [35].

Результаты постфактум-анализа позволяют предположить, что бронходилататоры длительного действия (в данном исследовании

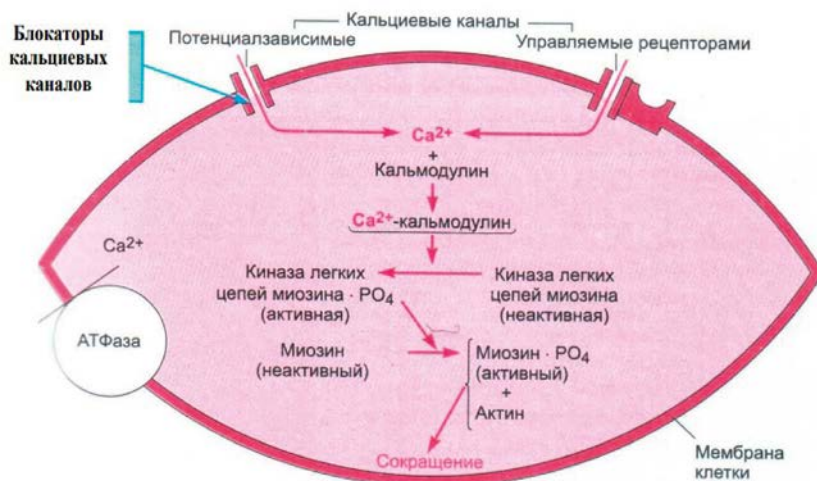


Рисунок 2. Локализация действия блокаторов кальциевых каналов в гладких мышцах артерий (D. A. Harkevich. 8th edition, revised).

FF/VI-флутиказона фураат/вилантерол, ТЮ-тиотропия бромид) могут снижать скорость пульсовой волны в аорте (aPWV) у пациентов с ХОБЛ и исходно повышенные значения. В случае повторения в плацебо-контролируемом исследовании наши результаты могут иметь значение при рассмотрении способов снижения повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ. В целом как FF/VI, так и ТЮ хорошо переносились в ходе этого 12-недельного исследования [34, 36].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости антагонистов кальция

Наибольшее количество доказательств получено для дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Основной механизм их действия (рис. 2) – уменьшение поступления Ca^{2+} через кальциевые L-каналы, чувствительные к БКК. Строго говоря, БКК не вступают в какой-либо антагонизм с ионами кальция и не блокируют кальциевые каналы, но влияют на их модуляцию, увеличивая и (или) уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N1 и N2 – открытые каналы) и изменяя, таким образом, кальциевый ток. Как известно, сокращение гладкомышечных клеток сосудов зависит от концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, и если подавить трансмембранный вход Ca^{2+} , его количество в цитоплазме клетки и ее готовность к сокращению уменьшатся. Все БКК, расслабляя гладкие мышцы артериол, снижают АД и общее периферическое сопротивление сосудов, тем самым снижая артериальную жесткость [35].

Было доказано, что они снижают центральное кровяное давление больше, чем периферическое кровяное давление, усиливают пульсовое давление, демонстрируя эффект снижения жесткости [32, 37].

В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных ССЗ в сочетании с ХОБЛ. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция, как периферических вазодилататоров, способствует улучшению показателей гемодинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что при воздействии представителей этой группы препаратов бронхиальная проходимость не ухудшается. Кроме того, имеются сведения, что при применении антагонистов кальция у этой категории больных улучшаются показатели жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также снижается давление в легочной артерии [16]. Так, работа Д. А. Яхонтова и др. гласит, что у пациентов с АГ и ХОБЛ I–II стадии в анамнезе добавление к лечению амлодипина сопровождалось выраженной положительной динамикой как объемных – снижение систолического давления в легочной артерии, так и скоростных показателей функции легочной вентиляции [22].

