ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И КУРЕНИЕ

Ю.В. Лукина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Лекарственные препараты и курение

Ю.В. Лукина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Курение - известный фактор риска многих заболеваний, оказывающий влияние на эффективность и безопасность лечения лекарственными препаратами путем воздействия на течение различных физиологических процессов и модификации метаболизма лекарственных средств. Результаты ряда крупных исследований продемонстрировали снижение эффективности некоторых сердечно-сосудистых препаратов у курящих больных.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность селективного и неселективного бета-адреноблокаторов у курящих и некурящих пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. При помощи проб с физической нагрузкой на тредмиле оценивалась антиангинальная эффективность препаратов у пациентов обеих групп, подбирались эффективные дозы бисопролола и пропранолола.

Результаты. Обнаружено, что курящим больным в 2 раза чаще требуется назначение удвоенных доз препаратов. Выявлена сниженная антиангинальная активность обоих бета-адреноблокаторов у курящих больных, особенно неселективного пропранолола. При оценке параметров спирографии было найдено, что независимо от статуса курения неселективный бета-адреноблокатор пропранолол статистически значимо снижает показатели бронхиальной проходимости по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, при лечении пропранололом зарегистрировано большее число побочных эффектов в обеих группах больных, причем у курящих - на 30% больше, чем у некурящих.

Заключение. Курение снижает эффективность и безопасность лечения бета-адреноблокаторами особенно неселективными.

Ключевые слова: курение, эффективность и безопасность лечения, сердечно-сосудистые препараты, пациенты с ишемической болезнью сердца, бета-адреноблокаторы.

РФК 2005;1:31-36

Drugs and smoking

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Preventive Pharmacology Department.

J. V. Lukina

Smoking is a well – known risk factor of many diseases. It influences the efficacy and safety of drug treatment by affecting the course of different physiological processes and modifying the metabolism of drugs. The number of researches showed decrease in efficacy of some cardiovascular drugs in smokers.

Aim. To compare efficacy and safety of selective and non-selective beta–adrenoceptor blockers in smokers and nonsmokers with chronic ischemic disease.

Material and Methods. Antianginal efficacy of drugs in patients of both groups was evaluated by burden tests on treadmill, effective doses of bisoprolol and propranolol were adjusted.

Results. The result shows that smokers two times more often need prescription of double doses of drugs. Depressed antianginal activity of both beta-adrenoceptor blockers, especially of non-selective propranolol, in smokers was revealed. When evaluating the parameters of spirography, it was found that non-selective beta-adrenoceptor blocker propranol statistically significant decreases figures of bronchial passage, irrespective of the status of smoking. Moreover, with propranol treatment, bigger number of side effects is registered in both groups, demonstrating 30% more in smokers compared to nonsmokers.

Conclusion. Smoking attenuates efficacy and safety of beta-blockers, especially these of non-selective ones.

Key words: smoking, efficacy and safety of treatment, cardiovascular drugs, patients with ischemic heart disease, beta-adrenoceptor blockers.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:31-36

Курение – доказанный фактор риска многих заболеваний и их осложнений. Распространенность курения в Российской Федерации чрезвычайно велика: среди взрослого населения России курит боле 60% мужчин и около 10% женщин [2,9]. В РФ и во многих развитых странах мира курение способствует развитию и прогрессированию тяжелых поражений легких, сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта и является одной из ведущих причин преждевременной смерти трудоспособного населения [1,2,7,8].

К сожалению, даже наличие заболеваний у многих больных не приводит к отказу от пагубной привычки. По данным В.В. Гафарова и соавт., более половины мужчин и около 5% женщин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), продолжают курить [1]. Поэтому в повседневной практике врачам-клиницистам нередко приходится сталкиваться с проблемой назначения лекарственных препаратов курящим больным. Ситуация осложняется тем, что применение ряда препаратов может быть ограничено или противопоказано в связи с наличием у пациента различных сопутствующих заболеваний, спровоцированных курением: хронического обструктивного бронхита, язвенной болезни, поражения периферических артерий и других. Помимо этого, было обнаружено, что курение является мощным фактором, влияющим на показатели эффективности и безопасности лечения многими лекарственными препаратами.

