

Alkohol pri prevencii koronárnej artériovej choroby

IGOR RIEČANSKÝ

Bratislava, Slovenská republika



Bezprostredným podnetom pre napísanie tohto editoria bolo sympóziu „Úloha vína a alkoholu pri prevencii koronárnej artériovej choroby“, ktoré tvorilo súčasť odborného programu 6. medzinárodného kongresu „Coronary artery disease: from prevention

to intervention“, ktorý sa konal v Istanbule na rozhraní októbra a novembra 2005. Sympóziu odborne garantoval Ústav životného štýlu a zdravia Lekárskej fakulty Univerzity v Bostone. Ide o pracovisko, ktoré sa dlhodobo zaoberá touto celospoločensky „horúcou“ problematikou, v ktorej dosiahlo viaceré medzinárodné prioritné výsledky. Sympóziu vzbudilo veľkú pozornosť a poskytlo ucelený prehľad o starších i nových poznatkoch z oblasti, ktorá zďaleka nie je vedecky uzatvorená a je atraktívna tak z pohľadu lekára, ako aj z pohľadu laika.

Kardiovaskulárna epidemiológia už pred niekoľkými desaťročiami nazhromaždila údaje, ktoré poukazujú na to, že mierna konzumácia alkoholu (A) sa spája s nižším výskytom srdcových chorôb. V roku 1974 bola do tlače pripravená práca, ktorá zhŕňala zistenia z vyše 25 rokov trvajúcej Framinghamskej štúdie, ktorá priniesla dôkaz, že A znižuje riziko mortality na koronárnu artériovú chorobu (KACH). Oficiálni predstavitelia Národného inštitútu srdca, pľúc a krvi v Bethesde (USA) sa však obávali, že publikovanie a následné rozšírenie tejto informácie by mohlo viesť k zvýšenému abúzu A v USA, preto tieto údaje neboli zverejnené. Keď po viac ako 10 rokoch publikovali správy o francúzskom parodoxe – nízky výskyt morbidity a mortality na KACH vo Francúzsku a v krajinách okolo Stredozemného mora napriek tomu, že tradičné rizikové faktory aterosklerózy nemajú v populácii nižšiu prevalenciu ako v krajinách so zvýšeným výskytom KACH, bolo zrejme, že by nebolo únosné už dlhšie pred širokou verejnosťou zamlčovať tieto nále-

zy. Ďalšie početné epidemiologické štúdie jednoznačne priniesli dôkazy, že mierne pitie A (destiláty, víno, pivo) znižuje riziko mortality nielen na KACH, ale aj na cievne mozgové príhody a tým aj na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu o 30 % až 50 % (1). Prevládajú názory, že pitie vína, najmä červeného, je spomedzi alkoholických nápojov najvhodnejšie.

Vzťah medzi množstvom vypitého A a kardiovaskulárnou (KV) mortalitou má pri grafickom znázornení tvar U (alebo J). Úmrtnosť na KACH (hlavná zložka KV mortality) majú osoby, ktoré pijú malé množstvo A (< 30 g etanolu/deň v dvoch až troch dávkach cez deň) nižšiu, ako osoby, ktoré pijú veľa (viac ako šesť dávok/deň), alebo nepijú vôbec. Nedávna práca Mukamala a spol (2), ktorá zahŕňala vyše 38 tisíc zdravotníkov – mužov sledovaných počas 12 rokov zistila, že denný príjem A v rozmedzí 10 g až 49,9 g znižuje výskyt akútneho infarktu myokardu (AIM) o 32 – 37 %. Druh A nemal na výsledky vplyv, rovnako ako to, či sa A konzumoval s jedlom alebo bez jedla. Muži, ktorí zvýšili príjem A v medziach mierneho pitia počas štyroch rokov, mali znížené riziko AIM. Práca poukázala tiež na nežiaduce spojenie medzi A a rizikovými faktormi aterosklerózy. Pri postupnom zvyšovaní príjmu A od bazálnej (nulovej) hodnoty stúpalo fajčenie, narastal výskyt hypertenzie a hypercholesterolémie. Publikovali sa ojedinelé pozorovania, že po prekonaní AIM mierne pitie znižuje následnú mortalitu, ale A v začiatkovej fáze AIM nezmenšuje veľkosť infarktového ložiska, ani výskyt dysrytmii alebo srdcového zlyhania.

