

Алкоголь и сердце

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины МЗ РФ*

www.athero.ru

16 марта 2005

Алкогольная кардиомиопатия – истинная и псевдо

Комбинация нарушения питания (дефицита питания) и значительного потребления алкоголя приводит к развитию развернутой сердечной недостаточности.

Истинная кардиомиопатии обозначается как заболевание сердца берибери.

Берибери вызывается дефицитом тиамина

На западе дефицит тиамина сочетается с потреблением значительных количеств алкоголя.

Дефицит тиамина наблюдается при сниженной абсорбции или усиленном выведении.

Алкоголь препятствует абсорбции тиамина.

Типы Острая гиперкинетическая

Острая гипокинетическая

Оба типа реагируют на прекращение приема алкоголя

и применение тиамина и диеты, богатой питательными веществами

*Constant J The alcoholic cardiomyopathies: genuine and pseudo.
In: "Alcohol and heart disease" Watson RR & Myers AK, eds. 2002*

Алкогольная кардиомиопатия – истинная и псевдо

При алкогольной и хронической идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) клиническая картина одинакова. Но ДКМ у алкоголика может иметь особенности – более выражены гипертрофия миокарда, интерстициальный фиброз, электрическая нестабильность. Но установить алкогольный генез практически невозможно и при электронной микроскопии Патология скелетных мышц может быть от сердечной недостаточности

Не оправдано обозначении кардиомиопатии как алкогольная, при хронической кардиомиопатии у алкоголика, если ее признаки не реагируют в течение нескольких недель на хорошее питание и воздержание от алкоголя.

Термин алкогольная кардиомиопатия используется для обозначения алкоголиков, у которых острая или хроническая сердечная недостаточность реагирует на хорошее питание, тиамин и воздержание от алкоголя.

Смертность и потребление алкоголя. 13 лет наблюдения за Британскими врачами

Проспективное исследование взаимоотношения потребления алкоголя в 1978 году и смертности в последующие 13 лет (до 1991 года).

n=12321, врачи – мужчины, годы рождения 1900-1930.

Умерли за период наблюдения – примерно 1/3

2 группы по состоянию здоровья

(наличие или отсутствие любого сосудистого заболевания, диабета или «болезни, угрожающей жизни».

7 групп по потреблению алкоголя.

Группы причин смерти –

«усиленные» алкоголем» (цирроз печени, рак печени, рак рта, пищевода, гортани и глотки, алкоголизм, отравления, травмы) – 6%

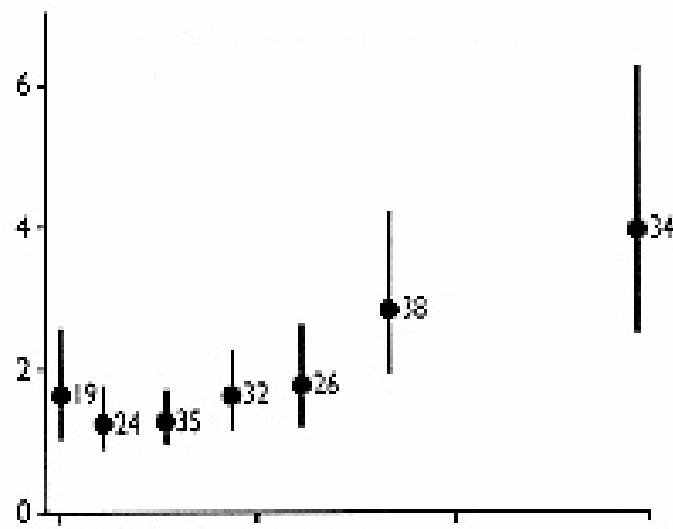
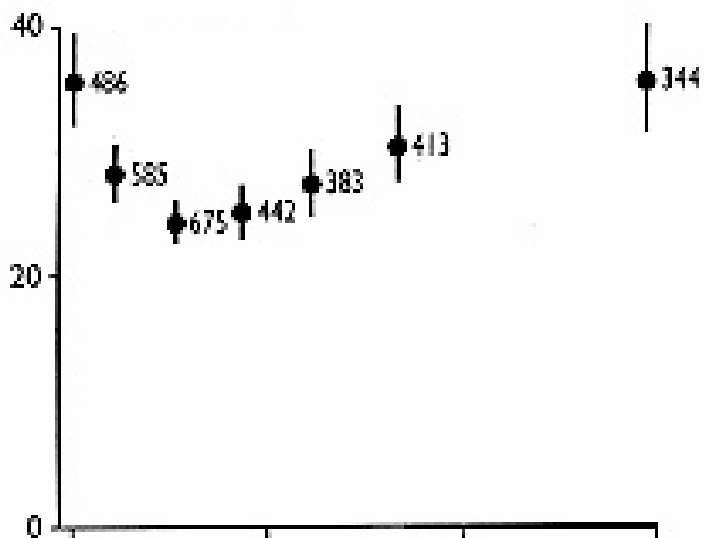
ишемическая болезнь сердца – 33%

прочие.

Смертность и потребление алкоголя - Британские врачи

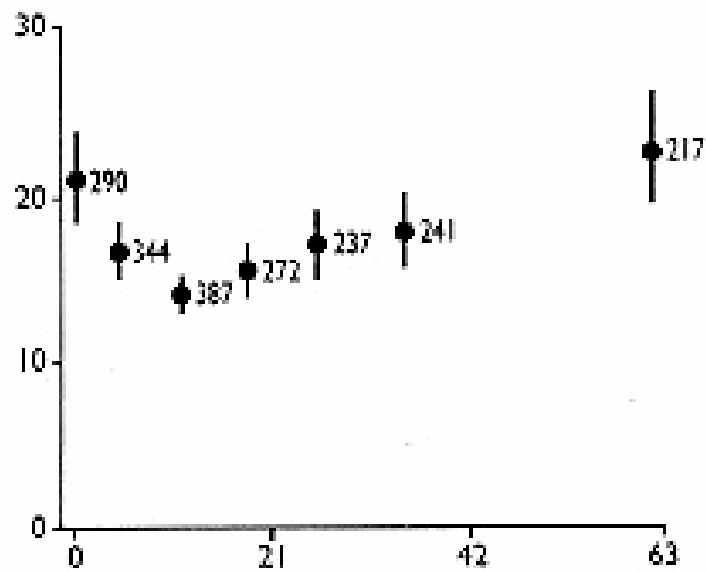
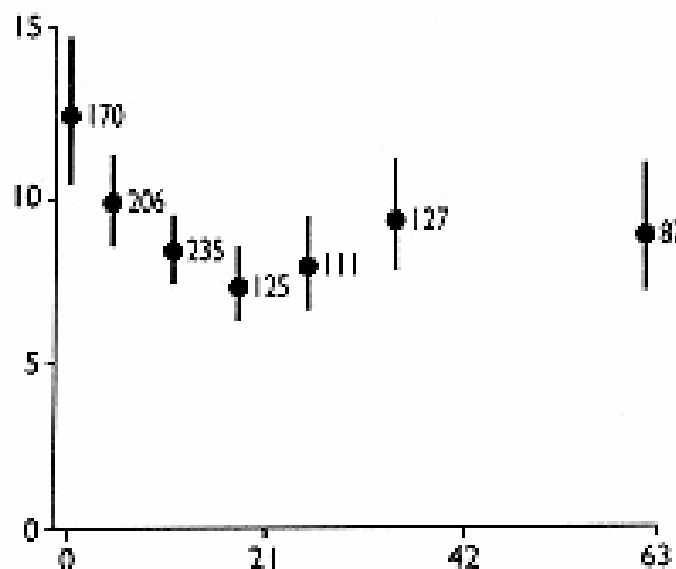
Все причины

«Усиленные»
алкоголем»



Ишемическая болезнь
сердца

Прочие причины



Потребление алкоголя в неделю (британские единицы)

Смертность и потребление алкоголя 13 лет наблюдения за Британскими врачами

Приложения для здравоохранения – общественного здоровья

Небольшие (малые) количества алкоголя ассоциируются с меньшим риском смерти от ишемической болезни сердца и от некоторых других причин.

При превышении определенного уровня потребления алкоголя (21 британская или 14 американских единиц) отмечается прогрессивный рост (увеличение) многих причин смерти.

13-летнее исследование на 12000 врачей показало, что наименьшей общая смертность была у мужчин, выпивающих 8-14 стаканов пива, вина и т.д. в неделю.

Возраст наблюдавшихся мужчин был 50-90 лет, и эти заключения могут не распространяться на более молодых мужчин или на женщин, у которых набор причин смерти и их соотношение могут быть иными.

Потребление алкоголя и смертность

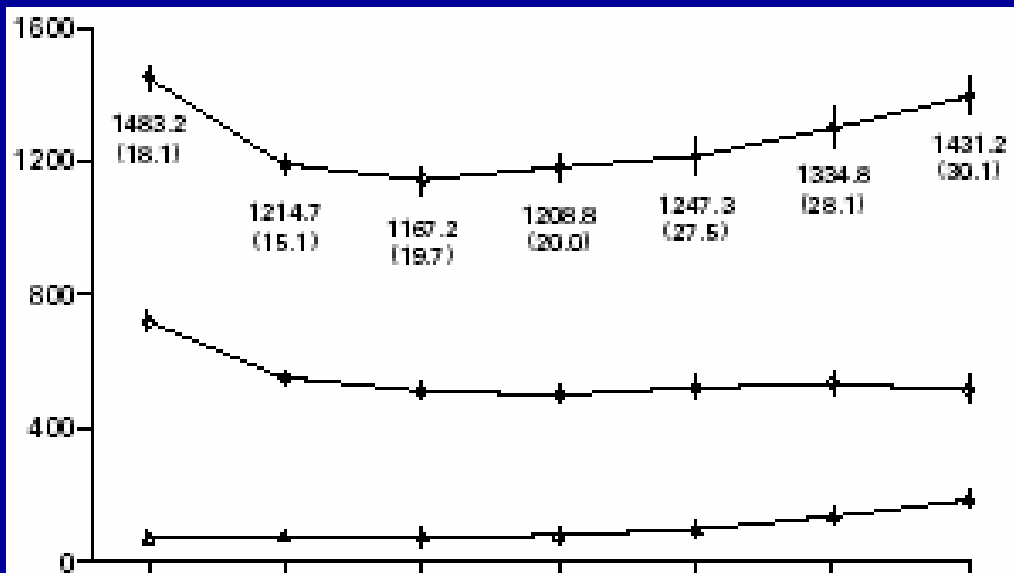
Исследование по предупреждению рака II в США (Cancer Prevention Study II) 1982-1991 гг

~ 490 000 чел (251 420 женщин, 238 206 мужчин)
представили информацию о потреблении алкоголя и курении в 1982 г.
Возраст 30-104 года, средний – 56 лет
Регистрация случаев смерти – с момента включения до декабря 1991 г.
Умерло 12%.
У 98% - сертификаты, позволившие кодировать причину смерти.

Потребление алкоголя и смертность

Смертность на 100000 (1982-1991 гг)