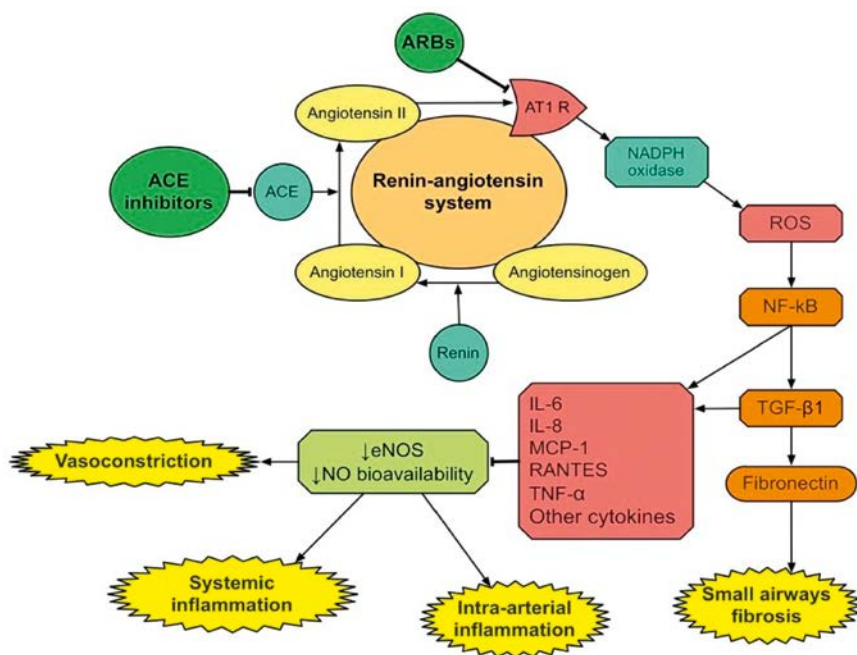


Рисунок 3. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1 на окислительный стресс, провоспалительную сигнализацию и пролиферативные эффекты, вызванные активацией ренин-ангиотензиновой системы.

Примечание: ACE inhibitors – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ACE – ангиотензинпревращающий фермент, Angiotensin I – ангиотензин 1, Angiotensin II – ангиотензин 2, ARBs – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, Renin-angiotensin system – ренин-ангиотензиновая система, Angiotensinogen – ангиотензиноген, renin – ренин, AT1 R – рецептор ангиотензина 2 первого типа, NADPH oxidase – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза, ROS – активные формы кислорода, NF-κB – ядерный фактор транскрипции каппа, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста – бета 1, IL – интерлейкин, MCP-1 – моноцитарный фактор хемотаксиса-1, RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации, TNF-α, other cytokines – фактор некроза опухоли α, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, NO bioavailability – биодоступный оксид азота, Fibronectin – фибронектин, vasoconstriction – спазм сосудов, systemic inflammation – системное воспаление, intra-arterial inflammation – интраартериальное воспаление, small airways fibrosis – фиброз мелких дыхательных путей (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина 2

Ренин-ангиотензиновая система потенциально вовлечена в патогенез ХОБЛ благодаря ее участию в индукции провоспалительных медиаторов в легких [23]. Рисунок 3 отражает защитную роль иАПФ и БРА против воспаления, сужения сосудов и фиброза мелких дыхательных путей, вызванных активацией ренин-ангиотензиновой системы [17].

Мортенсен и его коллеги показали, что догоспитальное использование статинов и ингибиторов АПФ было связано со снижением смертности у пациентов, госпитализированных с обострениями ХОБЛ [24]. Имеются данные, что действие иАПФ связано со снижением давления в легочной артерии у больных ХОБЛ, повышением уровня сатурации кислородом и физической активности [25]. Продemonстрировано, что иАПФ оказывали благотворное влияние на снижение жесткости артерий, которое не зависело от изменения артериального давления. Механизм того, как иАПФ улучшают растяжимость артерий, основан на способности подавлять ангиотензин II и повышать брадикинин. ИАПФ также ингибировали оксидазу никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и снижали окислительный стресс в сосудистой ткани, что подразумевает защитный эффект сердечно-сосудистой системы. Что касается уравнивания эффективного воздействия против жесткости с эффектом снижения артериального давления, результаты настоящего исследования показали, что БРА, связывающиеся с рецептором ангиотензина II типа 1, были аналогичны иАПФ [39]. Однако наиболее частым побочным эффектом терапии ингибиторами АПФ является кашель, который развивается у 5–20% пациентов и может быть проблематичным для пациентов с ХОБЛ. Данные обсервационного когортного исследования среди пациентов с ХОБЛ, которые прини-

мали иАПФ или БРА, показали, что БРА были связаны с меньшим количеством осложнений ХОБЛ, включая тяжелые обострения, пневмонию и смертность, чем иАПФ [26].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости статинов

На рисунке 4 показано влияние статинов на метаболический путь мевалоната, что приводит к противовоспалительному действию и защите от гиперреактивности бронхов. Это указывает на потенциальную роль статинов в профилактике обострений ХОБЛ [17].