V literatúre i keď sú nejednotnosti, sa jednou dávkou označuje 10 g A v Európe a v Austrálii, 12 g v USA a Kanade, 21 g v Japonsku (96 % A), čo predstavuje 3 dl piva (s obsahom 5 % A), 1 – 1,5 dl vína (10 – 14 % A), 0,2 – 0,4 dl koncentráta, liehoviny (40 % A). Nutričné referenčné údaje z USA udávajú: štandardná dávka = 355 ml (fľaša, plechovka) piva (obsah A 12,8 g), 118 ml (pohár) vína (obsah A 11,0 g) 30 – 40 ml (kalíšok, pohárik) liehoviny (obsah A 14,0 g).

Alkohol má taktiež protektívny vzťah k vzniku diabetes mellitus (DM). Nález zistený prospektívnymi štúdiami v osemdesiatych a deväťdesiatych rokoch minulého storočia potvrdili najnovšie metaanalýzy (3, 4), ktoré ukázali, že jemné až mierne pitie (1 – 3 dávky/deň) znižuje výskyt DM 2. typu o 33 – 56 % a výskyt KACH u diabetikov o 33 – 55 %. Na druhej strane pri zvýšení príjmu (viac ako štyri dávky/deň) A sa tento priaznivý účinok stráca, dokonca výskyt DM sa môže zvýšiť až o 43 %. Protektívny vplyv A na DM 2. typu sa zistil tak u mužov, ako aj u žien bez zreteľa, či boli, alebo neboli obézni. Vplyv A na iné komplikácie DM, ako sú retinopatia, nefropatia a neuropatia, sa nezistil. Ďalej sa zverejnili údaje, že až 91 % novovzniknutých prípadov DM 2. typu možno prisúdiť nedodržiavaniu zásad správneho (zdravého) životného štýlu, ktorého zložkou je tiež mierne príjem A (4, 5). K podobným záverom dospela Nurses Health Study (84 129 žien s časom pozorovania 14 rokov), ktorá preukázala 80 % zníženie výskytu IM u probantiek so zdravým životným štýlom (6). Tento zdravý životný štýl pre prevenciu srdcových chorôb a DM má tieto charakteristiky: 1. Vyhnúť sa obezite (BMI < 25); 2. Správne stravovanie (vysoký príjem vláknin a nenasýtených tukov, nízky príjem nasýtených transmastných kyselín, nízky príjem cukrov (stredoziemny typ diéty)); 3. Pravidelná fyzická aktivita (vhodná rýchla chôdza) minimálne pol hodiny denne; 4. Nefajčiť; 5. Konzumácia pol až dvoch dávok liehových nápojov denne – ženy nie viac ako jedna dávka denne (6, 7). Ochranný vplyv mierneho množstva A pred DM 2. typu okrem uvedených mechanizmov sa vysvetľuje zvýšením inzulínovej senzitivity (8).

Vzhľadom na to, že KV mortalita v priemyselných krajinách sa podieľa najväčšmi na celkovej mortalite, neprekvapuje nález, že ľahké a mierne pitie A znižuje aj celkovú mortalitu, čo v ostatnom čase zistila tiež Physicians Health Study (9). Situácia v tomto smere však nie je jednoznačná. Pri zvýšení A nad 21 dávok/týždeň celková mortalita stúpa pre cirhózu, nehody, mozgové príhody a sociopatické problémy. Najrizikovejší je vek pod 40 rokov, keď akékoľvek pitie A zvyšuje celkovú mortalitu, pretože relatívne vysoké riziko najmä smrteľných dopravných úrazov preváži nízke riziko KACH. Benefit mierneho pitia alkoholu sa zvyšuje u mužov vo veku nad 40 rokov a u žien nad 50 rokov a pretrváva do staroby (2, 10).