Мужчины

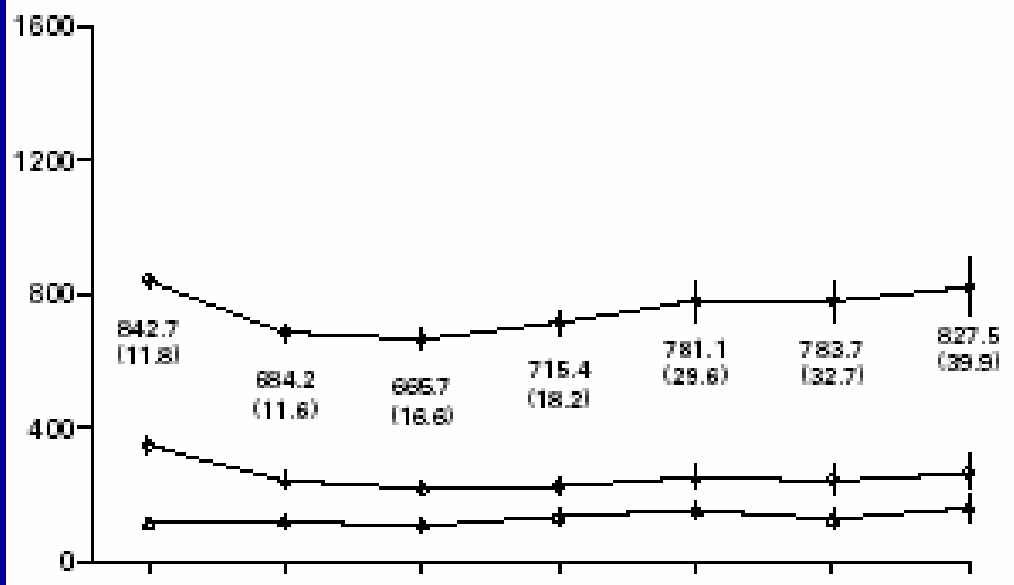


Все причины

Все сердечнососудистые заболевания

Состояния, вызываемые и усиливаемые алкоголем

Женщины



Все причины

Все сердечнососудистые заболевания

Состояния, вызываемые и усиливаемые алкоголем

Нет Не ежедневно 1 2 3 4-5 ≥6
Порций (drinks) в сут

Потребление алкоголя и смертность от коронарной болезни сердца

(Cancer Prevention Study II) 1982-1991 гг

Отношения рисков и 95% доверительные интервалы

Потребление
алкоголя

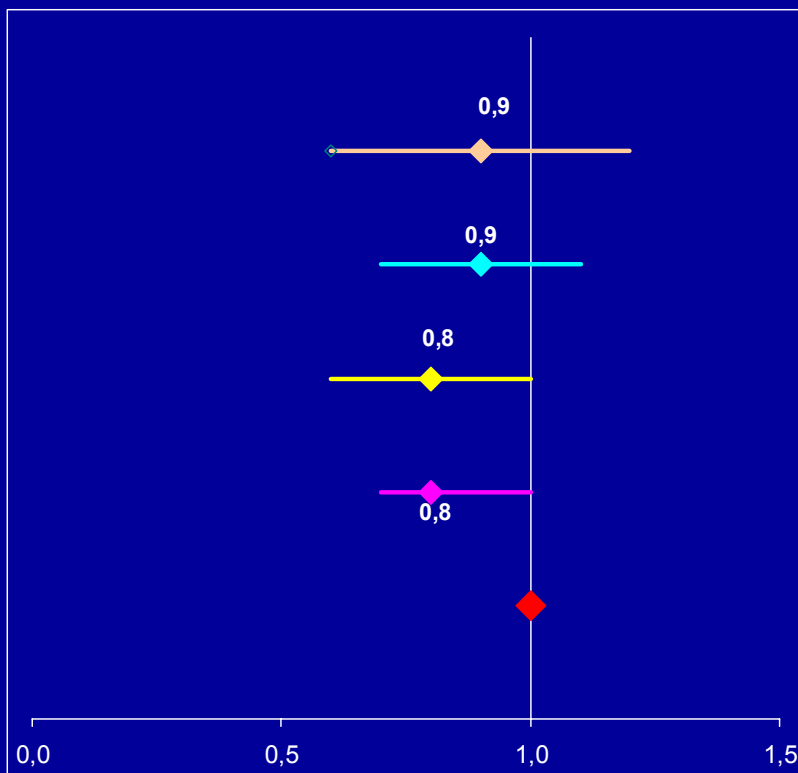
≥4
порций/д

2-3
порции/д

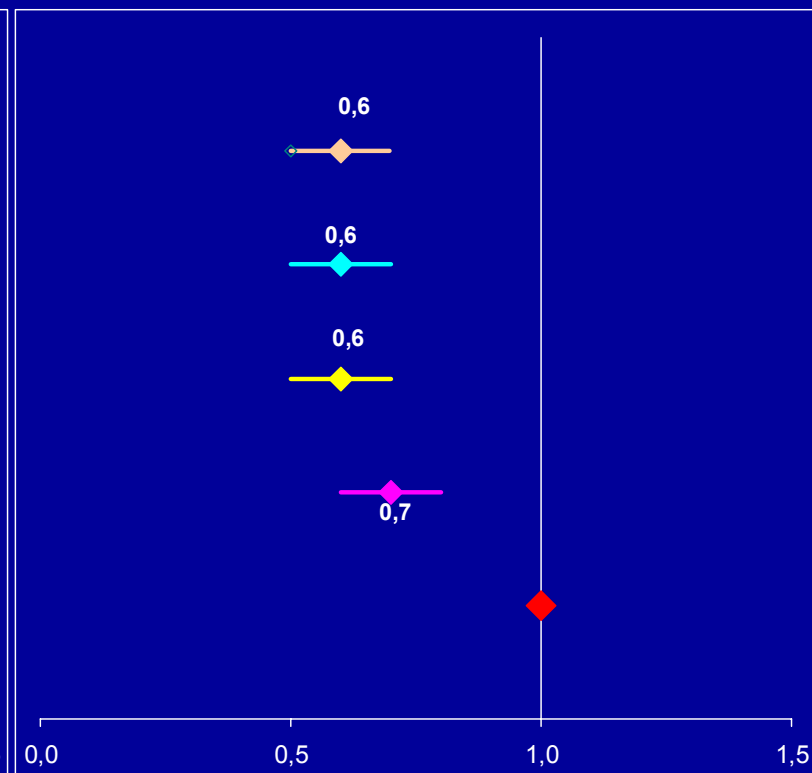
1 порция/д

Не
ежедневно

Нет



Без КБС при включении

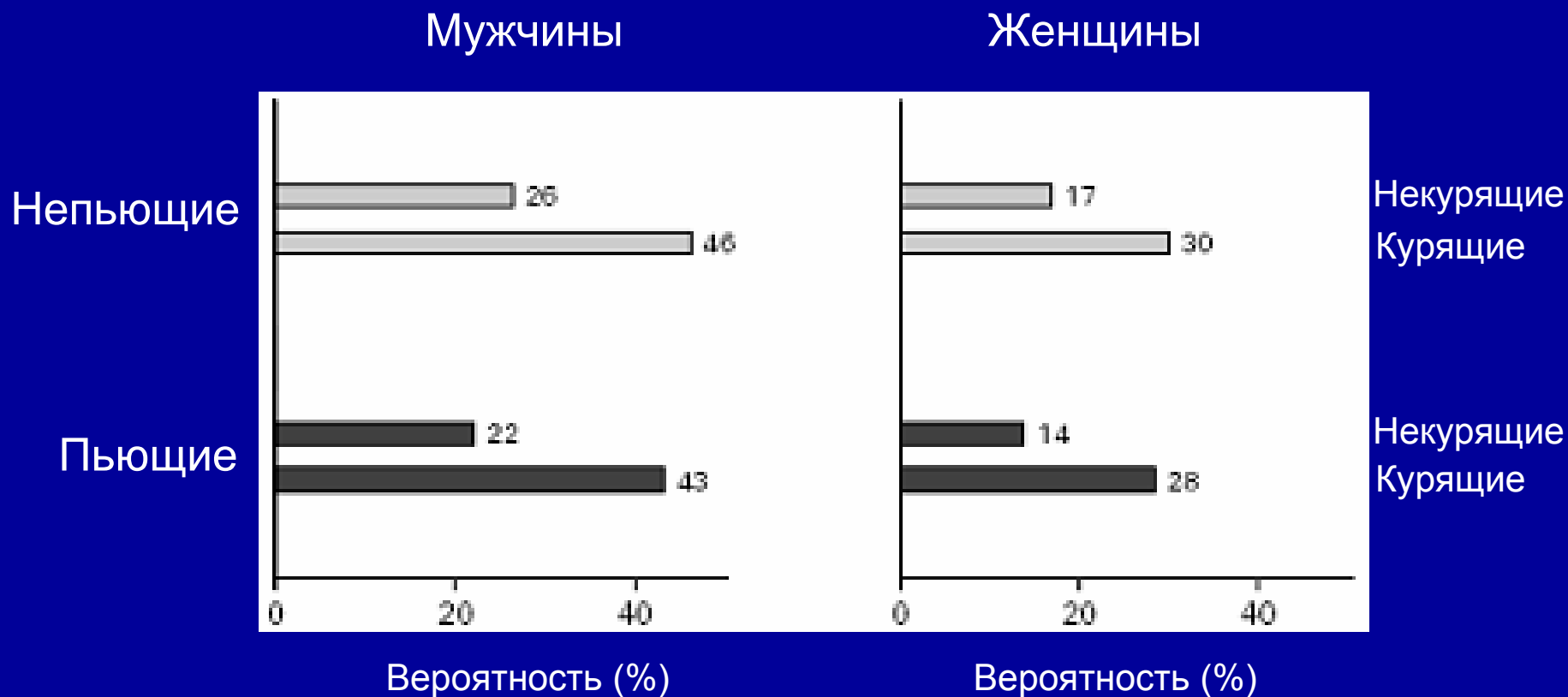


С КБС при включении

Потребление алкоголя, курение и смертность

Исследование по предупреждению рака II
(Cancer Prevention Study II) 1982-1991 гг

Курение ликвидирует «защитный» эффект алкоголя



Предшествующее потребление и смертность от всех причин больных, перенесших инфаркт миокарда. Тип и количество содержащих алкоголь напитков.

1935 больных (ж-601, м-1334), интервью через 4 дня после ИМ (медиана).

Включено 1913 больных, наблюдение 1 год

3 группы – не потребляющие;

потребляющие меньше 7 порций в неделю (<105 г этанола);

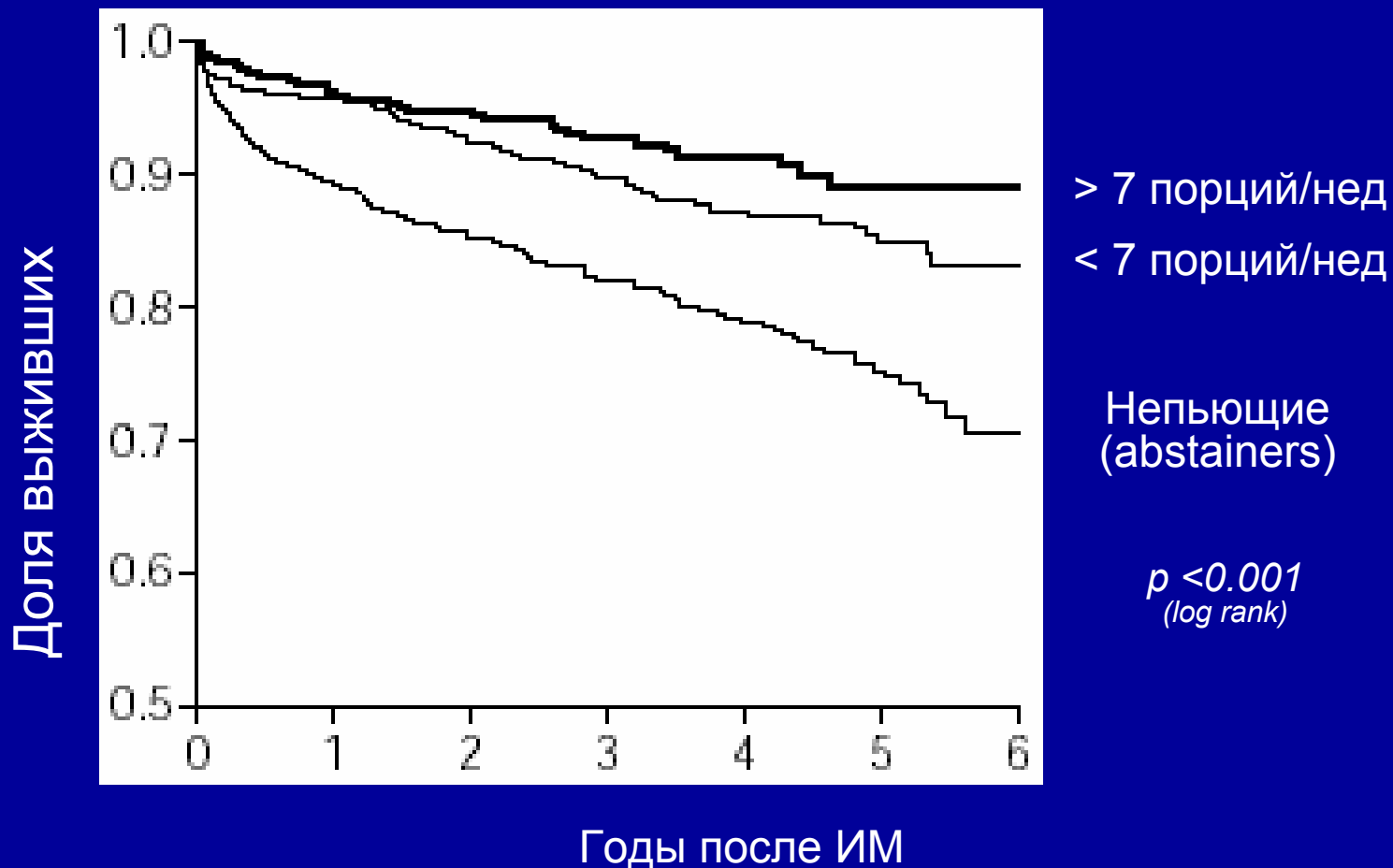
потребляющие 7 и более порций в неделю (≥ 105 г этанола).

Содержание этанола в типичной порции (drink) зависит от типа напитка

(пиво - 13.2 г, вино 10.8 г, and крепкие напитки - 15.1 г),

стандартная порция этанола определена как 15.0 г

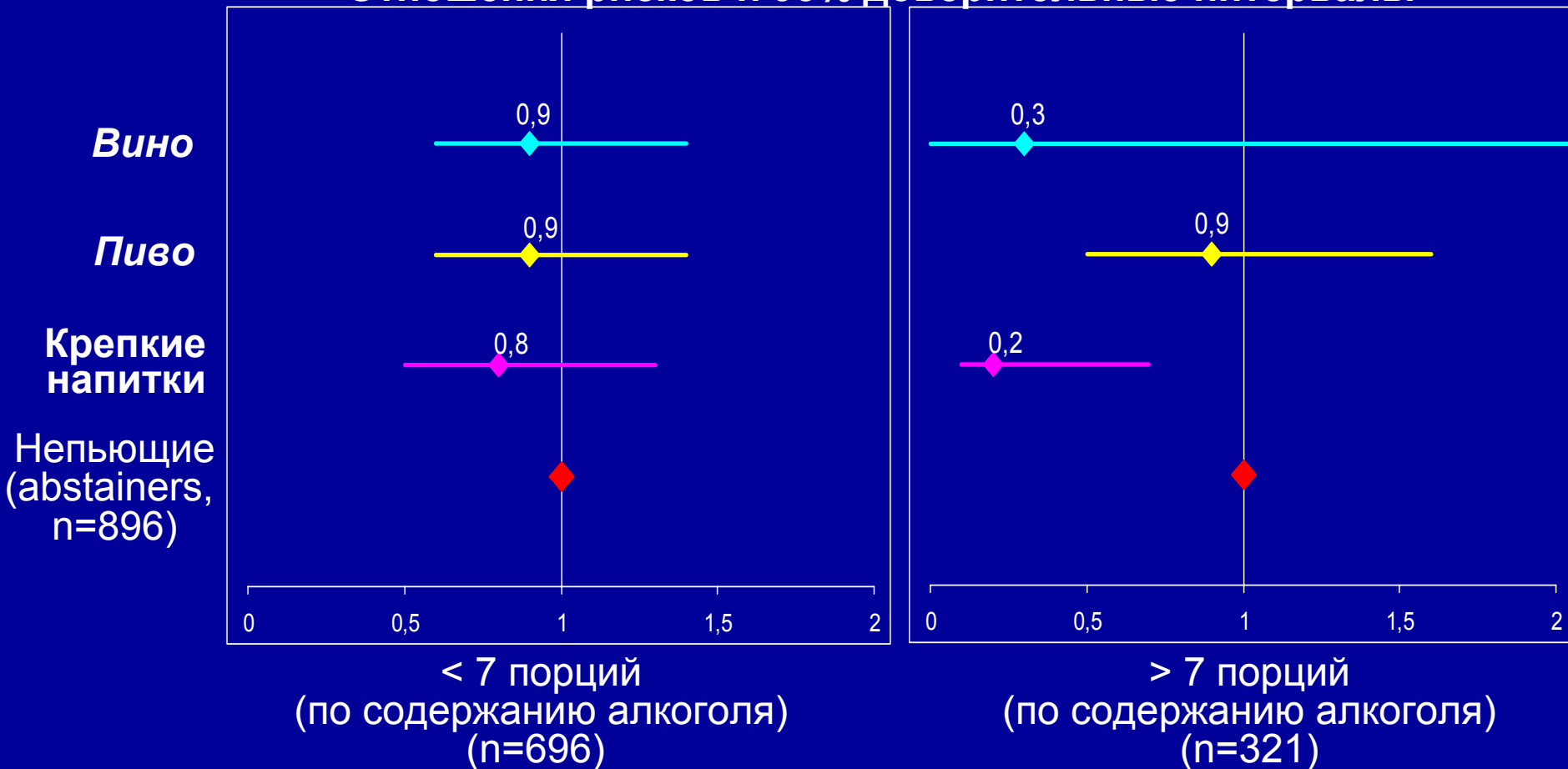
Выживание после инфаркта миокарда в зависимости от предшествовавшего потребления алкоголя



Предшествующее потребление и смертность от всех причин больных, перенесших инфаркт миокарда. Тип и количество содержащих алкоголь напитков.