Основные компоненты курения: листья табака содержат от 70 до 300 химических веществ. Известно, что около 40 компонентов табачного дыма явля-

ются канцерогенами (наиболее опасным признан диметилнитрозамин, поражающий легкие и печень) [5,7]. Под действием высокой температуры путем возгонки летучих и нелетучих веществ листьев табака образуются компоненты табачного дыма. Среди них выделяют три 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.) и твердые составляющие (фенол, калий, натрий, цинк, сурьма, мышьяк и др.). В фазу табачного дыма, содержащую твердые частицы, входит смола – табачный деготь, включающая канцерогенные нитрозамины, ароматические амины, пирен, бензпирен, антрацен, различные металлы и радиоактивные соединения [5].

Пальма первенства по патологическому влиянию на человеческий организм среди компонентов курения принадлежит никотину и монооксиду углерода – CO. По данным T. Neunteufl и соавт. эндотелиальная дисфункция – основное звено патогенеза различных нарушений, вызываемых курением, обусловлена влиянием никотина [20]. Никотин активирует адгезию моноцитов, усиливает окислительные процессы, способствуя повышению концентрации свободных радикалов: супероксидного аниона, гидроксильных радикалов, оказывающих повреждающее действие на эндотелий. В работах J. Hung и соавт., B. Zhu и соавт. было показано, что никотин сигарет путем прямого или опосредованного действия на нервные окончания способствует высвобождению катехоламинов, особенно норадреналина [16,23]. Никотин снижает клиренс катехоламинов. Кроме того, никотин обладает самостоятельным катехоламиноподобным эффектом [23]. В исследовании J. Trap-Jensen и соавт. было показано, что при курении повышается концентрация в плазме адреналина, а содержание норадреналина остается неизменным. Персистирующий в крови никотин повышает высвобождение вазопрессина и вызывает стимуляцию хеморецепторов [21].

По данным других авторов никотин и CO являются наименее токсичными компонентами курения, а основное патогенное, повреждающее действие оказывают свободные радикалы сигаретного дыма [11].

Таким образом, действие многих компонентов курения остается до конца не изученным. Однако клинические эффекты этого фактора риска исследованы во многих работах.

Патологические эффекты курения

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Под влиянием тех или иных компонентов курения происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы. В результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина, активации периферических и центрального отдела симпатической нервной системы у курящих повышается артериальное давление (АД), увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) [3,4,17]. Кроме того, курение вызывает ослабление барорефлекса, способствует ригидности артерий, в результате чего снижается ответное противодействие в ответ на чрезмерную симпатическую активацию [11,14]. В многочисленных работах выявлено атерогенное влияние курения. В результате активации перекисного окисления липидов курение оказывает неблагоприятное воздействие на липидный спектр крови, индуцирует развитие эндотелиальной дисфункции, оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку [13,20]. Компоненты курения также способствуют увеличению тромбообразования, усиливая агрегацию тромбоцитов [16]. По данным R. De Cesaris и соавт. у курящих при суточном амбулаторном мониторировании артериального давления (СМАД) отмечается повышение АД, его вариабельности и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с некурящими людьми, что, по мнению авторов, может обусловливать высокий кардиоваскулярный риск, связанный с курением [13]. У курящих пациентов с ИБС, по данным Barry J. и соавт., приступы стенокардии регистрируются в 3 раза чаще по сравнению с некурящими больными, а продолжительность их в 12 раз больше [11].

Влияние на дыхательную систему. Фактором риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включающей хронический обструктивный бронхит, эмфизему легких и бронхиальную астму тяжелого течения, в 80-90% случаев является курение [5,7]. Основным звеном патогенеза ХОБЛ является хроническое воспаление, снижение эффективности мукоцилиарного транспорта, происходящие в результате активации оксидативного стресса, повышения числа свободных радикалов, протеаз под влиянием курения. Нарушение бронхиальной проходимости, возникающей в результате спазма гладкой мускулатуры, отека и воспаления слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции вязкой мокроты, приводит к развитию эмфиземы, перибронхиального фиброза, вентиляционно-перфузионным нарушениям, легочной гипертензии [6,7].

