

Тютюнопушене и ефектите му върху съдовата система. Нови терапевтични възможности за намаляване на сърдечно-съдовия риск

Д-р Борислав Георгиев, г-р Иван Иванов, г-р Милена Пехливанова
Национална кардиологична болница

През последните десетилетия са много доказателствата, които установяват пряката връзка между тютюнопушенето и сърдечно-съдовите заболявания. Доказано е, че то увеличава честотата на инсултите, абдоминалните аневризми и атеросклерозата. Тютюнопушенето увеличава също така честотата на болестта на Бюржер и еректилната дисфункция.

Известно е също така, че пасивното пушене също повишава риска от сърдечно-съдови заболявания. То повишава риска от инсулт и коронарна болест на сърцето. Сърдечно-съдовата система е чувствителна на токсините на пушенето и на пасивно приетия тютюнев дим и е известно, че ефектът на краткия период на пасивното пушене е колкото при хронично активно пушене.¹

Разполагаме с убедителни доказателства за ефектите на тютюнопушенето върху основни патофизиологични процеси между серума, кръвните клетки и ендотела, както и във вътрешността на стената на кръвоносните съдове, водещи до увреждане на ендотела и причиняващи клетъчна дисфункция. Те също така променят хомеостазния баланс в ендотела и спомагат за развитието на атеросклероза. Съставните вещества на цигарения дим намаляват способността на кръвта да пренася кислород и сериозно нарушават хомеостазния баланс в сърдечно-съдовата система.²

Стратегиите за преустановяване на пушенето, особено проведени успоредно с промени в поведението и медикаментозна терапия, са успешни за намаляване на сърдечно-съдовия риск.³ Например рискът от инсулт значитимо намалява след преустановяване на тютюнопушенето. Съществуват много начини за работа с пушачите и препоръки за спиране на пушенето, като един успешен интернет сайт е www.treatobacco.net.⁴

Известната е пряката връзка между тютюнопушенето и исхемичната болест на сърцето. Тютюнопушенето е сред големите рискови фактори, които се анализират при оценката на коронарния риск както в EuroScore картата, така и във Фрамингамския калкулатор.

Освен за развитието на ИБС, тютюнопушенето оказва влияние и за развитието на много други съдови заболявания (табл. 1 и 2).

Мозъчно-съдови заболявания

Отдавна е известно, че тютюнопушенето е основен независим рисков фактор за инсулт.⁵ То повишава

риска от инсулт въобще и в частност на мозъчните инфаркти.¹² Рискът за поява на инсулт е 1.8 пъти по-висок при пушачите, сравнено с непушачите.⁵ Известно е, че е по-висок рискът за субарахноидални хеморагии, отколкото за другите инсулти. Докладът от 2004 г. на US Surgeon General сочи 2.9 пъти по-голяма честота на хеморагии в сравнение с непушачите.² В по-ново контролирано проучване дори се счита, че рискът е по-висок – установяват се 5 пъти по-често субарахноидални хеморагии при пушачите, отколкото при непушачите.⁷ Дори се смята, че една трета от субарахноидалните хеморагии са в резултат на тютюнопушене.

Друго проучване доказва повишен риск от интрацеребрални хеморагии при мъже пушачи.¹³

Доказана е и дозо-зависима връзка между количеството изпушени цигари и риска от инсулт. Рискът при тежките пушачи (>40 цигари дневно) е 2-4 пъти по-висок, отколкото при леките пушачи (<10 цигари дневно).¹² Установена е доза-отговор връзка между тютюнопушенето и смъртността от инсулт. Рискът се повишава с повишаване на броя на изпушените цигари,

Убедителни доказателства	Значителни доказателства	Навеждащи на мисълта за връзка
Мозъчен инсулт Абдоминална аневризма Периферна съдова болест	Болест на Бюржер	Еректилна дисфункция Инсулт (при пасивни пушачи)

Табл. 1. Доказателства за ефектите на тютюнопушенето върху съдовите заболявания

Състояние	Релативен риск за настоящи пушачи в сравнение с никога не пушили индивиди
Инсулт (всякакъв)	1.8 ⁵ (до 3.7 за тежките пушачи)
Инсулт (при пасивни пушачи)	1.7-2.1 ⁵
Субарахноиден кръвоизлив	2.9-5.0 ^{2, 5}
Абдоминална аортна аневризма	2.7-9.5 при тежки пушачи. ⁵ Риск от смъртност повече от 5.0. ⁹
Еректилна дисфункция	2.7 (при пушачи над 40 г.) ¹¹