Больных рассматривали как пьющих вино, пиво, крепкие напитки, если на 2 других приходилось менее 5% общего числа выпиваемых порций

Отношения рисков и 95% доверительные интервалы



Риск инфаркта миокарда в зависимости от потребления алкоголя и генотипа алкогольдегидрогеназы 3.

Алкоголь разрушается алкоголь дегидрогеназой (ADH)

Изофермента ADH – *ADH1*, окисляют этанол

ADH2, *ADH3* имеют полиморфизмы ответственные за образование
изоферментов с различными свойствами

У белых варианты аллели в редки в локусе *ADH2* (<10%),
но часты – в локусе *ADH3* (40-50%)

В локусе *ADH3* аллели γ_1 и γ_2 отличаются 2-мя аминокислотами

Согласно фармакокинетическим исследованиям

разница в макс. скорости окисления этанола

между гомодимерными изоэнзимами $\gamma_1 \gamma_1$ и $\gamma_2 \gamma_2$ достигает 2.5 раз

$\gamma_1 \gamma_1$ – быстрый обмен (окисление)

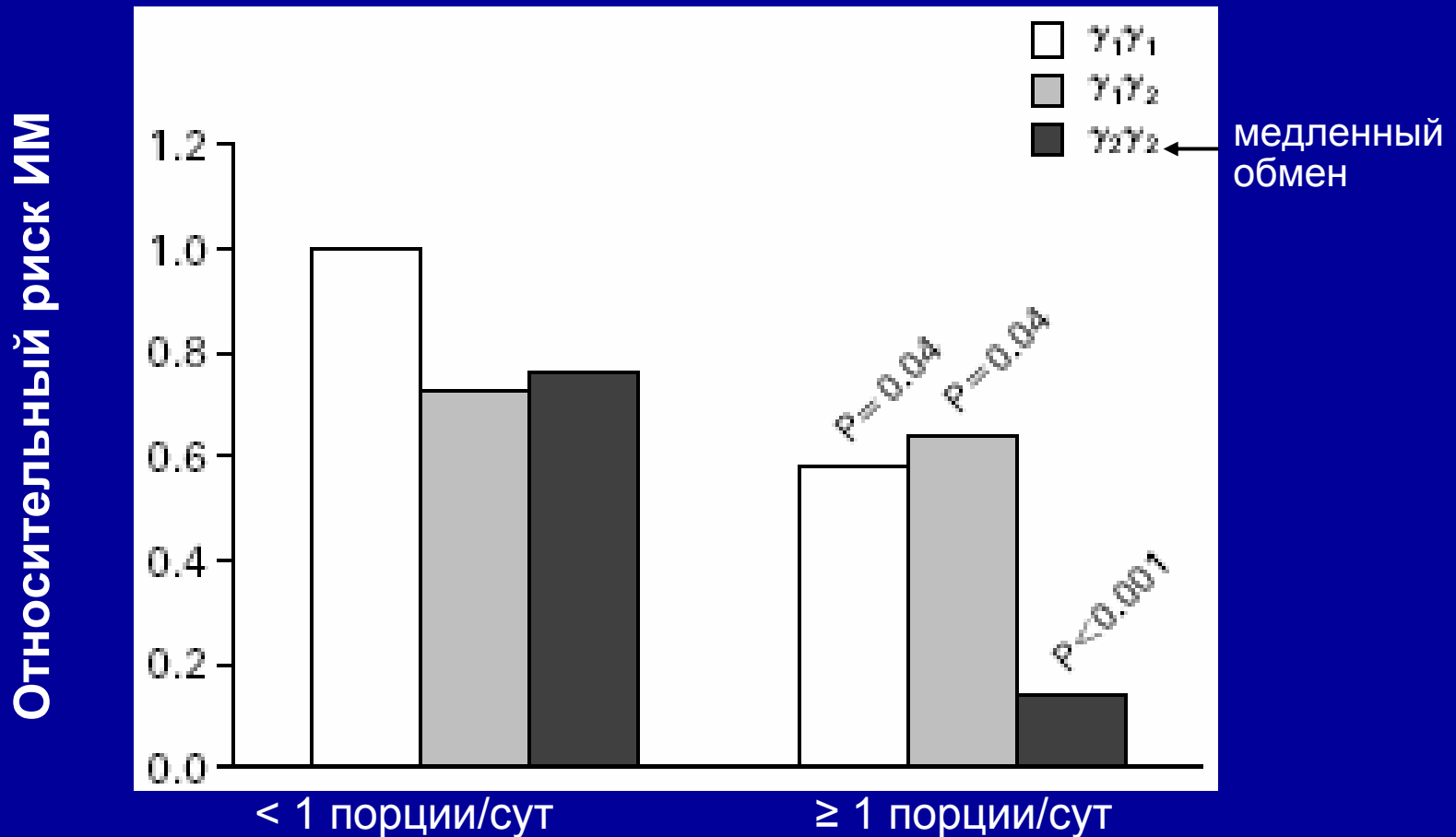
$\gamma_2 \gamma_2$ – медленный обмен (окисление)

Риск инфаркта миокарда в зависимости от потребления алкоголя и генотипа *ADH3*.

Physicians Health Study

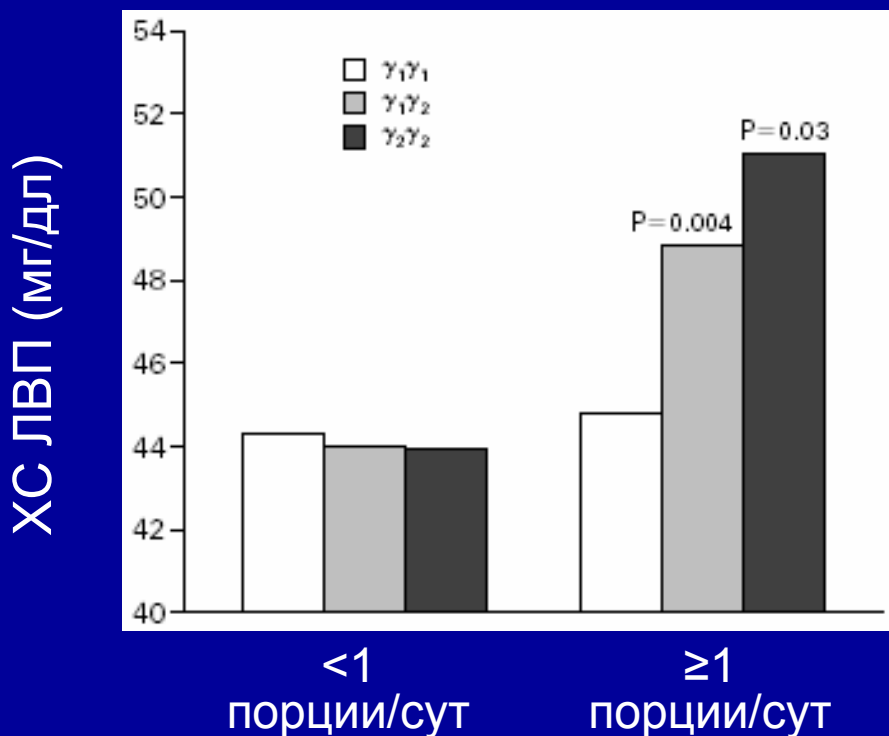
Генотипы *ADH3* ($\gamma_1 \gamma_1$, $\gamma_1 \gamma_2$, $\gamma_2 \gamma_2$)

определены у 396 человек, у которых развился ИМ и у 770 случайных контролей

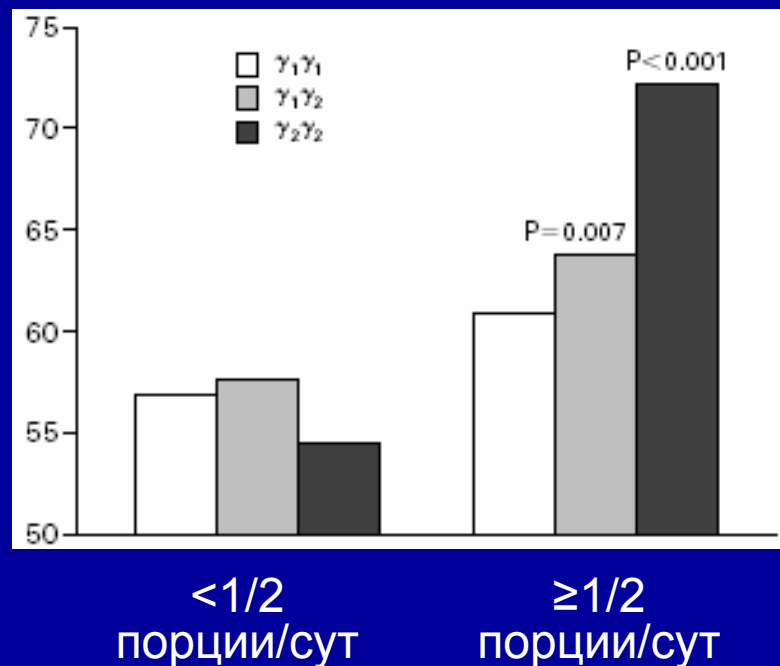


Уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в зависимости от потребления алкоголя и генотипа *ADH3*.

Мужчины



Женщины



Изменения потребления алкоголя за 7 лет и риск сердечнососудистых заболеваний у мужчин

Physicians' Health Study

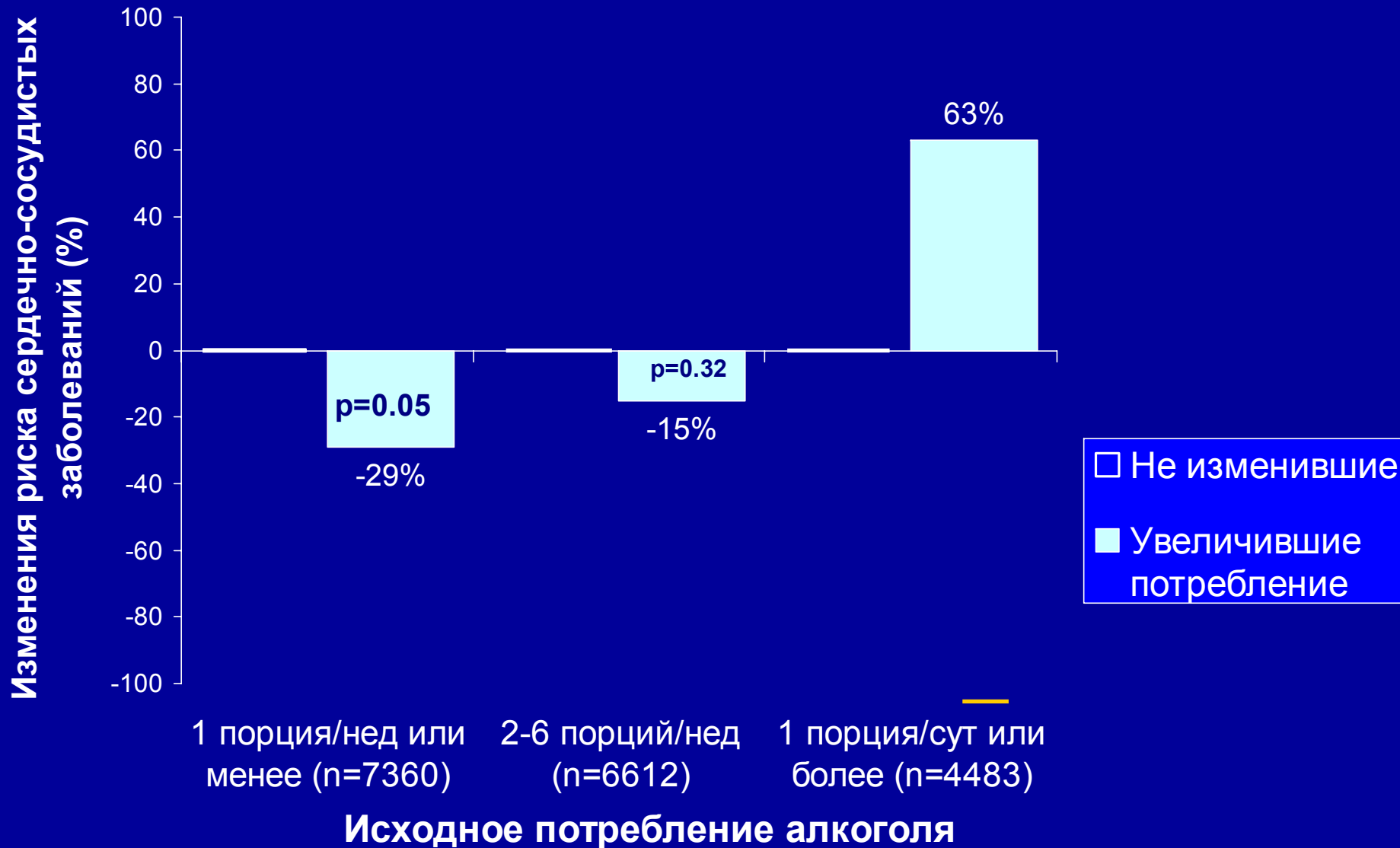
18 455 мужчин без СС заболеваний или рака, возраст 40-84 года,

Вопросник о потреблении алкоголя в исходном состоянии и через 7 лет.

Затем наблюдение 5.8 года (медиана)

За период наблюдения 1091 случай сердечно-сосудистого заболевания (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация, инсульт, смерть от ССЗ)

Изменения потребления алкоголя за 7 лет и риск сердечнососудистых заболеваний у мужчин



Изменения потребления алкоголя за 7 лет и риск сердечнососудистых заболеваний у мужчин

Physicians' Health Study

Заключение

У мужчин с низким потреблением алкоголя (≤ 1 порции в неделю) умеренное его увеличение (до 2 – 5 порций/нед) может снизить риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания.

Но это возможное уменьшение не распространяется на мужчин, изначально потреблявших более 1 порции в неделю.

Учитывая потенциальные опасности, связанные с потреблением алкоголя, рекомендации пациентам в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний должны быть индивидуализированными.