Установлено, что на фоне применения статинов течение ХОБЛ становится более благоприятным – снижаются темп прогрессирования патологического процесса, количество госпитализаций, уровень сердечно-сосудистой и респираторной смертности таких пациентов. Кроме этого, терапия статинами ассоциируется и со снижением легочного артериального давления у пациентов с ХОБЛ, вероятно, через усиление локального синтеза оксида азота [16]. Результаты метаанализа показывают, что применение статинов снижает жесткость артерий, по крайней мере, частично, независимо от сопутствующих изменений АД и уровня липидов [34]. В сравнительном аспекте выявлена способность розувастатина в дозе 20 мг усиливать антигипертензивный и вазопротективный эффект комбинации АКК и ингибитора АПФ, что привело к снижению всех изученных показателей сосудистой жесткости и центральной гемодинамики в группе пациентов, получавших тройную комбинацию розувастатина, амлодипина и лизиноприла [27]. Показано, что длительная терапия статинами улучшает жесткость артерий [37]. Краткосрочная терапия статинами оказывает благоприятное влияние на улучшение жесткости артерий по сравнению с плацебо. В конечном счете существуют ограниченные данные о влиянии терапии статинами на жесткость артерий в различных местах и при различных состояниях, и необходимы дальнейшие исследования [38]. Обсервационные исследования показывают, что статины также могут быть связаны с уменьшением распространенности ограничения воздушного потока и уменьшением

снижения ОФВ1 [39]. Однако в крупном проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании симвастина для профилактики обострения ХОБЛ (STATCOPE) среднее число обострений на человека в год было одинаковым в группах симвастина и плацебо [29].

Клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной жесткости антиагрегантов

Существует мнение, что тромбоциты могут играть ключевую роль в привлечении и активации воспалительных клеток [30, 31]. Метаанализ показал, что антитромбоцитарная терапия может значительно способствовать снижению смертности от всех причин у пациентов с ХОБЛ, независимо от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца [32, 39].

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания часто дебютируют одновременно, и их сосуществование связано с худшими исходами, чем любое из них по отдельности. Основой патофизиологической связи между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями является системное воспаление. Системное воспаление и гипоксия усиливаются при ХОБЛ, способствуя повышению жесткости артерий, которая является важнейшим предиктором сердечно-сосудистых катастроф. При назначении препаратов, применяемых в антигипертензивной терапии, пациенты с кардиопульмонарной коморбидностью достигают положительной динамики вследствие предотвращения прогрессирования артериальной жесткости. Ввиду вышесказанного необходимо рассматривать их комплексно.

Список литературы / References

1. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л., Котовская Ю. В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (2): 4–19. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
2. Paapstel K., Kals J. Metabolomics of Arterial Stiffness. *Metabolites* 2022. 12, 370. <https://doi.org/10.3390/metabo12050370>
3. The effect of smoking on arterial stiffness. Robert J Doonan, Anais Hausvater, Ciaran Scallan. *Hypertens Res* 2010 May; 33 (5): 398–410. DOI: 10.1038/hr.2010.25. Epub 2010 Apr 9.