Табл. 2. Релативен риск от тютюнопушенето

и това е особено изразено при субарахноидалните кръвоизливи.¹⁴

Тютюнопушенето причинява различни патофизиологични ефекти, включени в патогенезата на инсулта.² Увреждащите ефекти върху съдовия ендотел спомагат за намаляване на съдовата еластичност, което впоследствие преминава в намаляване на разтегливостта на кръвоносните съдове. В началните етапи на съдови увреждания тютюнопушенето причинява субендотелен оток, разширяване на междуклетъчните връзки, разрастване на ендоплазмения ретикулум и повишаване на митохондриите в умбиликалната артерия на бебета, родени от майки-пушачки. Други проучвания сочат, че пушенето остро увеличава броя на ендотелните клетки в циркулиращата кръв. Увреденият ендотел с дисфункция секретира растежни фактори, които привличат клетките на възпалението, и цитокини, които стимулират възпалението в атеросклеротичните плаки.

Тютюнопушенето причинява протромботична активност, която се противопоставя частично на ендотелните антипротромботични свойства. Оголеният ендотел излага плазмените коагулационни фактори на протромботичния артериален матрикс и на атеросклеротичната плака. Пушенето също така причинява остро повишаване на тромбоцитната агрегация. То повишава плазмената концентрация на бета-тромбоглобулина и на тромбоцитните фактори, което увеличава риска от тромбоза.

Голям е проблемът при образуването на наслоена тромбоза. Нови данни сочат, че тютюнопушенето подтиква секрецията от ендотела на тъканния плазминогенен активатор, което нарушава ендегенната фибринолиза.¹⁵ То също остро повишава броя на левкоцитите, които в комбинация с ендотелната дисфункция, по-лесно се натрупват и се дава начало на атеросклерозата. Установяват се и повишени нива на фибриногена, намаление на концентрациите на HDL-холестерола и намаляване на макрофагеланата активност.^{5, 12} Възлеродният окис от тютюневия дим влошава кислородния транспорт и освобождаване, както и повишава хематокрита и вискозитета на кръвта.¹⁶

Тези биологични механизми са само част от патологичните процеси, отговорни не само за повишаване на честотата на инсултите, но и на всички съдови увреждания при тютюнопушенето.

Изглежда, че ефектът на тютюнопушенето върху честотата на инсултите е обратим процес и намалява при спирането му. Американската сърдечна асоциация препоръчва преустановяване на тютюнопушенето в препоръките за първична профилактика на исхемичните инсулти.⁵ Проспективно изследване установява, че преустановяването на тютюнопушенето бързо и значимо намалява риска от инсулт, особено при леките пушачи (<20 цигари дневно).¹⁷ Ползи се наблюдават и при пушачите с хипертония, при които рискът от инсулт е 20 пъти по-висок в сравнение с нормотензивните непушещи хора.¹²

Пасивното пушене също повишава риска от инсулт, който при мъжете е 2.1 пъти по-висок и 1.66 при жените.⁶ Проучване установява повишен риск от субарахноидални кръвоизливи.⁷

Абдоминална аортна аневризма

Преди повече от 30 години стана ясна връзката между тютюнопушенето и повишената честота на аневризми на абдоминалната аорта. Много анализи са

доказали значим независим риск на пушенето за поява на абдоминална аневризма. Данните са напълно достатъчни, за да се каже, че тютюнопушенето причинява аневризма на абдоминалната аорта. Установява се петкратно повишаване на риска от аневризма при пушачи в сравнение с непушещи.¹⁴

Съществува доза-отговор връзка между пушенето (количество цигари дневно и продължителност) и честотата на аневризмите. Релативният риск при леките пушачи е 2.75 пъти по-голям в сравнение с непушечните през живота си, докато при тежките пушачи (50 и повече кутии годишно) рискът се увеличава на 9.55⁹. Рискът за смърт от абдоминална аневризма е 5 пъти по-висок при пушачите, отколкото при непушещите.⁹