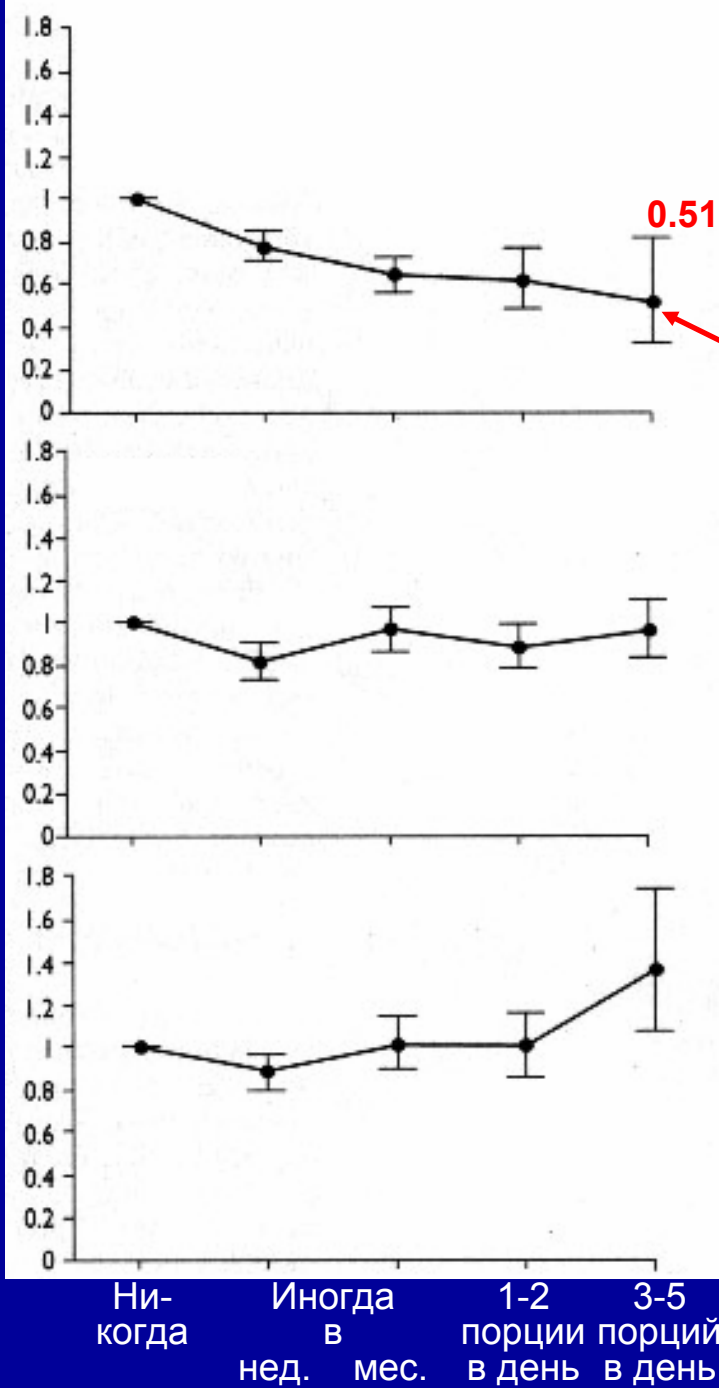
Риск смерти в зависимости от потребления вина, пива, или крепких напитков

Исследование сердца
в Копенгагене
Copenhagen city heart study

6051 мужчина
7234 женщины
возраст 30-70 лет
наблюдение 10-12 лет

Gronbaek M et al.
BMJ 1995;
310:1165-1169

Относительный риск смертности



Потребление
вина
3-5 стаканов/день

Потребление
пива

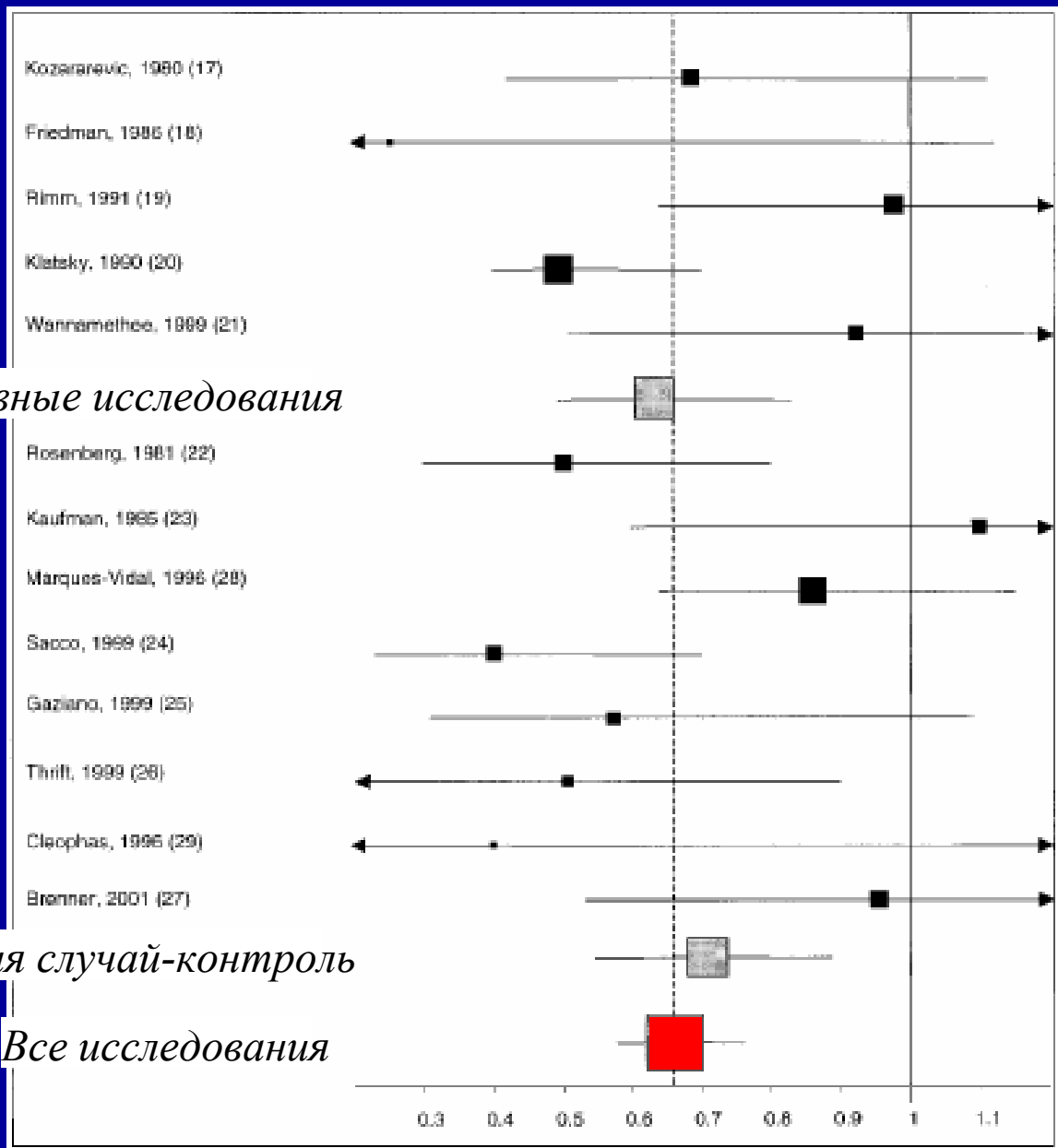
Потребление
крепких
напитков
(spirits)