Влияние на систему пищеварения. По сравнению с некурящими курящие в 2 раза чаще страдают язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Никотин тормозит продукцию бикарбонатов поджелудочной железой, из-за чего снижается нейтрализация желудочного сока в двенадцатиперстной кишке, что способствует образованию язв.

В результате активации оксидантного стресса заживление язв у курящих замедлено. Кроме того, по сравнению с некурящими курильщики чаще страдают различными заболеваниями зубов и десен [5].

Воздействие компонентов курения на эффекты лекарственных средств идет по двум основным направлениям: 1) активация различных патогенетических звеньев, антагонистичная терапевтическому эффекту медикаментов; 2) влияние на метаболизм самих лекарственных препаратов. Воздействие курения на эффекты различных сердечно-сосудистых средств оценивалось в нескольких исследованиях.

Влияние курения на эффективность сердечно-сосудистых препаратов. По результатам анализа 5 крупных международных исследований (HDFP, MRFIT, IPPPSH, MRC and Australian National BP Study) было показано, что смертность среди курящих больных артериальной гипертонией в 2 раза выше, чем у некурящих пациентов (HDFP). При приеме плацебо некурящими больными конечных точек было зарегистрировано меньше, чем у курящих, получавших активную терапию (Australian National BP Study). Коронарная смертность у курящих больных, имевших повышенный уровень холестерина, в 10 раз превышала аналогичный показатель среди некурящих больных с низким уровнем холестерина (MRFIT). Диуретики обладали одинаковой антигипертензивной эффективностью в группах курящих и некурящих. Применение β-адреноблокаторов позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время, как у курящих такой эффект препаратов отсутствовал (IPPPSH, MRC) [15]. По результатам исследования Bang LE и соавт. при СМАД у больных артериальной гипертонией было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического и диастолического АД, а также ЧСС статистически значимо больше, чем у некурящих больных [10]. Авторы делают предположение, что данные результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных гипертонией. В рандомизированном перекрестном исследовании изучали антигипертензивную эффективность эналаприла и атенолола у курящих мужчин, страдающих артериальной гипертонией. Было выявлено, что ингибитор АПФ эналаприл у курящих был более эффективен, чем β-адреноблокатор атенолол [18].

При изучении антиангинального эффекта антагониста кальция нифедипина и бета-адреноблокаторов пропранолола и атенолола в двойном слепом исследовании было обнаружено, что курение оказывая, прямые и косвенные отрицательные эффекты на сердечную деятельность, снижает эффективность всех трех антиангинальных препаратов, особенно нифедипина [14].

В исследовании, проведенном на крысах, было показано ингибирующее действие сигаретного дыма на абсорбцию дилтиазема [19]. В другой работе было обнаружено, что концентрация введенного крысам пропранолола снижается из-за активации ферментов печени под влиянием компонентов сигаретного дыма [12].

Walle T. и соавт. изучили изменение метаболизма пропранолола под влиянием компонентов курения. Было обнаружено, что ароматические гидрокарбоны курения индуцируют метаболизм пропранолола путем усиления окисления боковых цепей препарата на 22% и активации глукоронизации на 55 %. Нафтоксилактиковая кислота, один из метаболитов пропранолола, индуцирует транспортный белок почек, в результате чего избирательно повышается почечный клиренс пропранолола на 30%. Результатом этих реакций является снижение концентрации пропранолола в плазме и ослабление эффективности этого лекарственного препарата [22].

Эффективность и безопасность β-адреноблокаторов у курящих со стенокардией напряжения

В отделе профилактической фармакологии ГНИЦ профилактической медицины были изучены эффективность и безопасность терапии селективным бета-адреноблокатором (ББ) бисопрололом и неселективным пропранололом у больных хронической ИБС в зависимости от статуса курения. Исследование было рандомизированным, двойным слепым, перекрестным.

В исследовании принял участие 31 человек: 15 некурящих и 16 курящих, из которых 1 курильщик выбыл после лечения первым препаратом. Таким образом, в окончательный анализ вошли данные 30 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов. Статистически значимых отличий по антропометрическим, возрастным и клиническим критериям между пациентами исследуемых групп не было (табл. 1).