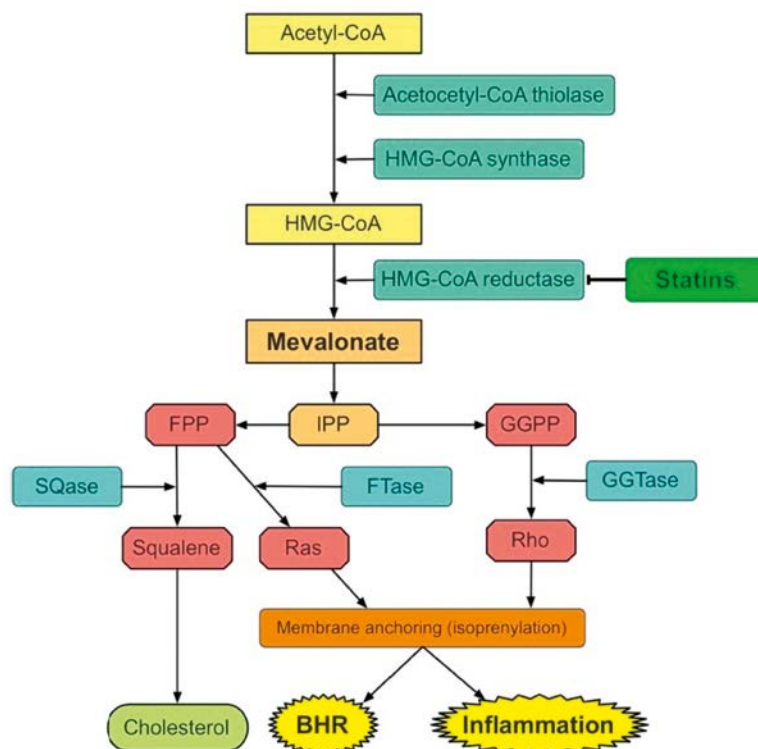


Рисунок 4. Мевалонатный путь и механизм действия статинов.

Примечание: Acetyl-CoA – ацетил-коэнзим А, Acetyl-CoA thiolase – ацетил-коэнзим А тиолаза, HMG-CoA synthase – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А синтаза, HMG-CoA – 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А, mevalonate – мевалонат, IPP – изопентенилпирофосфат, FPP – фарнезилпирофосфат, GGPP – геранилгеранилпирофосфат, SQase – скваленсинтаза, FTase – фарнезилпротеинтрансфераза, GGase – геранилгеранилпротеинтрансфераза, squalene – сквален, ras – фарнезилпирофосфат, rho – эффекторные белки, membrane anchoring (isoprenylation) – крепление мембраны (изопренилирование), cholesterol – холестерол, BHR – бронхиальная гиперреактивность, inflammation – воспаление (адаптировано из M. Cazzola, L. Calzetta, B. Rinaldi et al. [17]).

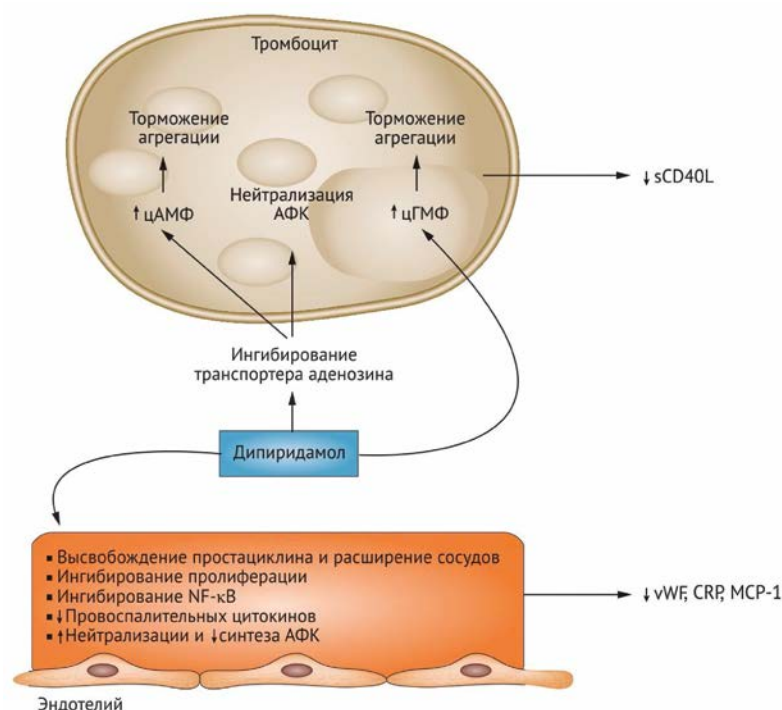


Рисунок 5. Сосудорасширяющий эффект на примере дипиридамола – выражен в intactных клетках, так как он прямо зависит от ответа на аденозин, обратный захват которого ингибируется дипиридамолом. CRP – С-реактивный белок; MCP-1 – хемоаттрактантный белок моноцитов 1; NF-κB, ядерный фактор κB; sCD40L – растворимый лиганд CD40 тромбоцитов; vWF, фактор фон Виллебранда (New approaches to inhibiting platelets and coagulation. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2015).