Вино

Проспективные исследования

Исследования случай-контроль

Все исследования



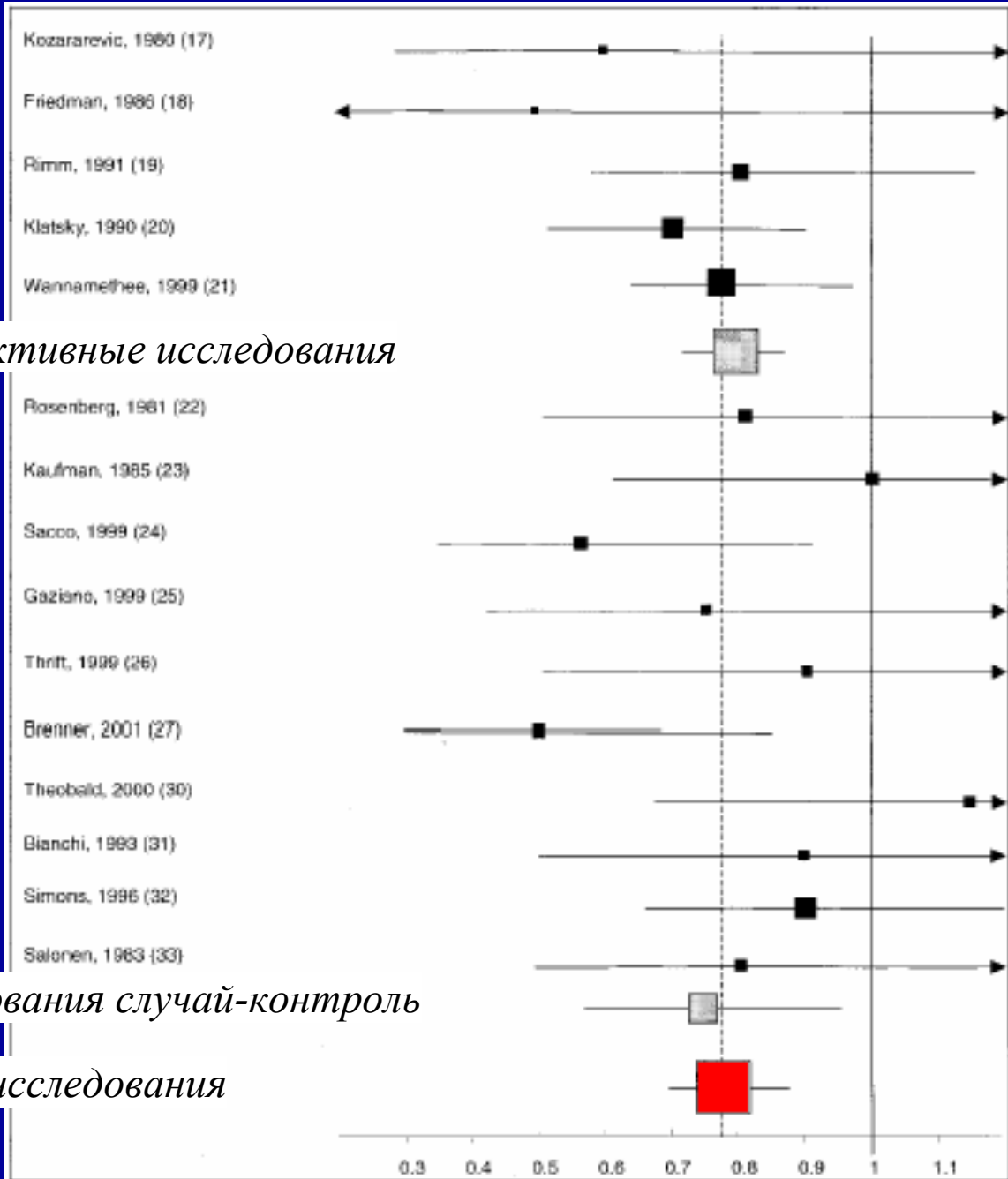
Защитный эффект ↑ риска

ПИВО

Проспективные исследования

Исследования случай-контроль

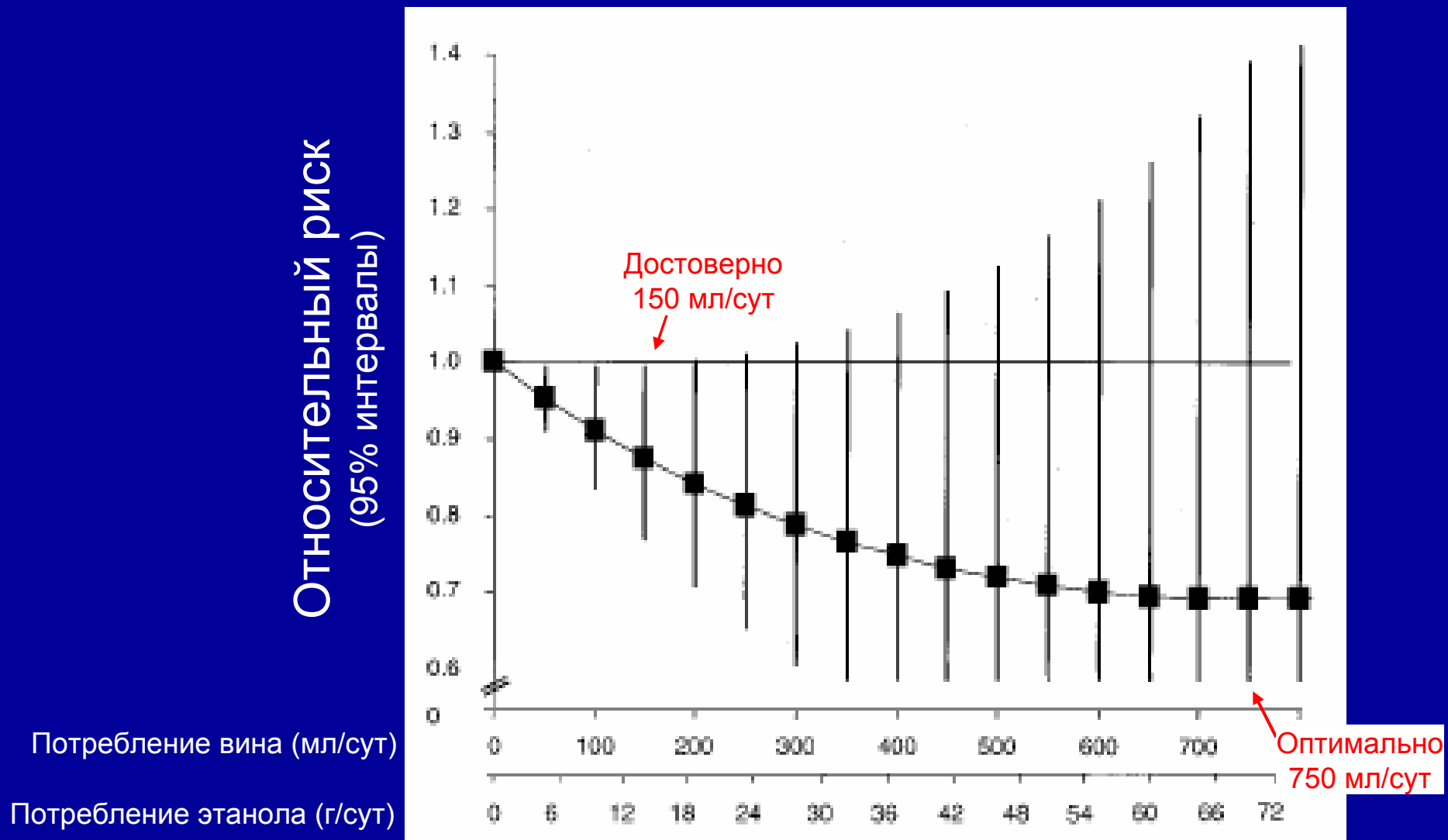
Все исследования



Защитный эффект ↑ риска

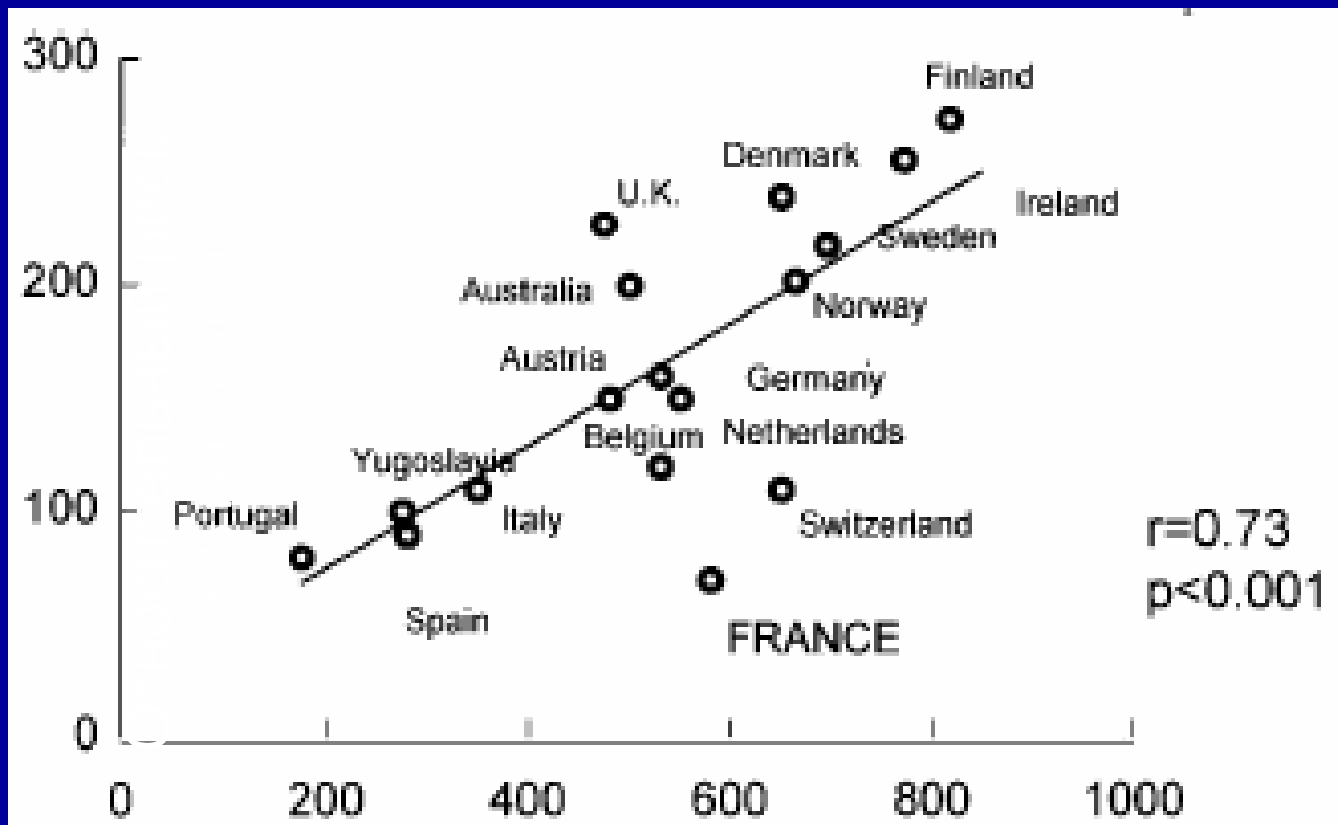
Влияние потребления вина

Основано на соотношении доза-реакция
в 7 проспективных исследованиях



Смертность от КБС и потребление жира в различных странах

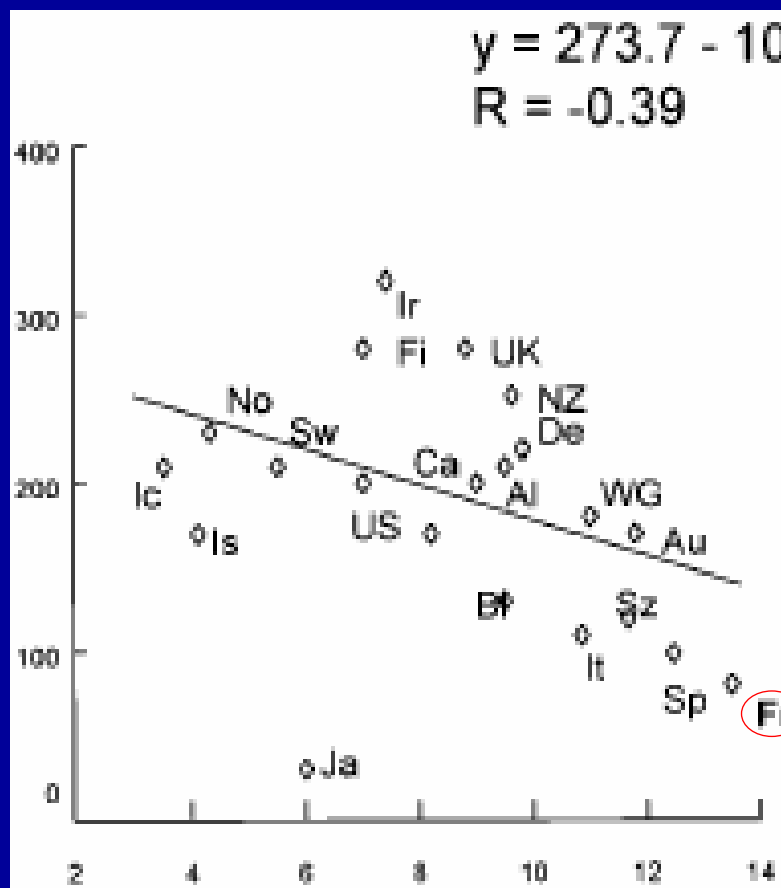
Смертность от КБС, 1987



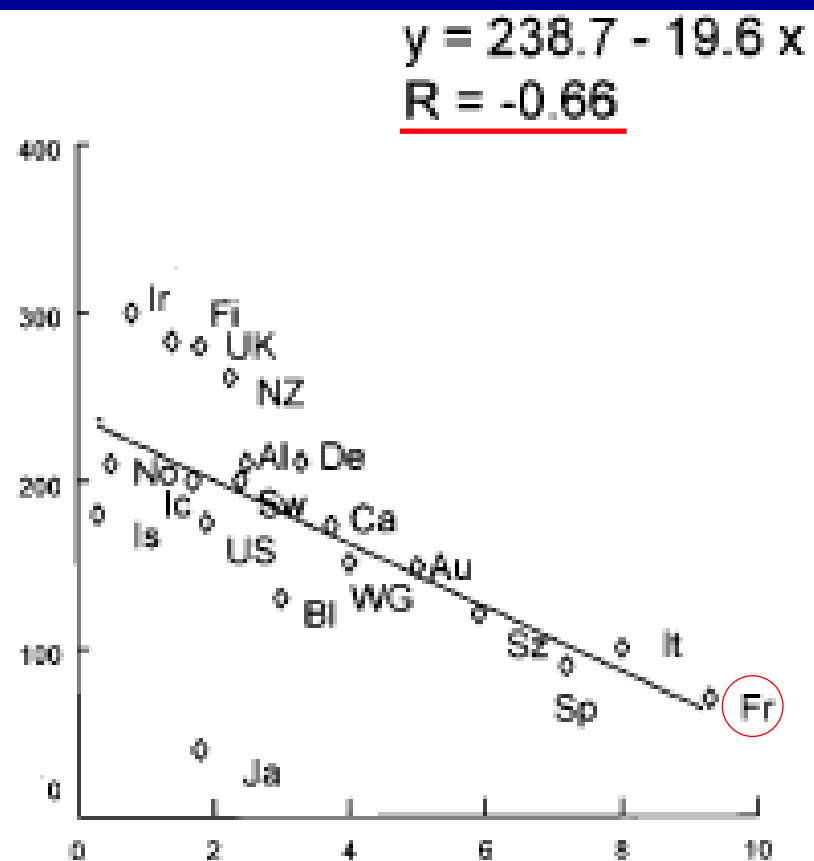
Жир диеты 1980-1987 (калории)

Смертность от КБС и потребление этанола общее и в составе вина

Смертность от КБС, 1987



Литры этанола



Литры этанола
в составе вина

Питание и предпочтительный алкогольный напиток

| г/1000 ккал | Предпочтение | | | p | |
|-------------------------------|--------------|-------------|--------------------|-------------------|--------------|
| | пиву | смешанное | вину | без поправки* | с поправкой* |
| Meat ($\geq 10\%$ of fat) | 47.9 (34.1) | 43.5 (28.6) | <u>43.8 (29.6)</u> | 0.41 | 0.52 |
| Meat (<10% of fat) | 38.2 (32.3) | 40.7 (29.8) | 39.5 (31.3) | 0.78 | 0.62 |
| Fish | 15.7 (20.2) | 18.4 (29.1) | 22.6 (25.1) | 0.013 | 0.078 |
| <u>Vegetables</u> | 67.8 (50.5) | 77.5 (50.3) | 101.3 (64.3) | <u><0.0001</u> | <0.0001 |
| <u>Fruit</u> | 61.8 (65.7) | 53.3 (55.4) | 78.8 (65.5) | <u><0.0001</u> | <0.0001 |
| Bread | 52.3 (27.9) | 52.9 (25.9) | 61.7 (31.4) | <0.0001 | 0.0036 |
| Cereal | 24.0 (21.3) | 24.9 (22.0) | <u>25.9 (20.3)</u> | 0.62 | 0.61 |
| Butter | 5.6 (5.4) | 6.1 (5.8) | 6.8 (6.2) | 0.088 | 0.13 |
| Milk and soft cheese | 54.7 (58.4) | 62.9 (64.3) | 77.3 (73.7) | 0.001 | 0.035 |
| Cheese | 18.5 (15.8) | 19.7 (15.1) | 19.7 (13.5) | 0.75 | 0.84 |
| Eggs | 10.2 (11.6) | 8.5 (11.3) | 12.1 (12.7) | 0.0005 | 0.0006 |
| Added vegetable oil | 7.8 (6.1) | 8.0 (4.8) | <u>8.3 (5.0)</u> | 0.69 | 0.79 |
| Potatoes | 69.4 (47.0) | 61.2 (48.8) | 52.5 (42.6) | 0.0004 | 0.0013 |
| Legumes | 1.6 (3.9) | 2.7 (7.3) | <u>3.6 (9.9)</u> | 0.079 | 0.11 |
| Sugar | 16.7 (12.7) | 13.9 (10.1) | <u>15.3 (10.5)</u> | 0.062 | 0.062 |
| Индекс качества диеты | 6.4 (1.8) | 6.6 (1.9) | 7.1 (1.9) | <u><0.0001</u> | 0.007 |
| % лиц с индексом <6 | 32.3 | 31.3 | 20.3 | <u>0.0006</u> | |

* Поправка на возраст, уровень образования, потребление табака, физическую активность, индекс массы тела, диету, потребление алкоголя

Потребление алкоголя и диета во Франции - ведущая роль образа жизни

Более высокое потребление алкоголя связано с менее выраженными «здоровыми» чертами (меньшим числом «положительных» характеристик здоровья и поведения)

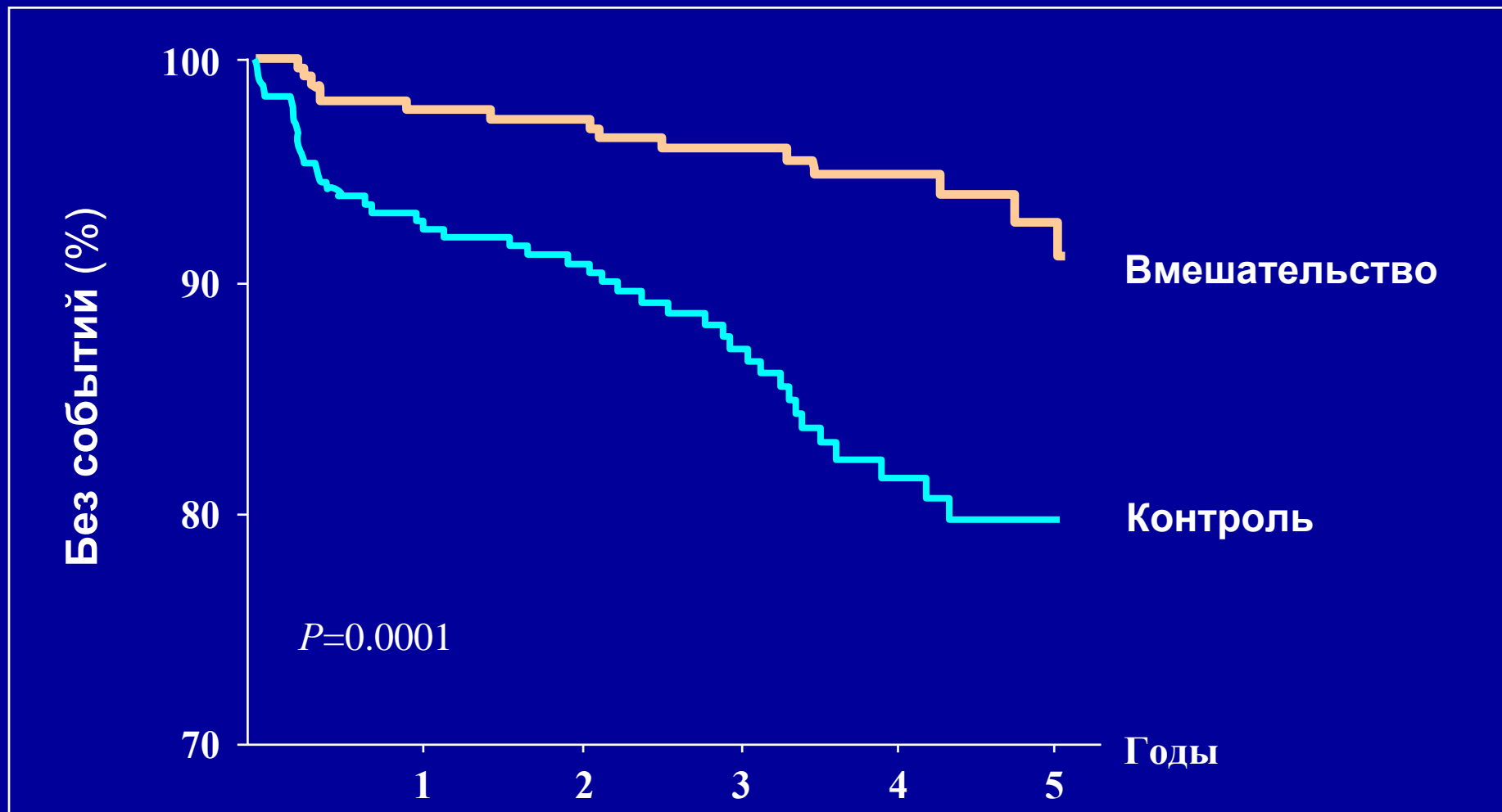
«Здоровые» черты поведения
чаще встречаются у потребителей вина.