Всем пациентам проводилось поочередное лечение обоими препаратами (порядок получения препаратов определялся случайно) в течение 4 недель каждым. С помощью парных проб с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле каждому пациенту была подобрана эффективная доза ББ: 40-80 мг пропранолола при постоянном лечении 4 раза в день или 5-10 мг бисопролола, принимаемого однократно. Оценивалась продолжительность пробы с ФН до появления приступа стенокардии (Т боль), до возникновения депрессии сегмента ST⩾1 мм (Т ST) и общая продолжительность нагрузки до развития приступа стенокардии средней интенсивности (Т общ.) – критерий остановки пробы с ФН. Доза препарата считалась эффективной, если после приема ББ прирост показателя Т общ. составлял 120 сек. и более по сравнению с исходным значением.

До и после лечения каждым препаратом методом спирогра-

Таблица 1. Сравнительная характеристика курящих и некурящих больных ИБС

Показатели	некурящие (n=15)	курящие (n=15)	вероятность (p)
Возраст, лет	62 ± 9	57 ± 8	0,10
Рост, см	170 ± 5	173 ± 5	0,10
Вес,кг	77,7 ±7,4	81,1 ± 10,3	0,38
ФК стенокардии	II ФК –10 (66,7%) III ФК – 5 (33, 3%)	II ФК – 9 (60%) III ФК – 6(40%)	0,64
ФК ХСН	0 ФК – 10 (66,7%) I ФК – 1 (6,7%) II ФК – 4 (26,6%)	0 ФК – 7 (46,7 %) I ФК – 3 (20 %) II ФК – 5 (33,3%)	0,33
Хронич.обструкт. бронхит	Есть – 3 (20 %) Нет – 12 (80 %)	Есть – 6 (40%) Нет – 9 (60%)	0,16
Инфаркт миокарда	Да – 8 (53,3 %) Нет – 7 (46,7 %)	Да – 10 (66,7 %) Нет – 5 (33,3 %)	0,39
Число приступов стенокардии в неделю	5 (4;15)	4 (2;8)	0,48
АД сист., мм рт. ст.	134 ± 11	138 ± 22	0,58
АД диаст., мм рт. ст.	84 ± 8	84 ± 10	0,89
ЧСС, уд.в мин.	68 ± 8	71 ± 9	0,58

Примечания: * p<0,05; Δ - разница между значениями параметров до и после воздействия ББ; у – среднеквадратичное отклонение; М – среднее значение; Ме - медиана; (25%;75%) – интерквартильный размах

Таблица 2. Сравнение эффектов разовых доз бета-адреноблокаторов в исследуемых группах

	Разовая доза бисопролола		
	некурящие	курящие	p-уровень (сравнение групп)
ΔT боль, с	168 ± 74	113 ± 76	0,16
ΔT ST, с	217 ± 115	110 ± 99	0,012*
ΔT общ., с	192 ± 83	108 ± 87	0,026*
ΔАД сист., мм рт.ст.	10(5;20)	10(5;20)	0,57
ΔАД диаст., мм рт.ст.	5(0;10)	10(0;10)	0,16
ΔЧСС, уд/мин	19(15;26)	24(12;29)	0,74
	Разовая доза пропранолола		
	некурящие	курящие	p-уровень (сравнение групп)
ΔT боль, с	126 ± 104	79 ± 101	0,47
ΔT ST, с	160 ± 108	98 ± 130	0,18
ΔT общ., с	151 ± 97	88 ± 97	0,11
ΔАД сист., мм рт.ст.	15(10;25)	10(2;18)	0,12
ΔАД диаст., мм рт.ст.	6(-5;12)	8(4;12)	0,92
ΔЧСС, уд/мин	18(15;23)	20(15;27)	0,60

Примечания: * p<0,05; Δ - разница между значениями параметров до и после воздействия ББ; у – среднеквадратичное отклонение; М – среднее значение; Ме - медиана; (25%;75%) – интерквартильный размах

фии оценивались параметры функции внешнего дыхания, определяющие бронхиальную проходимость: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно ($ОФВ_1$/ЖЕЛ).