Изследванията са доказали, че някои патогенетични фактори играят важна роля за обяснения на ефекта на пушенето върху повишената честота на абдоминалната аортна аневризма: деградиация на еластин, нарушена продукция и повишена деградиация на колаген, повишени нива на металопроотеинази, възпаление, натрупване на левкоцити и макрофаги в аневризмалната стена, повишена имунологична активност.¹⁸

В едно от проведените проучвания се доказва, че рискът от абдоминална аневризма леко намалява при спиране на тютюнопушенето.¹⁹

Периферна съдова болест

Напълно е ясно, че тютюнопушенето повишава риска от атеросклероза и са изяснени някои механизми, отговорни за повишаването на този риск. То повлиява всички етапи на атерогенезата – от най-ранните до фаталния край на болестта.² Изяснена е и връзката между пушенето и клиничната изява на периферната съдова болест. То е най-важният модифицируем рисков фактор за болестта. То повишава риска от периферна съдова болест 2-7 пъти в сравнение с непушещите.²⁰ Продължителното тютюнопушене повишава риска от ампутации и намалява шанса за успешна реваскуларизация. Някои проучвания доказват тясната връзка между тютюнопушенето и появата и прогресията на периферната съдова болест. Установен е и доза-зависима връзка между пушене и тежест на периферната съдова болест.

Ендотелната дисфункция в резултат на намаляване или загуба на зависимата от азотния окис вазодилатация се появява рано в еволюцията на атеросклерозата. Смята се, че тютюнопушенето е в дозозависима връзка и с потенциално обратимо влошаване на ендотелно-зависимата артериална дилатация. Това е вследствие на ендотелната дисфункция.^{20, 21} Тютюнопушенето се свързва и с повишаване на нивата на С-реактивния протеин, което е свързано с повишаване на риска от периферно-съдова болест, инсулт и коронарна болест на сърцето.²

Спирането на пушенето води до по-благоприятна прогресия на клаудикацията.²⁰ Мета-анализ на 29 проучвания прави извода, че продължаването на пушенето след хирургическо лечение на долните крайници (бай-пас операция) причинява трикратно увеличаване на риска от влошаване на функциите на графтовете. Доза-зависимата връзка е ясна, проходимостта (липсата на артериална обструкция) е по-лоша при тежките пушачи в сравнение с умерените пушачи. Преустановяване на пушенето е свързано с подобряване на проходимостта на графтовете в сравнение с непушечните, дори ако преустановяването на пушенето е след операцията.¹⁰

Наблюдения през последните години установяват, че в ранните стадии при субклинична атеросклероза преустановяването на пушенето играе важна роля в превенцията на напредване към симптоматичен стадий.

Болест на Бюржер

Причините за болестта на Бюржер не са добре изяснени, но е ясно, че тютюнопушенето или излагането на тютюнев дим играе важна роля в началото и прогресията на болестта. Изследвания сочат за силната корелация между тежестта на пушенето и болестта на Бюржер.²² Болестта е по-честа в страните с висока честота на тютюнопушене, например в Индия сред населението в нисък социално-икономически клас, които пушат.

Единственият път за превенция на прогресията на болестта и избягване на ампутация е напълното преустановяване на пушенето.²³ Изследване доказва, че 94% от преустановилите пушене пациенти избягват ампутация, докато 43% от продължаващите са с една или повече ампутации.

Еректилна дисфункция

Увеличават се доказателствата за връзката между тютюнопушенето и еректилната дисфункция.²⁴ Малко са изследванията в тази област, но е установено, че пушенето увеличава риска от еректилна дисфункция поне два пъти в сравнение с непушещите. Дори според ново проучване рискът при млади мъже около 40-годишна възраст е по-висок (2.74 пъти) в сравнение със старите мъже.²⁵ Явно е дозо-зависимото влияние на пушенето (количество на изпушени цигари и продължителност на пушенето). Изследването също така е доказало, че бивши пушачи, консумирали повече от 29 кутии цигари годишно, са с по-висок за еректилна дисфункция риск, отколкото непушачите.