Odhaliť sa mnohé mechanizmy, ktorými alkoholové nápoje znižujú riziko KACH. Medzi prvými to bol priaznivý vplyv na cholesterol (CH). Všetky druhy A mierne znižujú koncentráciu LDL-CH a výrazne zvyšujú koncentráciu HDL-CH. Neskôr sa zistili účinky A na hemostázu – znížená tvorba trombov (inhibícia agregácie trombocytov, pokles koncentrácie fibrinogénu, znížená

viskozita krvi) stojí v pozadí poklesu koronárnych a mozgových príhod. Prispievajú k tomu tiež fibrinolytické účinky A (zvýšenie endogénneho tkanivového aktívatora plazminogénu, zníženie aktivity inhibítora endogénneho aktívatora plazminogénu, zníženie Willebrandovho faktora, faktora VIII), čo potvrdila analýza z Framinghamskej štúdie potomkov (11). Silnejší konzumenti A mali naopak nižšiu aktivitu tkanivového aktívatora plazminogénu a vyššiu aktivitu inhibítora aktívatora plazminogénu. Tieto vzťahy sú v súlade s hypotézou, že rovnováha medzi hemostatickou a fibrinolytickou aktivitou môže prispievať k rozdielnemu riziku ochorí na KACH medzi miernymi a silnými užívateľmi A.

Opísané účinky A na hemostázu sa neprpisujú výlučne A, ale aj iným nealkoholickým substanciami prítomným vo víne (najmä červenom) a v niektorých druhoch piva (najmä v čiernom). Avšak väčšina protizrážanlivých účinkov A je prechodná s trvaním 24 až 36 hodín. Trombolytickú aktivitu zvyšujú, respektíve upravujú polyfenoly, ktoré obsahuje víno (napríklad katechín, quercetín) zlepšením endotelovej funkcie. Ukazuje sa, že táto zvýšená trombolytická aktivita sa uplatňuje tak v akútnej fáze IM, ako aj v neskorších štádiách KACH (pri aterosklerotických následkoch ruptúry plaku). Polyfenoly červeného vína navyše in vivo upravujú porušenú trombolýzu pri experimentálnej ateroskleróze (apo E k/o model) (Booyse FM. Mechanisms of Protection against Coronary Disease for Alcohol and Wine Polyphenols. Prednáška: 6. International Congress on Coronary Artery Disease – from prevention to intervention. Istanbul, October 29 – November 1, 2005). To nasvedčuje, že polyfenoly by mohli podobne u pacientov s KACH znižovať celkové riziko akútnych trombotických komplikácií a tým aj riziko mortality. Najnovšie sú dôkazy, že A v malých dávkach zasahuje priaznivo do bunkových mechanizmov, ktoré regulujú zápal (zníženie c-reaktívneho proteínu), apoptózu, rast buniek (Vita JA. Incorporating wine and Alcohol into Clinical Practice. Prednáška: 6. International Congress on Coronary Artery Disease – from prevention to intervention. Istanbul, October 29 – November 1, 2005). Medzi ďalšie protektívne mechanizmy A patrí zvýšená anti-oxidačná aktivita (fenolické zlúčeniny, flavonoidy). K lepšiemu poznaniu protektívnych mechanizmov A, menovite červeného vína (extrakt provinol), systematickým viacročným štúdiom jeho antioxidantných účinkov, štúdiom vplyvu na endotelovú funkciu a na bioenergetickú tvorbu mitochondrií významne prispeli z našich autorov Gvozdjaková a spol (12), Pecháňová a spol (13).

Konzumácia A je veľmi komplikovanou otázkou a pri hľadaní súhrnnej odpovede sa musia porovnať jeho pozitívne účinky s negatívnymi. Objektívnosť predkladanej

informácie si preto vyžaduje aspoň stručné poukázanie na škodlivosť chronického zvýšeného pitia A vo vzťahu ku KV chorobám (14). Takéto pitie eliminuje priaznivý vplyv A na lipidy krvného séra, pretože stúpajú triglyceridy a VLDL-CH. Príčinná súvislosť medzi chronickým zvýšeným príjmom A a hypertenziou je všeobecne známa. U mužov sa A podieľa na vzniku H asi v 11 %. U normotenzných žien sa zvyšuje riziko H pri chronikom príjme A (štyri roky viac ako 35 g/deň) približne o 50 %, ako na to poukázala už na začiatku 90. rokov Nurses Health Study. Známu klinickú skúsenosť, že alkoholicy častejšie zomierajú na náhlu kardiálnu smrť (najviac komorová tachykardia a komorová fibrilácia), potvrdilo zistenie, že chronický príjem A viac ako 80 g/deň trojnásobne zvyšuje náhlu kardiálnu smrť v porovnaní s miernym pitím. Nebezpečné je najmä nárazové pitie (oslavy, flámovanie). Rovnako to platí pre iné typy dysrytmie. Pri novovzniknutej fibrilácii predsiení je v jednej tretine príčinou A; najčastejšie to je po nadmernom nárazovom alkoholovom opojení „binge drinking“, cez víkendy alebo sviatky, podľa čoho dostalo toto spojenie názov „holiday heart syndrom“. Bezprostrednou príčinou dysrytmií sú elektrolytové poruchy, strata K, Mg močom pri zvýšenej diuréze, metabolické abnormality, spánkové apnoe. Pri chronickom alkoholizme je vyvolávacím arytmogénnym substrátom fibróza interstícia, hypertrofia ľavej komory; alkoholová kardiomyopatia, autonómna dysfunkcia.