Низкая заболеваемость и смертность у потребляющих вино
может объясняться
более здоровым поведением, диетой и образом жизни.

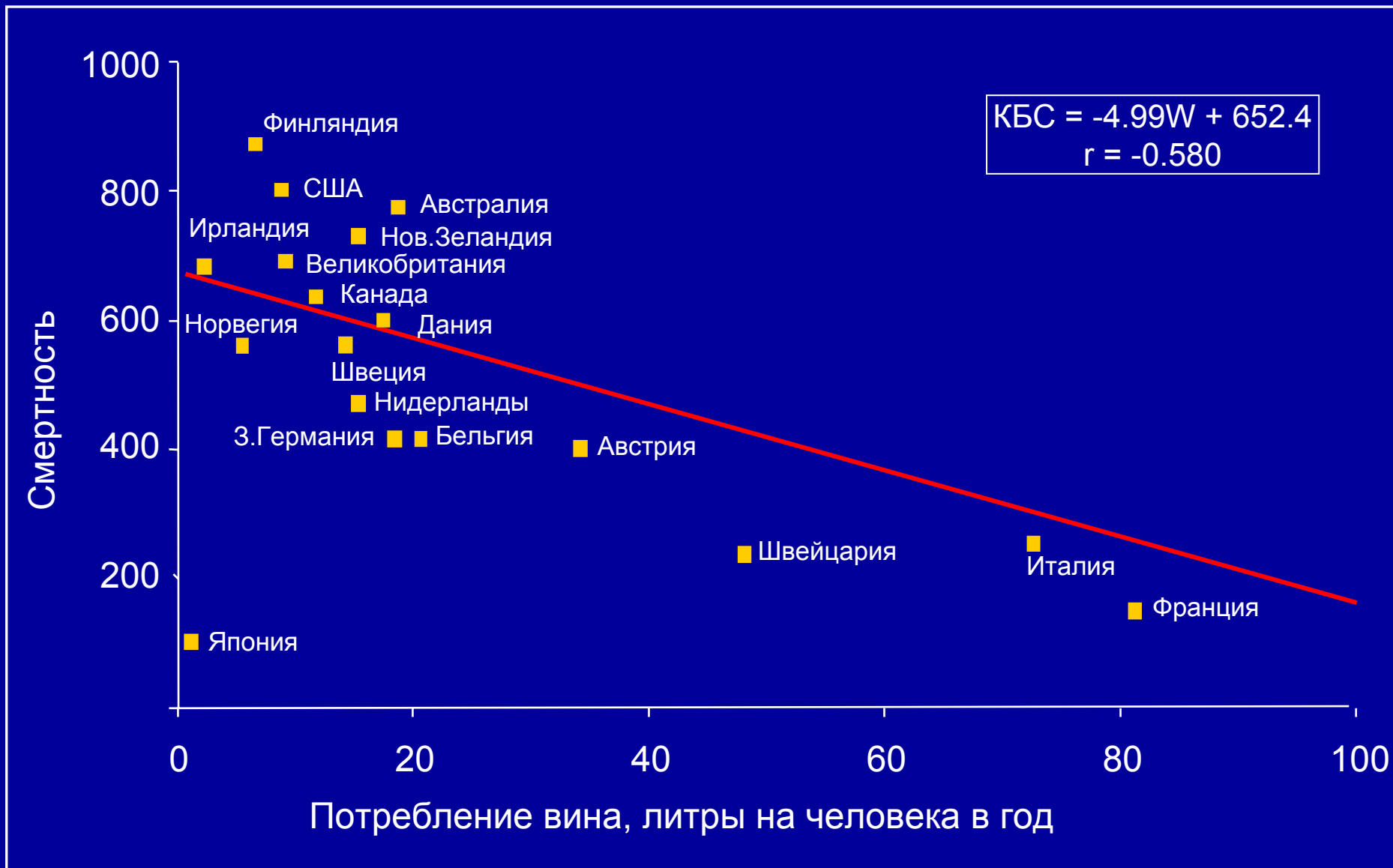
Не является ли ассоциация потребления алкоголя
с более низкими частотой возникновения сердечнососудистых
заболеваний и смертностью от них просто суррогатом
и следствием действия
других здоровых черт образа жизни на коронарный риск ?

Лионское исследование «Диета – сердце»: выживание без смерти от заболевания сердца и не приведшего к смерти (нефатального) инфаркта миокарда

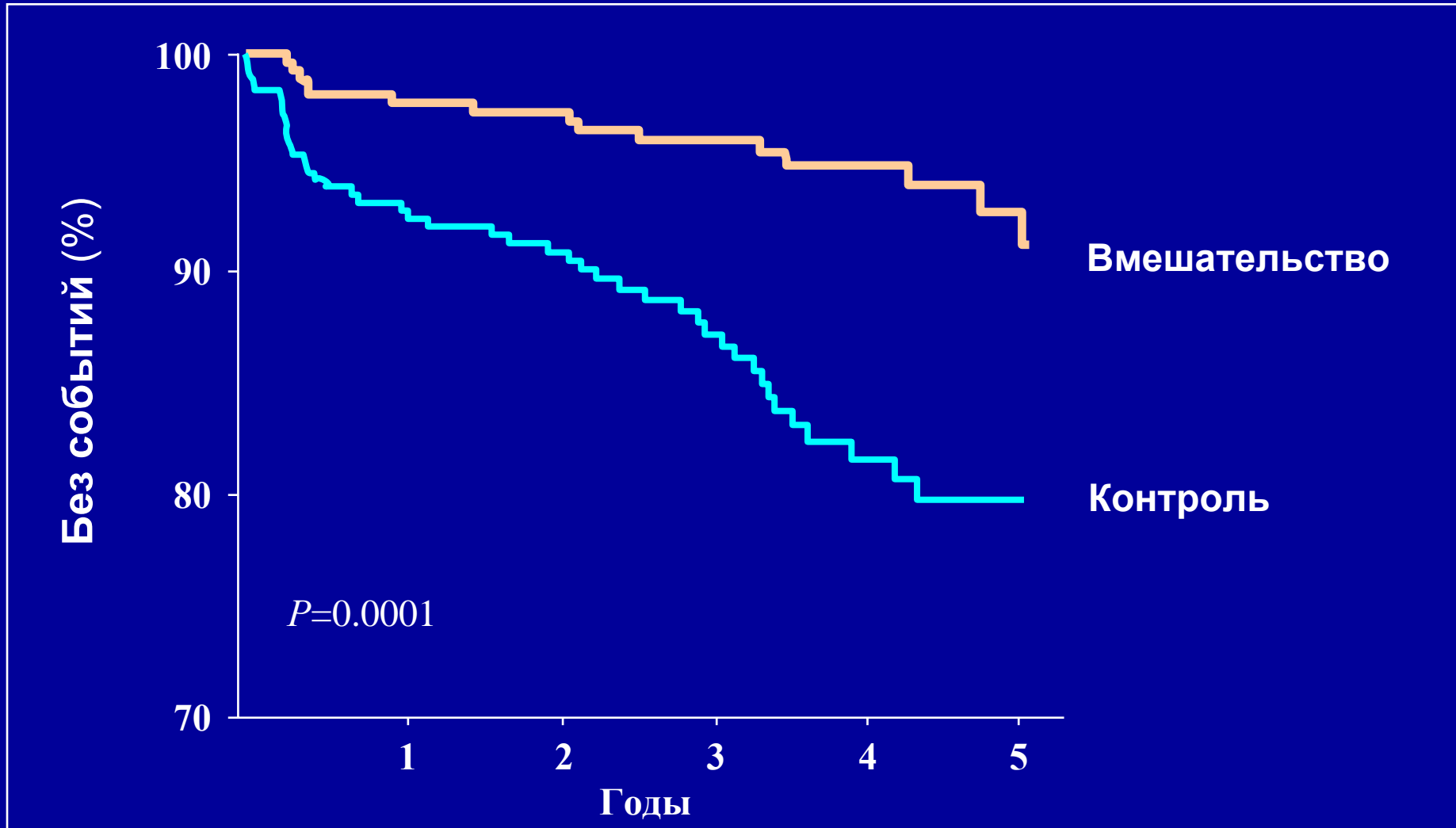
Средиземноморская диета



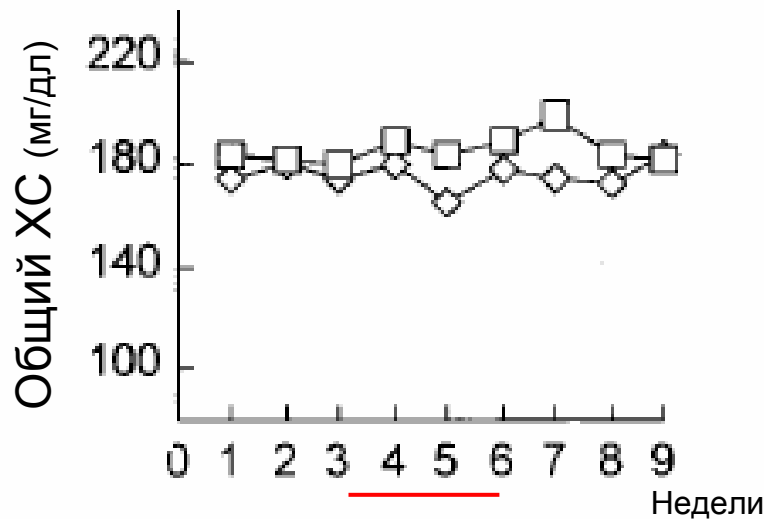
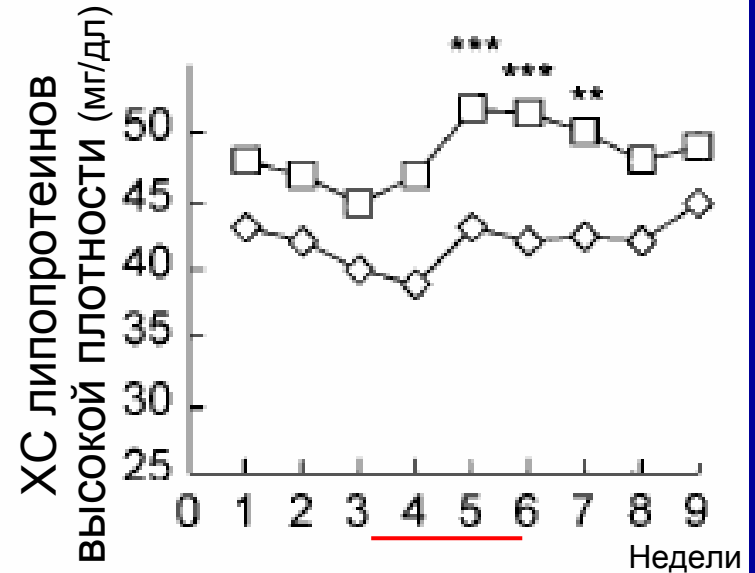
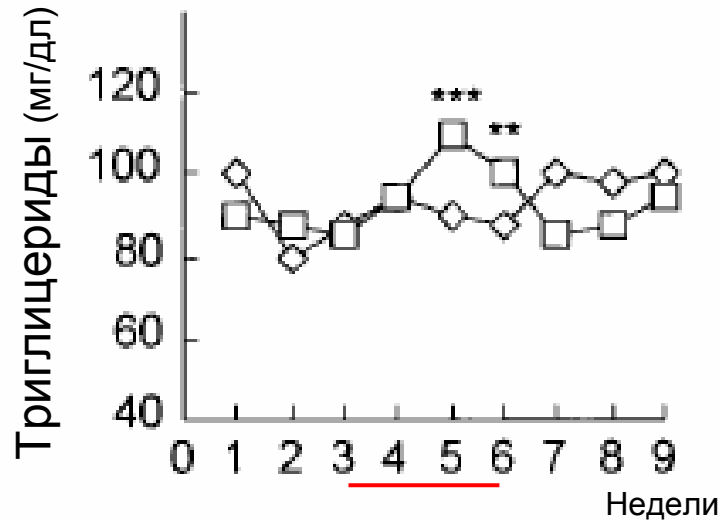
Потребление вина и коронарная болезнь сердца



Лионское исследование диета - сердце: выживание без смерти от заболевания сердца и не приведшего к смерти (нефатального) инфаркта миокарда

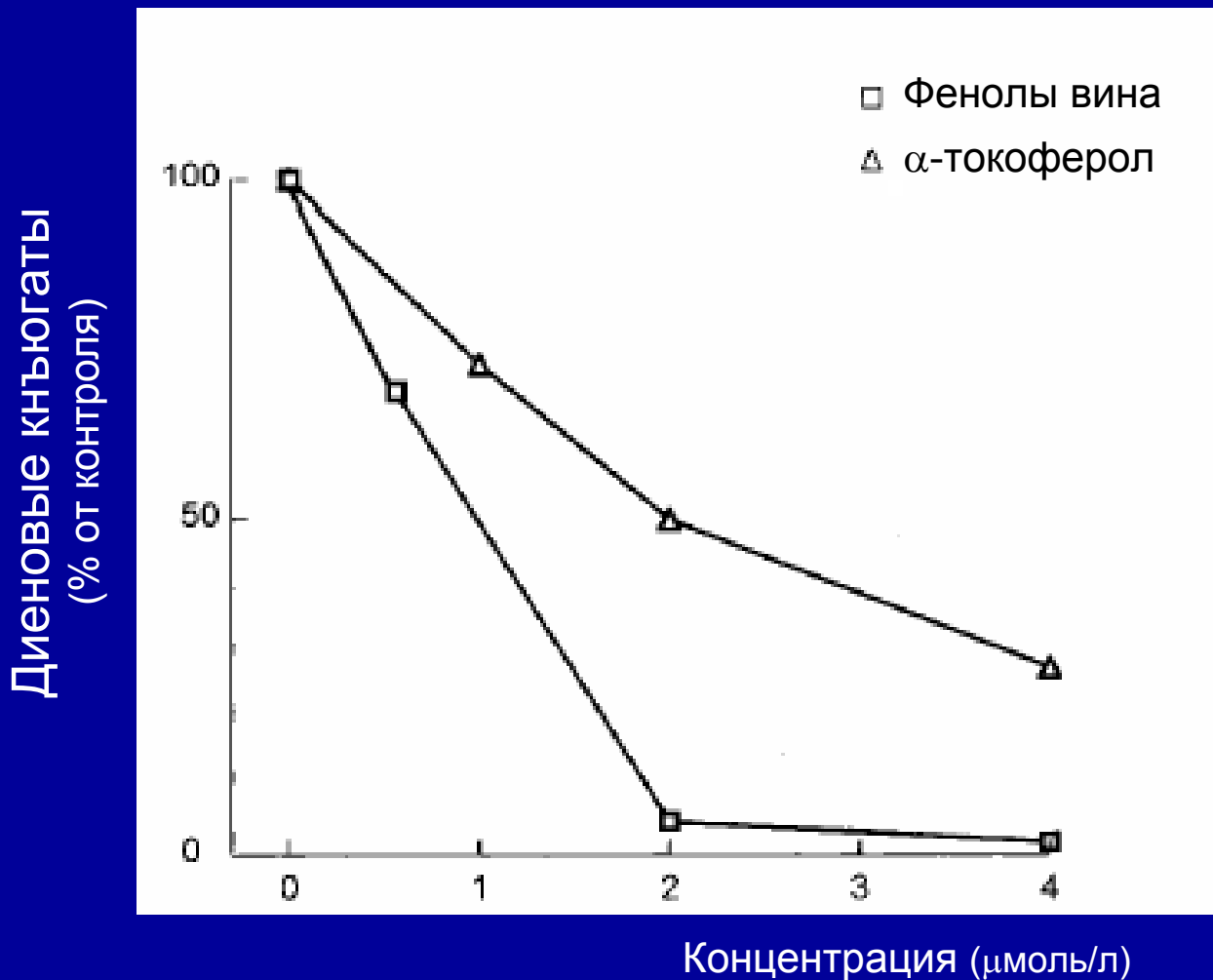


Влияние алкоголя на липиды (потреблявшие vs. не потреблявшие алкоголь)