Вероятно в патогенезата на еректилната дисфункция тютюнопушенето се намесва чрез намалената синтеза и деградацията на азотния окис, който е основен вазодилатор при ерекцията.²⁶ Могат да имат отношение и повишената коагулация, намалената серумна антиоксидация и влошаването на глюкозния и липидния метаболизъм. Влиянието на пушенето върху хормоналния синтез също може да повлияе процеса на ерекция. При мъжете на средна възраст тютюневият дим повлиява концентрацията на половите хормони.²⁵

При лека форма на еректилна дисфункция, при мъжете, преустановили пушене една година предварително, е установено подобряване на ерекцията, но това не е установено при продължилите да пушат.²⁶

Принципни постановки

- Известна е причинната връзка между тютюнопушенето и всички големи сърдечно-съдови заболявания
- Убедителни са доказателствата, че тютюнопушенето причинява инсулт, абдоминална аневризма и атеросклероза
- В допълнение към това, то причинява болестта на Бюржер и с голяма вероятност се смята, че има отношение към еректилната дисфункция
- Рискът се повишава с увеличаване на броя на изпушените цигари и продължителността на пушенето
- Ефектът от пасивното пушене може да се окаже много по-голям, отколкото се смяташе преди по отношение на риска от инсулт (увеличен два пъти при мъжете)

- Преустановяването на пушенето е от голямо значение за предпазване от и в лечението на сърдечно-съдовите заболявания, особено за намаляване на инсултите и ампутациите на крайниците.

Нови терапевтични възможности

Varenicline (Champix) е първият неникотин-съдържащ медикамент, специално разработен за преустановяване на пушенето, приет за лечение в САЩ (FDA) през май 2006 г. и в Европа (ЕМЕА) през септември 2006 г. Друг подобен медикамент без съдържание на никотин е Виргорип, но той не намери място в лечението поради странични ефекти.

Varenicline (Champix) е частичен агонист, свързващ се специфично с никотиновите ацетилхолинови рецептори, алфа-4-бета-2-субединици ($\alpha 4\beta 2$).²⁷ Този рецептор медира освобождаването на допамин от *nucleus accumbens*, известен като „център на удоволствието“ в мозъка. Изследвания с животни показват, че Varenicline (Champix) освобождава с 40-65% по-малко допамин, което е достатъчно да се потисне синдрома на зависимост.²⁷ Той е с компетитивен антагонистичен ефект на никотина в резултат на по-висок афинитет към алфа-4-бета-2-($\alpha 4\beta 2$)-рецептора, т.е. той се свързва с рецептора с по-голяма вероятност от никотина и намалява освободения при пушенето допамин. Този компетитивен ефект подпомага пушачите да преустановят пушенето по два пътя: 1) през първата седмица от приема, преди определената дата за спиране на пушенето, пушачите намират по-малко удоволствие от пушенето и това допълнително ги стимулира да го преустановят, и 2) блокирането на компенсаторните механизми може да намали вероятността след спирането пушенето да се възобнови. При липса на удоволствие от пушенето е по-малко вероятно пушачът да възобнови пушенето.

Лечението с Varenicline (Champix) трябва да започне една седмица преди решената дата за спиране на тютюнопушенето. Препоръчваната доза е 1 мг двукратно дневно, предшества от титриране през първата седмица. Продължителността на лечение е 12 седмици и при преустановилите пушене може да продължи още 12 седмици, за да се намали до минимум вероятността от възобновяване на пушенето. Тези, които не могат да понесат страничните ефекти, могат да приемат временно или постоянно по-ниска доза.

Ефикасността на Varenicline (Champix) при спиране на тютюнопушенето е демонстрирана в 3 клинични проучвания, включващи хронични пушачи (≥ 10 цигари на ден). 2 619 пациенти са получавали по 1 mg Varenicline (Champix) двукратно дневно (титрирани през първата седмица), 669 пациенти са получавали бупропион 150 mg двукратно дневно (също титрирани) и 684 пациенти са получавали плацебо.

В Европа и САЩ се залага много на Varenicline (Champix), тъй като за момента той е смятан за най-успешният медикаментозен подход за преустановяване на тютюнопушенето.

Книгопис

1. Barnoya J, Glantz S: Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005, 111(20):2684-98.
2. U.S. Department of Health and Human Services (2004): *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. (Chap. 3) U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health: Atlanta, GA.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.