Методы описательной статистики включали вычисление средних значений и их стандартных отклонений (М+у) для нормального распределения, медиану и интерквартильный размах Ме (25-й/75-й процентили) для распределения, отличного от нормального.

Сравнение данных эффективности ББ в исследуемых группах проводилось при помощи непараметрического критерия Уилкоксона. Для качественных признаков проверка нулевой гипотезы осуществлялась при помощи критерия МакНемара. Для сравнения независимых групп курящих и некурящих пациентов применялся критерии Манна-Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии различий в эффективности бисопролола и пропранолола у курящих и некурящих больных хронической ИБС отвергалась при p<0,05.

Таблица 3. Изменение показателей проходимости бронхов у курящих и некурящих больных на фоне лечения селективным и неселективным бета-адреноблокаторами Me(25%;75%)

Данные группы некурящих	БИСОПРОЛОЛ			ПРОПРАНОЛОЛ		
	До лечения	После лечения	p-level	До лечения	После лечения	p-level
ОФВ1, % от должного	79 (71;88)	82 (73;100)	0,51	92 (77;104)	83 (68;94)	0,03*
ФЖЕЛ, % от должного	73 (65;80)	77 (72;92)	0,22	88 (71;100)	76 (70;89)	0,02*
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	84 (76;94)	88 (78;97)	0,55	92 (74;97)	82 (66;89)	0,03*
Данные группы курящих	**До лечения**	**После лечения**	**p-level**	**До лечения**	**После лечения**	**p-level**
ОФВ1, % от должного	79 (71;88)	82 (73;100)	0,51	84 (80;93)	79 (76;88)	0,02*
ФЖЕЛ, % от должного	73 (65;80)	77 (72;92)	0,22	81(68;83)	79 (71;85)	0,07
ОФВ1/ЖЕЛ, % от должного	84 (76;94)	88 (78;97)	0,55	84 (78;88)	89 (77;91)	0,84

Примечания: * p<0,05, Me - медиана; (25%;75%) – интерквартильный размах

Результаты исследования

Разовая доза бисопролола 5 мг была эффективна у 10 (67%) некурящих и лишь у 5 (33%) курящих больных. Назначение удвоенной дозы в 10 мг потребовалось соответственно 33% некурящих пациентов и 67% курящих. Аналогичная картина наблюдалась при подборе эффективных разовых доз пропранолола: 60% некурящих пациентов получали первую дозу пропранолола (40 мг 4 раза в день - 160 мг/сут) и лишь у 33% курящих больных удалось достичь значимого антиангинального эффекта при приеме первой дозы препарата, а 67% нуждались в удвоении дозы [24].

Полученные результаты свидетельствуют о сниженной антиангинальной эффективности ББ, особенно неселективного пропранолола, у курящих пациентов по сравнению с некурящими. Прирост продолжительности пробы после приема обоих препаратов был больше (при лечении бисопрололом – статистически значимо) в группе некурящих пациентов со стабильной стенокардией напряжения (табл. 2). Кроме того, для достижения достаточного антиангинального эффекта обоих ББ курящим пациентам в 2 раза чаще требовалось назначение удвоенных доз препаратов (10 мг/сут бисопролола и 320 мг/сут пропранолола) (p=0,052), однако у 8 человек даже при применении удвоенных доз ББ не удалось достичь прироста Т общ. более 120 сек.

На фоне терапии подобранными дозами ББ было выявлено снижение показателей проходимости бронхов в обеих группах (табл. 3). У курящих пациентов не было выявлено ухудшения параметров проходимости бронхов при лечении бисопрололом [25].