4. Munzel T, Hahad O, Kuntic M, Kearney JF, Deanfield JE, Daiber A (2020) Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 41 (41): 4057–4070. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa040>
5. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. Omar Hahad, Volker H Schmitt, Natalie Arnold, Karsten Keller, Jürgen H Prochaska, Philipp S Wild. 2023 Feb; 112 (2): 270–284. DOI: 10.1007/s00392-022-02092-1. Epub 2022 Sep 6.
6. Zheng M, Zhang X, Chen S, Song Y, Zhao Q, Gao X, Wu S (2020) Arterial stiffness preceding diabetes: a longitudinal study. *Circ Res* 127 (12): 1491–1498. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317950>
7. Hahad O, Wild PS, Prochaska JH, Schulz A, Hermanns I, Lackner KJ (2019). Endothelial function assessed by digital volume plethysmography predicts the development and progression of type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 8 (20): e012509. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012509>
8. Khidirova L.D., Vasilenko A.A., Dudchenko V.S., Endothelial dysfunction at a young age. Magomedova A.H. Medical science and education of the Urals. 2020. vol. 21. No. 1 (101). pp. 179–183.
9. Kuntic M, Oelze M, Steven S, Kroller-Schon S, Stamm P, Kalinovic S, Frenis K (2020). Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: evidence for a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *Eur Heart J* 41 (26): 2472–2483. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz772>
10. Peluffo G, Calceirado P, Piazenza L, Pizzano N, Radi R (2009) Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296 (6): H1781–1792. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00930.2008>
11. Bamoya J, Glantz SA (2005) Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 111 (20): 2684–2698. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.492215>
12. Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, Murohara T, Imaizumi T (2001) Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers. Mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. *J Am Coll Cardiol* 38 (5): 1320–1327. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01583-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01583-2)
13. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Naess I, Allison MA, Bos WJ, Braekkan SK (2017). Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: An individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 135 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024507>
14. Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, Panova-Noeva M, Schulz A, Lackner KJ, Pfeiffer N (2021). Cigarette smoking is related to endothelial dysfunction of resistance, but not conduit arteries in the general population—results from the gutenberg health study. *Front Cardiovasc Med* 8: 674622. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.674622>
15. Короли Н.А., Долишная Г.Р., & Ребров А.П. (2012). Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*, 90 (9), 38–42.
Karoli N. A., Dolishnaya G. R., & Rebrov A. P. (2012). Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*, 90 (9), 38–42.
16. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 364–371.
Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology: features of treatment. *Pulmonology*. 2016; 26 (3): 364–371.
17. Cazzola M, Calzetta L, Rinaldi B, Page C, Rosano G, Rogliani P, Matera MG. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases. *Drugs*. 2017 May; 77 (7): 721–732. DOI: 10.1007/s40265-017-0731-3. PMID: 28349353.
18. Salpeter SR. Cardioselective beta blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standards of care. *Cardiovasc Rev Rep* 2003; 24: 11.
19. Lin R, Peng H, Nguyen LP, et al. Changes in b2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of 'b-blockers' in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21 (1): 115–24. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.06.003.
20. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
21. Kubota Y., Asai K., Furuse E, et al. Impact of β²-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis*. 2015; 10: 515–523.
22. Яхонтов Д. А., Балабанова Н. Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (3): 339–344.
Yakhontov D. A., Balabanova N. F. Possibilities of third-generation calcium antagonists in the treatment of patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010; 6 (3): 339–344.
23. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol*. 2012; 12 (3): 315–22. DOI: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
24. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009; 10:45. DOI: 10.1186/1465-9921-10-45.
25. Mascitelli L, Pezzetta F. Inhibition of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension response. *Chest*. 2007; 131 (3): 938–939.
26. Lai CC, Wang YH, Wang CY, et al. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2018; 13: 867–874.
27. Khidirova L.D., Mayanskaya N.N. Inflammatory reactions in experimental myocardial damage Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012. T. 8. № 5. С. 717–720. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-5-717-720>
28. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 742–747.
29. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370: 2201–2210.
30. Harrison MT, Short P, Williamson PA, et al. Thrombocytosis is associated with increased short- and long-term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014; 69 (7): 609–15. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203996.
31. Izdzo M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (6): 1416–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.028.
32. Pavasini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, et al. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2016; 13 (4): 509–14. DOI: 10.3109/15412555.2015.1099620.
33. Miodrag Janić, Mojca Lunder, Mišo Šabovič. "Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy". *BioMed Research International*, Vol. 2014, Article ID 621437, 11 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/621437>
34. Lanfranco D'ella, Ersilia La Fata, Arcangelo Iannuzzi & Paolo O. Rubba (2018): Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension* <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1411498>.
35. Wenquan Niu, Yue Qi. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of beta-blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1; 218: 109–117. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.017. Epub 2016 May 13.
36. Jean-Louis Pepin, John R Cockcroft, Dawn Midwinter, Sanjay Sharma, David B Rubin, Stefan Andreas. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: A comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest*. 2014 Dec; 146 (6): 1521–1530. DOI: 10.1378/chest.13-2859.
37. Ikdahl E, Roloffstad S, Hisdal J, Olsen IC, Pedersen TR, Kvien TK, et al. (2016) Sustained Improvement of Arterial Stiffness and Blood Pressure after Long-Term Rosuvastatin Treatment in Patients with Inflammatory Joint Diseases: Results from the RORA-AS Study. *PLoS ONE* 11 (4): e0153440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153440>.
38. Sikarin Upala, Kamonkiat Wirunsawanya, Veeravich Jaruvongvanich, Anawin Sanguankeo. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2017 Jan 15; 227: 338–341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.073. Epub 2016 Nov 9.
39. Chih-Hsuan Yen, Yau-Huei Lai, Chung-Lieh Hung, Ping-Ying Lee. Angiotensin receptor blockade effect on peripheral muscular and central aortic arterial stiffness: A meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Acta Cardiol Sin*. 2014 Mar; 30 (2): 98–107. PMID: PMC4805014.