Alkohol poškodzuje myokard viacerými mechanizmami: toxicky priamo alebo prostredníctvom metabolitov – acetaldehydu, acetátu, ako aj deficienciou tiamínu, minerálov (selén), elektrolytov (K, Mg, Ph), a taktiež toxickými prímiesami: kobalt, olovo. Chronický ťažký príjem vyvoláva špecifickú alkoholovú kardiomyopatiu. Porucha funkcie myokardu sa prejaví tak diastolickou, ako aj systolickou dysfunkciou – postupne môže zapríčiniť srdcové zlyhanie (SZ). Pri ťažkom SZ zredukovanie množstva vypitého alkoholu nemá nijaký priaznivý vplyv na SZ a abstinencia alkoholu je bezpodmienečná. Na druhej strane sú názory, že pre miernych konzumentov alkoholu sa nezistili nijaké plauzibilné dôvody prerušiť pitie, aj keď majú SZ (Vita JA. Incorporating wine and Alcohol into Clinical Practice. Prednáška: 6. International Congress on Coronary Artery Disease – from prevention to intervention. Istanbul, October 29 – November 1, 2005).

Vzhľadom na zistenia o protektívnom vplyve mierneho užívania A na KVCH čoraz viac rastú tendencie o jeho inkorporovaní do primárnej a tiež sekundárnej prevencie KVCH. Zo sympózia v Istanbule vyplynuli závery: 1. Mierne pitie A ako súčasť zdravej stravy a zdravého životného štýlu patrí medzi preventívne opat-

renia, a to najmä primárne; 2. Ochranný účinok mierneho konzumovania A pred KACH je na základe vedecky overených poznatkov nespochybniteľný, a preto by lekári spolu so štátnymi a spoločenskými organizáciami mali šíriť pravdu o vzájomných vzťahoch medzi zdravím a A. Doposiaľ sa tak nestalo. Široká laická verejnosť nepozná úplnú pravdu. Iba v Anglicku uverejnili „Odporúčania pre rozumné pitie“ (15). Odkaz z nich je jasne formulovaný: Pre väčšinu ľudí zo západných spoločností ľahké až mierne pitie možno považovať za významnú zložku zdravého životného štýlu, pretože sa spája s menším výskytom KACH a predčasnej smrti.

Konzumáciu malých dávok A uvádzajú v odporúčaníach pre sekundárnu prevenciu aterosklerotickej KV choroby American Heart Association a American College of Cardiology (16), a to popri podaní kyseliny acetylsalicylovej, agresívnej kontrole TK a krvných lipidov, beta-blokátoroch a ACE inhibítormi. Tak sa stalo, na rozdiel od štúdií s KV liečivami, že doposiaľ nebola zverejnená nijaká veľká randomizovaná klinická štúdia s A pri sekundárnej prevencii KACH. Prebrať do sekundárnej prevencie odporúčania z primárnej prevencie týkajúce sa A (ktoré sú navyše stále vystavené kritike) môže byť chýlostivé. Naznačujú to údaje o vitamíne E, ktorý v klinických randomizovaných štúdiách pri sekundárnej prevencii KACH nepreukázal nijaký prínos. Preto tu vystupuje do popredia oprávnenosť realizovania klinických štúdií na rozriešenie otázky, či má A priaznivý vplyv na sekundárnu prevenciu KACH. Do sekundárne preventívnych štúdií o pôsobení A by mali byť zaradení tí pacienti s KV aterosklerotickou chorobou, kde adekvátna liečba neprinesla očakávaný výsledok. U takýchto pacientov by sa prípadné nežiaduce účinky A mohli akceptovať. K miernemu príjmu alkoholu, či už kvôli primárnej alebo sekundárnej prevencii KVCH, sa mnohí autori stavajú kriticky. Tak Goldberg (17) spomedzi početných námietok a výhrad uvádza, že chýbajú silné argumenty o odôvodnenosti presvedčiť pacientov – abstinentov, aby začali piť alkohol. Údaje o A a KVCH sú korelatívne, naproti tomu toxické účinky A sú dobre dokumentované. Nahradenie jednej choroby druhou nie je medicínskym pokrokom. Táto premisa sa týka najmä prevencie KVCH, kde početné preventívne – terapeutické zásady: telesná aktivita, prerušenie fajčenia, zníženie TK a koncentrácie tukov nemajú nežiaduce účinky. Alkohol v malom množstve je iba jednou zložkou zdravého spôsobu života, v ktorom ostatné majú výraznejší vplyv na pokles KV rizika. K tomuto všetkému pristupujú rozdielne medzi štúdiami, čo sa týka rovnocennosti všetkých druhov A a chýbanie dôkazov z experimentálnych prác, že A má antisklerotické účinky a redukuje aterosklerózu (18).