У курящих больных зарегистрировано на 30% больше побочных эффектов ББ (p=0,052). Среди побочных эффектов ББ у курящих преобладали одышка, кашель, нарушения ритма, не ощущаемые субъективно. У некурящих пациентов чаще регистрировались слабость, сонливость. С одинаковой частотой в обеих группах отмечались боль и слабость в ногах, изжога. Во всех случаях коррекции или отмены терапии ББ не потребовалось. При использовании селективного ББ у курящих пациентов было зарегистрировано на 30% меньше побочных эффектов, чем при лечении пропранололом. Это свидетельствует о высокой безопасности селективного ББ бисопролола у курящих больных стабильной стенокардией напряжения.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают неблагоприятное влияние курения на эффективность и безопасность целого ряда лекарственных препаратов, особенно группы бета-адреноблокаторов. При назначении терапии курящим пациентам следует учитывать сниженную эффективность препаратов, возможную необходимость назначения больших доз для достижения значимого эффекта, большую вероятность возникновения различных побочных эффектов и ухудшение течения некоторых сопутствующих заболеваний у таких больных. Применение современных высокоселективных препаратов, подбор эффективных доз, тщательный контроль возникновения побочных эффектов и течения сопутствующих заболеваний позволит назначить курящим пациентам наиболее эффективное лечение. Однако создание мотивации на отказ от курения остается обязательным пунктом при лечении курящих больных.

Литература

1. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в Россию Новосибирск, 2000, 284с.
2. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. М., 2001, 403 с.
3. Кузнецов Г.П., Перепелкина Н.Б. Влияние курения на различные гемодинамические показатели у пациентов со стенокардией напряжения и здоровых лиц Кардиология, 1982, 22, №11, стр.41-4.
4. Профилактическая фармакология в кардиологии (под ред. В.И.Метелицы; Р.Г.Оганова) – М., «Медицина» 1988: 23-36
5. Сахарова Г.М., Чучалин А.Г. Лечение табачной зависимости РМЖ, 2001, 9(5):168-173
6. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2004.
7. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. МЗ РФ. Всероссийское научное общество пульмонологов. М. 1999: 3-15.
8. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России.// Автореф. дис. докт.мед.наук – М. – 1999, 46с.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения Профилактика заболеваний и укрепление здоровья , 1998, №3, стр.9-12.
10. 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): 248-53
11. Barry J., Mead K., Nabel E.G. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA, 1989, 261(3): 398-402.
12. Berkan T., Ustunes L., Kerry Z. et al. The effect of a single treatment with cigarette smoke on the blood levels and hemodynamic effects of propranolol in rats Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet, 1989, 14(3): 221-8.
13. De Cesaris R, Raniery G, Filitti V et al. Cardiovascular effects of cigarette smoking. Br J Clin Pharmacol, 1987, 24 (2):173-8
14. Fox K.M. Smoking, catecholamines and the ischemic myocardium. Postgrad. Med, 1988, 29(spec. no): 148-151.
15. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron, 1987, 47, Suppl 1: 99-103.
16. Hung J., Lam J.Y.T., Lacoste L., Letchakowski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. Circulation 1995; 92: 2432-6.
17. Kochar MS, Bindra RS The additive effects of smoking and hypertension. More reasons to help your patients kick the habit. Poostgrad Med, 1996, 100(5), 147-154.
18. Kotamaki M, Manninen V, Laustiola KE. Enalapril versus atenolol in the treatment of hypertensive smokers. Eur J Clin Pharmacol, 1993, 44(1): 13-7.
19. Matsuka N, Furuno K, Eto K et al., Effects of cigarette smoke inhalation on plasma diltiazem levels in rats, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1997, 19(3): 173-9.
20. Neunteufl T., Heher S., Koster K. et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 251-6.
21. Trap-Jensen J, Carlsen JE, Svendsen TL, Christensen NJ. Cardiovascular and adrenergic effects of cigarette smoking during immediate non-selective and non-selective beta adrenoreceptor blockade in humans. Eur J Clin Invest 1979, 9(3): 181-3.
22. Walle T., Walle U.K., Coward T.D. et al. Selective induction of propranolol metabolism by smoking: additional affects on renal clearance of metabolites. J Pharmacol Exp Ther, 1987, 241(3): 928-33.
23. Zhu B., Parmley W.W. Hemodynamic and vascular effect of active and passive smoking. Am. Heart J. 1995; 130: 1270-5.
24. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шальнова С.А. Подбор эффективных доз селективных и неселективных бета-адреноблокаторов у курящих и некурящих больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 2: 43-8.
25. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении бета-адреноблокаторами у курящих и нкурящих больных со стабильной стенокардией напряжения. Российский кардиологический журнал 2004; 2: 41-4.