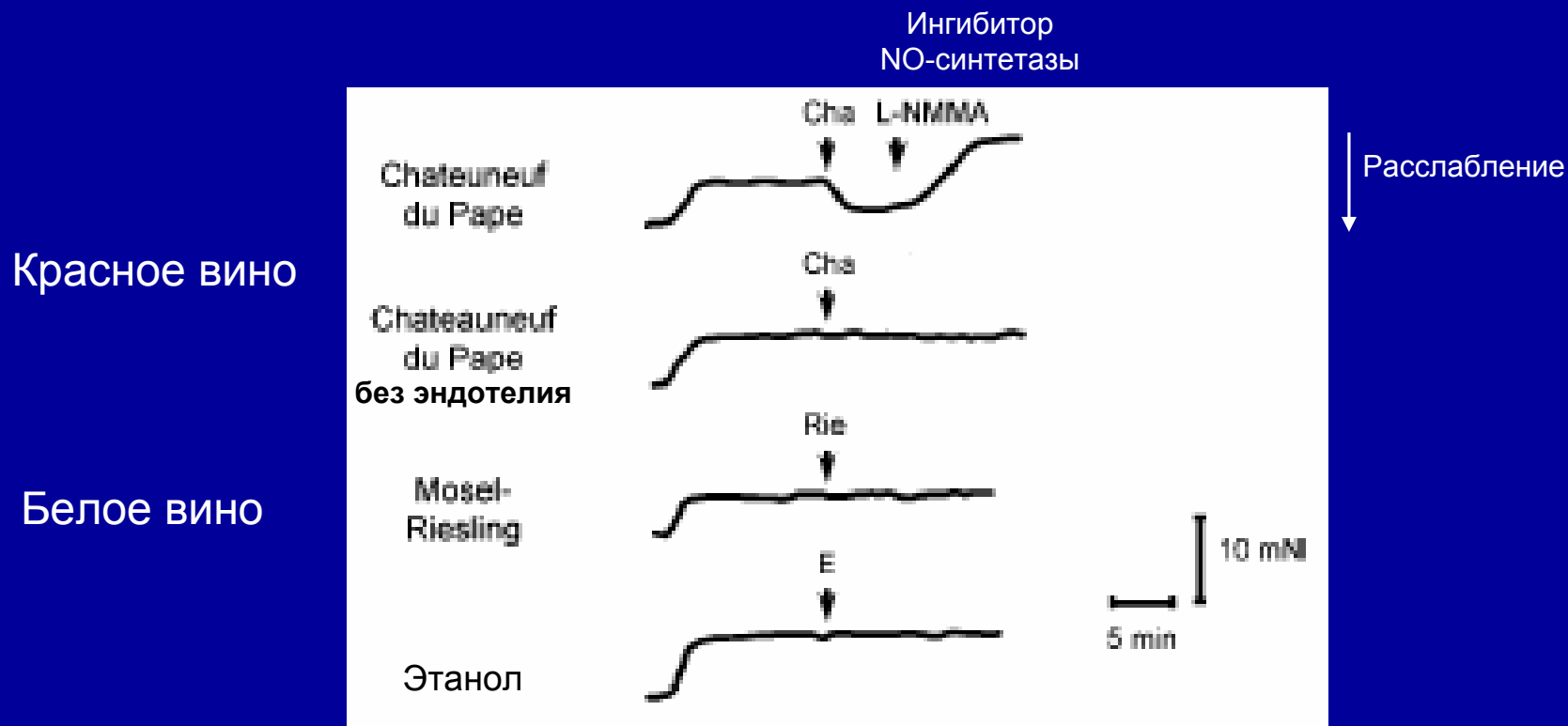
◇ Контроль (n=13)
□ Алкоголь 3-6 недели (n=12)

Ингибирование окисления ЛНП человека *in vitro* фенолами вина и α -токоферолом



Компоненты вина – более активные антиоксиданты, чем α -токоферол

Напряжение коронарной артерии человека при воздействии красным и белым вином

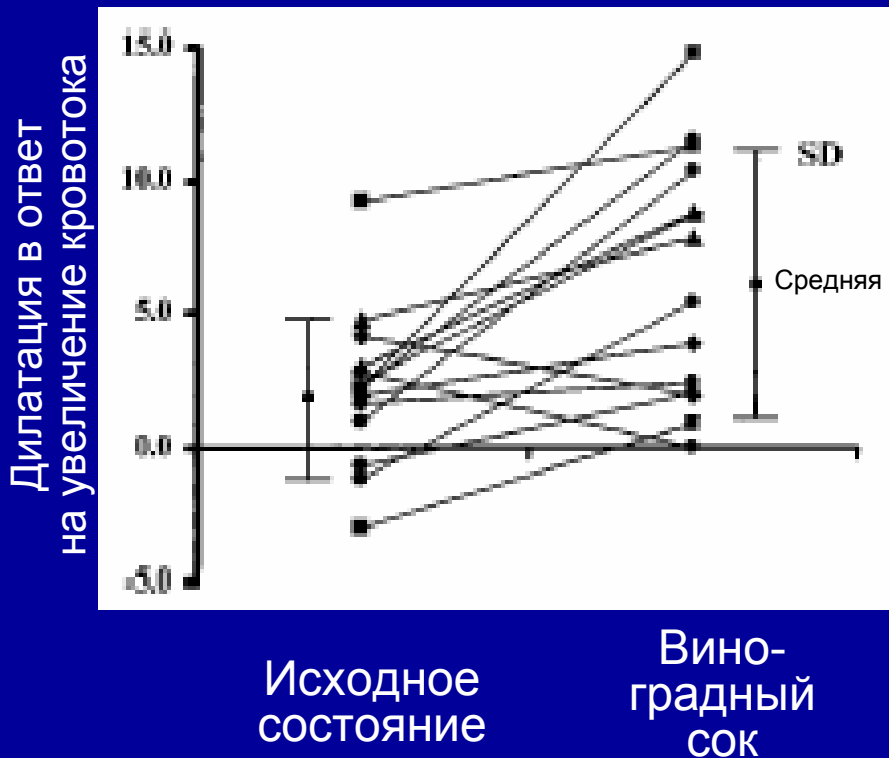


Эффекты виноградного сока

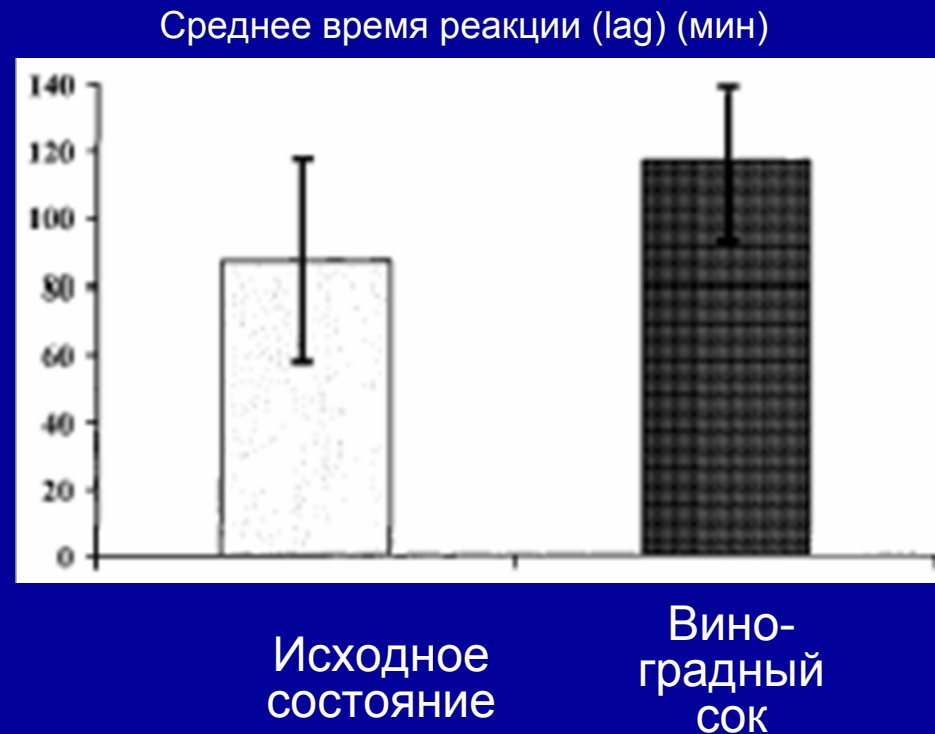
Предпосылка: этанол в количествах, что в красном вине, не дает вазодилатации. Вероятно, за нее ответственны неалкогольные компоненты красного вина.

Изучены эффекты приема виноградного сока $7.7 \pm 1/2$ мл/кг/сут у 15 больных с ангиографически подтвержденной КБС

Реактивность плечевой артерии



Подверженность ЛНП окислению

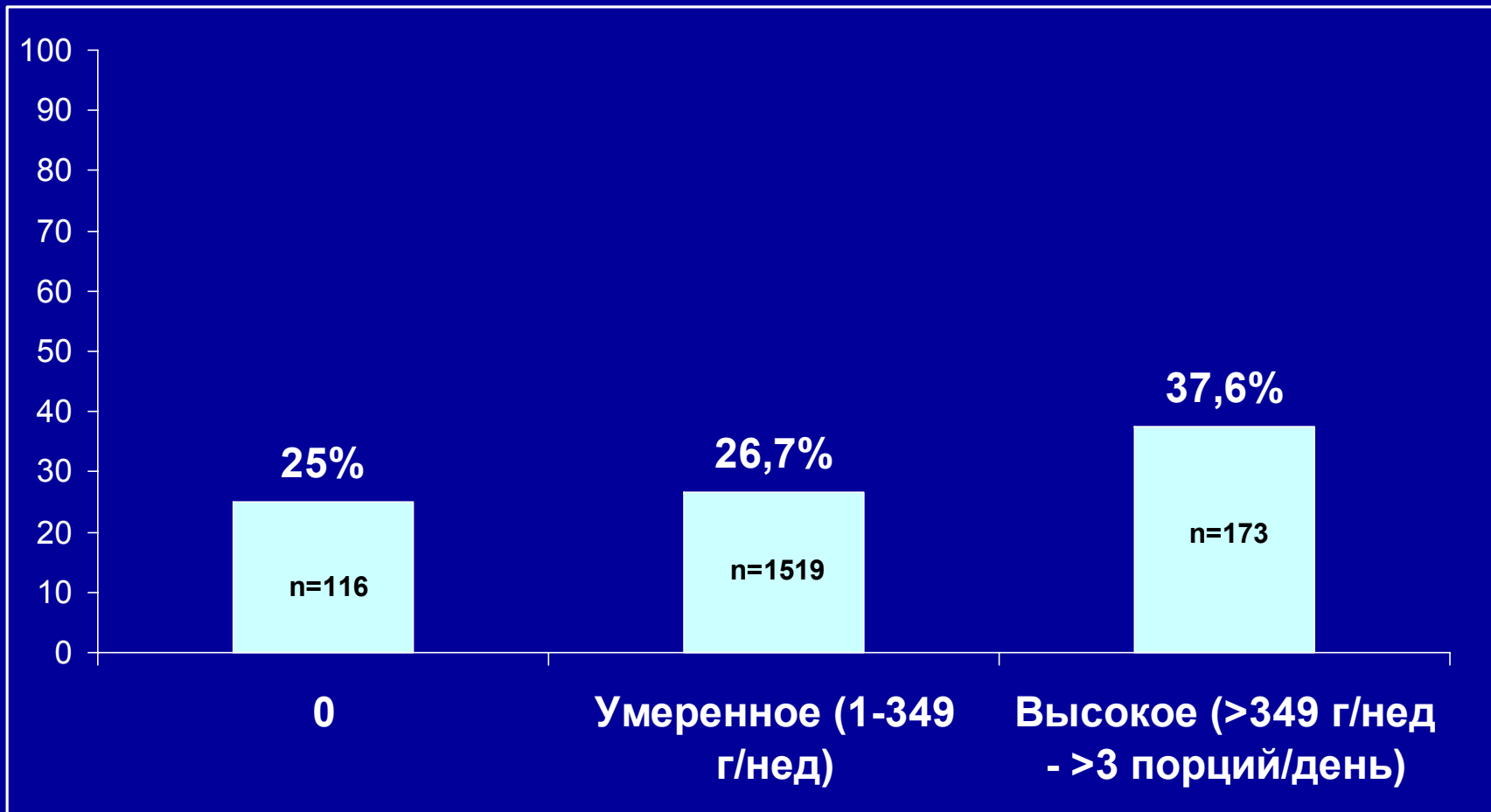


Потребление алкоголя и смертность от всех причин за 29 лет

Потребление алкоголя и выраженность сердечнососудистых факторов риска оценены в 1974 году у 1808 мужчин 40-55 лет высокого социально-экономического статуса без признаков хронических заболеваний.

Данные о смертности получали из регистров на протяжении 29 лет.