Niet pochybnosti o tom, že pitie A nemožno odpo-
ručiť paušálne. Sú jedinci, ktorí by vôbec nemali piť zo
zdravotných dôvodov: patria sem všetci bývalí alkoholici,
tehotné ženy; ďalej sú to religiózne a morálne zábrany
atď. Celá problematika francúzskeho paradoxu sa nesmie
redukovať iba na otázku A, ako sa to u nás zvyčajne deje.
Treba si tiež uvedomiť, že napriek nízkej miere mortality
na KACH nie je priemerná dĺžka života francúzskych
mužov väčšia ako u mužov v iných priemyselných západ-
ných európskych krajinách. Francúzski muži totiž zomie-
rajú čoraz častejšie na iné príčiny smrti spôsobené A (cir-
hóza pečene, rakovina horného GIT-U, nehody,
samovraždy, násilia). Situácia v množstve pitia vína vo
Francúzsku prekročila únosnú mieru a vyžaduje si podľa
záverov ministerstva zdravotníctva urýchlené riešenie.
S alkoholom sa spája veľa problémov, ktoré sú výsledkom
súhry zložitých vzťahov medzi individuálnym požívaním
alkoholických nápojov a prítomným kultúrnym, ekono-
mickým, prírodným, politickým a sociálnym prostredím.

Dospeli sme teda k poznaniu, založenému dnes už na
exaktných štúdiách, ktoré nás opätovne presvedčujú
a utvrdzujú o starom poznaní, že A v nízkych dáv-
kach môže byť síce liekom, ale oveľa častejšie je drogou so
všetkými zdraviu škodlivými až smrteľnými následkami.

Literatúra

1. Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethonol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol. Rev* 1993;15:328–351.
2. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003;348:2:109–118.
3. Howard AA, Arnsten J, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:211–219.
4. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:719–725.
5. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790–797.
6. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16–22.
7. Ellison RC. Wine and alcohol in the prevention of coronary artery disease: an update. *J Coron Art Dis* 2005;6:21–22 (Abstract).
8. Lazarus R, Sparron D, Weiss ST. Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:909–916.
9. Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the physicians' health study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:96–105.
10. Betteridge DJ, Morrell JM. Lipids and coronary heart disease. London, Sydney, Auckland: Arnold 1999:276.
11. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors. Analysis of the Framingham offspring cohort. *Circulation* 2001;104:1367–1373.
12. Gvozdzjaková A, Kuchárska J, Durišin P, et al. Is plastoquinone_{10-ox} an antioxidant marker of red wines? *Vitis* 1996;35:103–104.
13. Pecháňová O. Antioxidant treatment in the experimental hypertension. Experimental hypertension and ischemic heart Disease. Bratislava: VEDA Publishing House 2005:234.
14. Lange RA, Hillis LD. Toxins and the heart. In: Braunwald's Heart Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders 2005:1731–1740.
15. Sensible drinking. The report of an inter-departmental working group. United Kingdom: Department of Health 1995:28–34.
16. Smith SC Jr., Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1581–1583.
17. Goldberg LJ. To drink or not to drink? *N Engl J Med* 2003;348:163–164.
18. Bentzon JF, Skovenborg E, Hansen C, et al. Red wine does not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:1681–1687.

Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., FESC, FASA
Katedra kardiológie a angiológie
Slovenskej zdravotníckej univerzity
Kardiologická klinika Slovenského
ústavu srdcových a cievnych chorôb
Bratislava