Статья поступила / Received 21.02.23

Получена после рецензирования / Revised 28.02.23

Принята в печать / Accepted 01.03.23

Сведения об авторах

Гордеев Алексей Игоревич, студент VI курса лечебного факультета.
E-mail: atirador99@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6682-5644

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины.
E-mail: h_ludmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Каленова Софья Александровна, студентка VI курса лечебного факультета.
E-mail: vanessa2000yutu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7286-7461

Осмиева Зурида Магомедовна, студентка VI курса. E-mail: z.m.osmieva@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-4735-3861

Василенко Анна Анатольевна, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета. E-mail: vasilenko_anya@inbox.ru

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Гордеев Алексей Игоревич. E-mail: atirador99@mail.ru

About authors

Gordeev Aleksey I., 6th year student of Faculty of Medicine.
E-mail: atirador99@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6682-5644

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: h_ludmila73@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-1250-8798

Kalenova Sofya A., 6th year student of Faculty of Medicine.
E-mail: vanessa2000yutu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7286-7461

Osmieva Zurida M., 5th year student. E-mail: z.m.osmieva@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-4735-3861

Vasilenko Anna A., assistant of Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of Faculty of Pharmacy.
E-mail: vasilenko_anya@inbox.ru

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Corresponding author: Gordeev Alexey I. E-mail: atirador99@mail.ru

Для цитирования: Гордеев А.И., Хидирова Л.Д., Каленова С.А., Осмиева З.М., Василенко А.А. Артериальная жесткость как терапевтический мишень для курящих с коморбидностью. *Медицинский алфавит*. 2023; (4): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-39-44>.

For citation: Gordeev A.I., Khidirova L.D., Kalenova S.A., Osmieva Z.M., Vasilenko A.A. Arterial stiffness as therapeutic target for smokers with comorbidity. *Medical alphabet*. 2023; (4): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-4-39-44>.