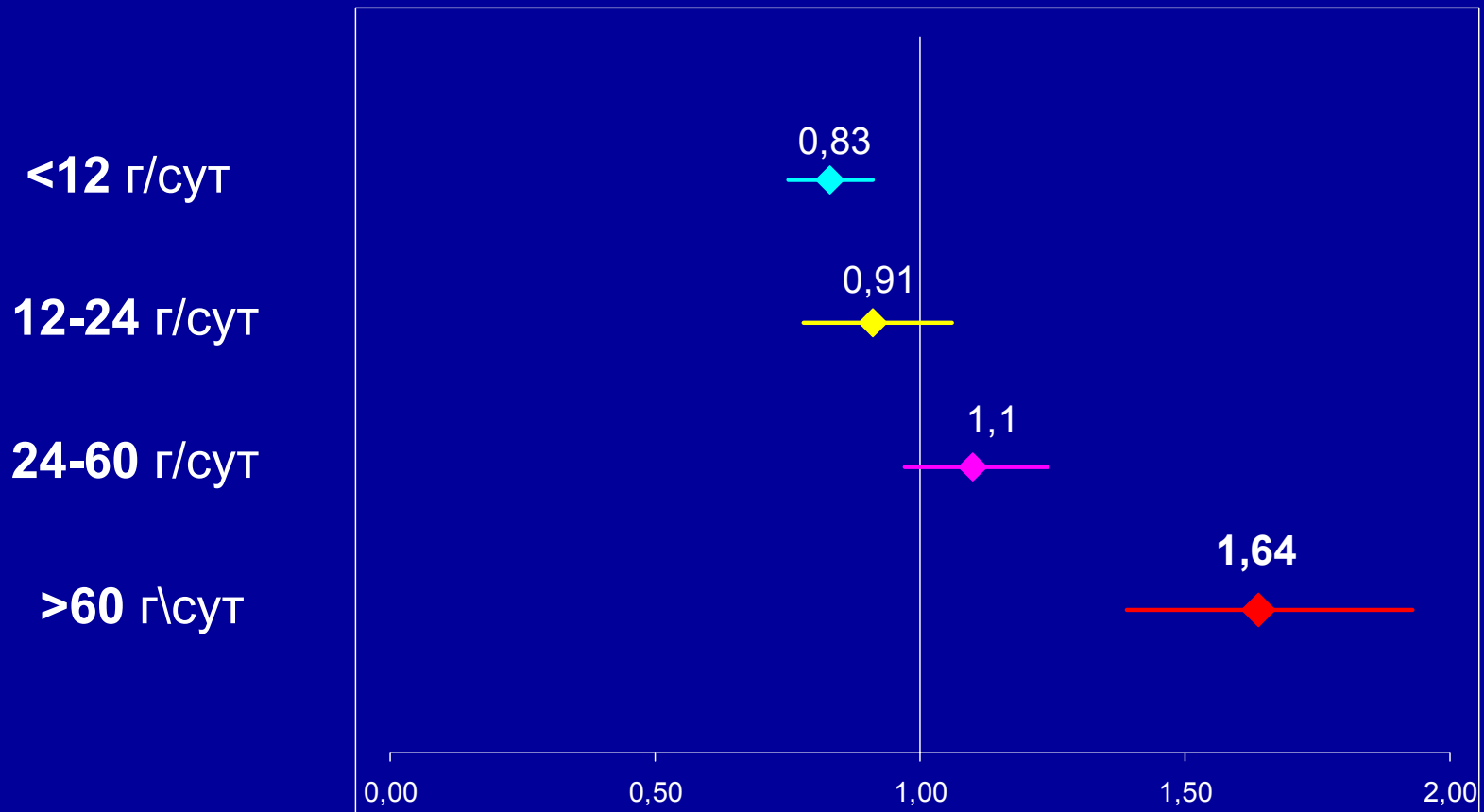
В 2000 году у 1216 человек произведена оценка качества жизни.



Потребление алкоголя и риск инсульта

Мета-анализ

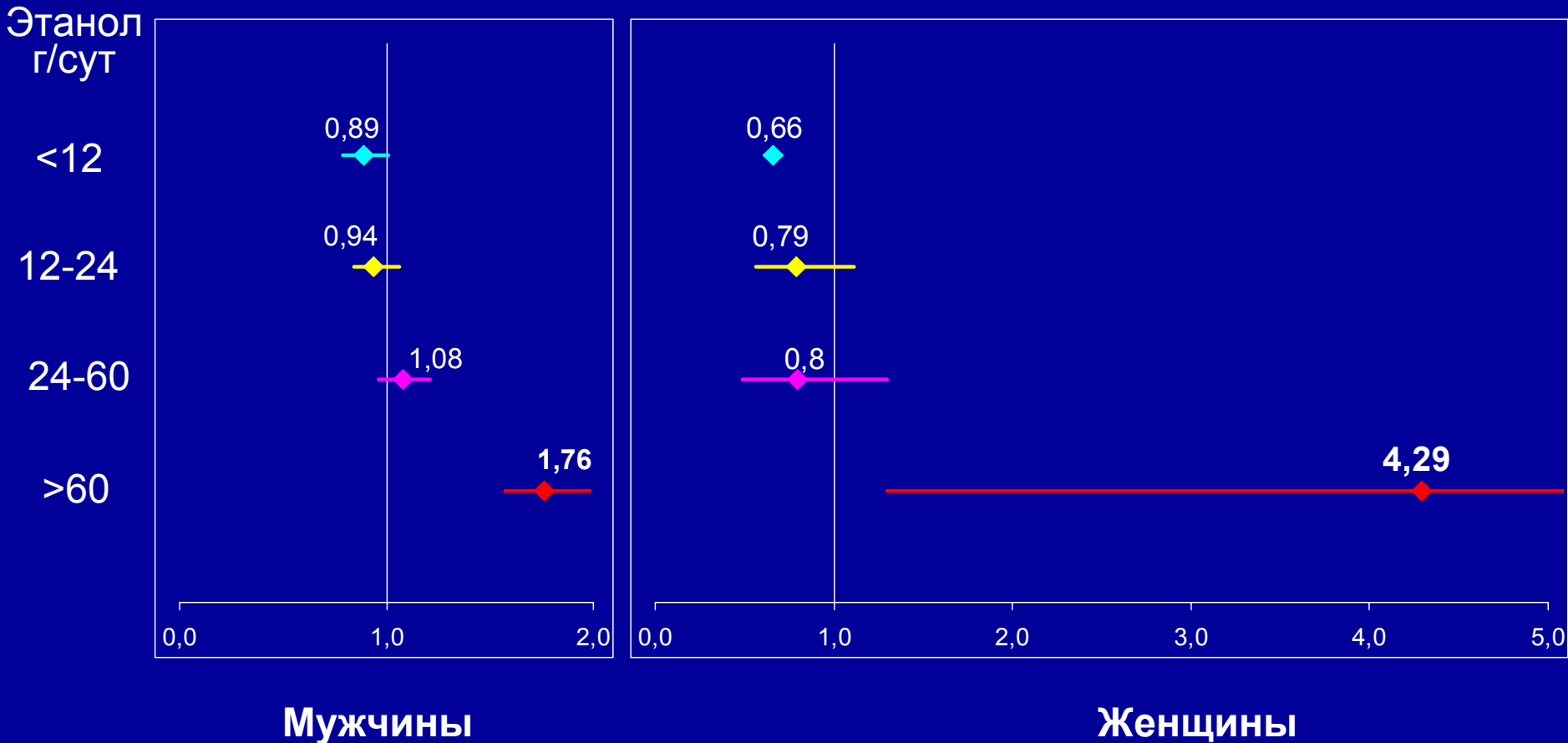
Отношения рисков и 95% доверительные интервалы



Потребление алкоголя и риск инсульта у мужчин и женщин

Мета-анализ

Отношения рисков и 95% доверительные интервалы

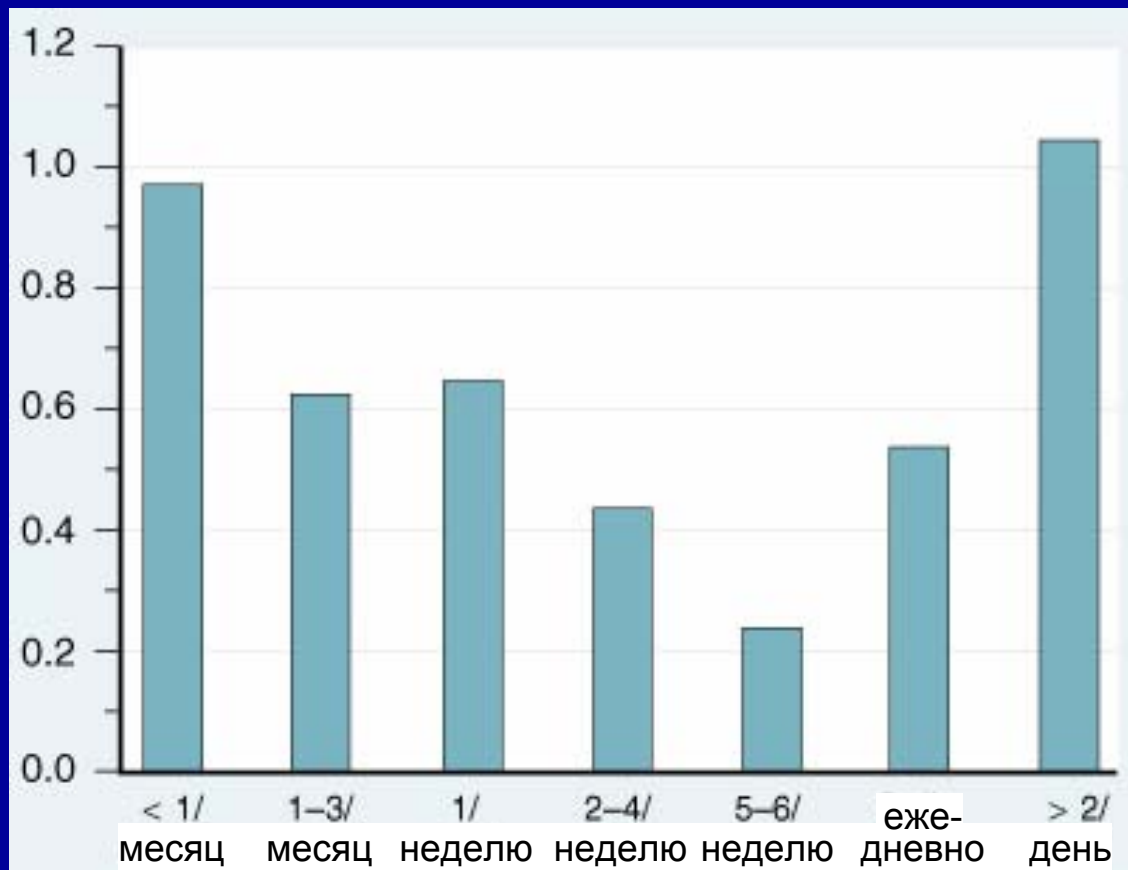


Уменьшение потребления алкоголя и изменения АД

| Исследование, год | N | Возраст | Длительность (нед.) | Исходн. АД (мм рт ст) | Разница по алкоголю (порции/сут)* | Разница по АД (мм рт ст) | <i>p</i> |
|---------------------------------|-----|---------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|
| Puddey, 1985 ¹⁷ | 46 | 35±8 | 6 | 133/76 | 3.7 | 3.8/1.4 | <0.001/<0.05 |
| Howes, 1985 ¹⁸ | 10 | 25-41 | 0.6 | 120/66 | 5.7 | 8/6 | <0.025/<0.001 |
| Puddey, 1987 ¹⁶ | 44 | 53±16 | 6 | 142/84 | 4.0 | 5/3 | <0.001/<0.001 |
| Ueshima, 1987 ¹⁹ | 50 | 46±7 | 2 | 148/93 | 2.6 | 5.2/2.2 | <0.005/ns |
| Wallace, 1988 ²⁰ | 641 | 42±20 | 52 | 136/82 | 1.0 | 2.1/? | <0.05/ns |
| Parker, 1990 ²¹ | 59 | 52±11 | 4 | 138/85 | 3.8 | 5.4/3.2 | <0.01/<0.01 |
| Cox, 1990 ²² | 72 | 20-45 | 4 | 132/73 | 3.4 | 4.1/1.6 | <0.05/<0.05 |
| Maheswaran, 1992 ²³ | 41 | 40s | 8 | 144/90 | 3.1 | Not reported | ns |
| Puddey, 1992 ²⁴ | 86 | 44 | 18 | 137/85 | 3.0 | 4.8/3.3 | <0.01/<0.01 |
| Ueshima, 1993 ²⁵ | 54 | 44±8 | 3 | 144/96 | 1.7 | 3.6/1.9 | <0.05/ns |
| Rakic, 1998¹⁴ | | | | | | | |
| По уикэндам (pattern) | 14 | 41 | 4 | 122/72 | 3.1 | 1/0 | ns/ns† |
| Ежедневно | 41 | 48 | 4 | 124/77 | 2.6 | 2/2 | <0.05/<0.01** |
| Cushman, 1998 ^{26,27} | 641 | 57±11 | 104 | 140/86 | 1.3 | 0.9/0.6 | 0.16/0.10 |

*Drink (порция)- 14 г этанола, содержится в 12-унциевой (oz) кружке пива, в 5-унциевом (oz) стакане столового вина, или 1.5 distilled spirits (водка, виски и т.д.).

Потребление алкоголя и внезапная смерть US Male Physicians



Порции

Недостатки имеющихся данных (во многом их обесценивающие)

Самооценка потребления алкоголя.

Невозможность исключить из групп «непьющих»
пивших раньше и бросивших.

Проблема «нездоровых» непьющих.

Невозможность отделить факторы, параллельные потреблению
алкоголя и вина (питание, общий доход, социальный статус,
образ жизни (особенно важно в отношении вина)

Полное отсутствие рандомизированных исследований

(параллель с гормональной заместительной терапией !)

Вино и Ваше сердце AHA Science Advisory, 2001

При рассмотрении больших групп населения умеренное потребление алкогольных напитков (1-2 порции в день) ассоциируется со сниженным риском коронарной болезни сердца.

Есть указания на то, что вино имеет преимущества над другими видами алкоголя, хотя нужны дополнительные исследования возможных протективных компонентов вина, не изменяющих липопротеины.

Большинство свойств вина присущи и виноградному соку.

Указаний на биологическую обоснованность и результатов обсервационных исследований недостаточно для доказательства причинной связи (примеры – гормональная заместительная терапия, витамин E).

Вино и Ваше сердце AHA Science Advisory, 2001

Без широкомасштабных, рандомизированных исследований
эффектов потребления вина
с клиническими конечными точками,
в настоящее время нет оправданий
для рекомендации алкоголя
(и вина, в частности)
в качестве кардиопротективной стратегии.