

# Ішемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі

Початок у попередньому номері

## ІХС і алкоголь

Проведені огляди, метааналізи, дослідження показали дозозалежну асоціацію споживання алкоголю з ІХС [21, 22, 106, 108]. Проте це питання все ще обговорюється, оскільки наявні дані суперечливі [76]. Зв'язок між середнім споживанням алкоголю та ІХС зазвичай описують як U- чи J-подібні криві [4, 21, 22, 33, 57, 106, 108]. Починаючи з Kaiser Permanente study (1974 р.), значна кількість досліджень «випадок/контроль», обсерваційних, епідеміологічних, когортних показали захисний характер асоціації низького/помірного споживання алкоголю на ІХС [4, 22, 56, 57, 75, 106, 108, 109, 124]. Вживання алкоголю у помірних дозах (10-30 г на добу) знижує ризик захворюваності, ускладнень та смертності від ІХС [4, 17, 23, 106, 109].

При проведенні метааналізу 29 досліджень в осіб, що вживали алкоголь, порівняно з абстинентами не спостерігали підвищеної імовірності виникнення ІХС: об'єднаний скорегований ВР розвитку ІХС становив 0,71 (0,66-0,77). При аналізі 31 дослідження об'єднаний скорегований ВР смертності від ІХС склав 0,75 (0,68-0,81). Окрім того, аналіз «відповідь/доза» показав, що найнижчий ризик смертності через ІХС припадав на 1-2 дози алкоголю на день, інсульт – менш ніж 1 дозу на день [108]. За результатами роботи R.A. Klonek et al., найменшу ймовірність смерті від ІХС відзначено при вживанні 0,5-2 дози алкоголю на день [57].

Необхідно зазначити, що помірне вживання алкоголю є причиною «французького парадоксу» (низький рівень захворюваності на ІХС та смертності у Франції, де населення вживає червоне вино) [32, 109]. Було виявлено, що у Франції поширеність ІХС нижча, ніж в інших європейських країнах, хоча кількість насиченого жиру в раціоні харчування суттєво не різнилася [32]. Це також показали дані the Lyon Study, за якими середземноморська дієта, що включає вживання червоного вина, знижує частоту нових коронарних подій приблизно на 70% [63].

Автори дослідження за участю 40 здорових добровольців (the European project FAIR CT 973261 «Wine & Cardiovascular Disease») мали на меті вивчити вплив поліфенольних екстрактів червоного вина (ПЕЧВ) на основні компоненти патофізіології атеросклерозу та тромбозу, а саме судинний тонус, гемостатичну систему, окислювальні процеси та розвиток атеросклеротичної бляшки. Результати продемонстрували, що ПЕЧВ можуть покращувати функцію судин, головним чином за допомогою механізмів, які опосередковуються оксидом азоту, а також за рахунок впливу на гемостаз та запобігання окислювальним процесам, що беруть участь у прогресуванні ураження судин і модуляції ранніх подій атеросклерозу.

На додаток, виявлено підвищення рівня ХС ЛПВЩ та зменшення окислення ЛПНЩ після вживання червоного вина (30 г протягом чотирьох тижнів) порівняно з такою ж кількістю спирту. У метааналізі епідеміологічних досліджень був показаний негативний зв'язок щоденного помірного споживання вина з ризиком великих СС-подій [25].

Наведені дані підтверджують результати роботи P.L. DaLuz et al., за якими червоне вино чинить виразніший протекторний ефект, ніж будь-який інший вид алкогольних напоїв [23]. Напевно, це пояснюється наявністю флавоноїдів, які впливають на сироваткові ліпіди, тромбозити й систему згортання крові, індукують розслаблення судин, пригнічують клітинні реакції, пов'язані з атеросклерозом та запаленням, такі як експресія молекул судинної адгезії на ендотеліальних клітинах і вивільнення цитокінів із поліморфноядерних лейкоцитів [19, 23, 26, 45]. Окрім того, вживання вина, але не міцних алкогольних напоїв та пива позитивно й незалежно асоційоване з варіабельністю серцевого ритму в жінок з ІХС [50].

У роботі M. Roegescke та J. Rehm проведений аналіз залежності між середнім споживанням алкоголю та ризиком ІХС порівняно з абстинентами. Щодо смертності від ІХС (рис. 1А), у чоловіків виявлено статистично значиму кардіопротекторну асоціацію для трьох доз алкоголю (ВР 0,78; 95% ДІ 0,63-0,97) із найнижчою точкою кривої (найменший ризик) при вживанні 31 г/добу,

а точку реверсії (відсутність статистичних даних щодо кардіопротективного ефекту) відзначено при споживанні 63 г/добу. Що стосується захворюваності на ІХС у чоловіків (рис. 1Б), крива спадіння вирівнюється лише для стратифікованих оцінок із найнижчою точкою кривої за приймання алкоголю 69 г/добу.

У жінок спостерігали крутішу J-подібну криву зв'язку вживання алкоголю із захворюваністю та смертю від ІХС (рис. 1В, 1Г). Було виявлено статистично значущу асоціацію захворюваності на ІХС у разі приймання двох доз та летальних випадків через ІХС – однієї дози на день. Найнижчі точки кривої (11 і 14 г/добу відповідно) та реверсії були значно нижчими як для захворюваності, так і смертності від ІХС у жінок порівняно з чоловіками. До того ж у представників обох статей неоднорідність була істотною і статистично значущою у більшості моделей з  $I^2$  від 46 до 59%.

Однак автори зазначають, що ці рівні алкоголю несприятливо пов'язані з багатьма наслідками інших захворювань. Кардіопротекторний зв'язок між вживанням алкоголю та ІХС не може бути передбачений у всіх, хто п'є, навіть при низькому рівні споживання. Потрібно більше доказів щодо загального співвідношення користі й ризику середнього споживання алкоголю стосовно ІХС та інших патологій, щоб інформувати широку громадськість і лікарів про безпечний або низький рівень пиття [106].

Результати випробування J.K. Pai et al. продемонстрували, що помірне споживання алкоголю обернено пов'язане із загальною та серцево-судинною смертністю у чоловіків, які перенесли перший ІМ. При аналізі у підгрупах таке вживання алкоголю обернено асоціювалося з летальними випадками серед чоловіків з ІМ (але не з ураженням передньої стінки ЛШ) та незначно зменшеною систолічною

функцією ЛШ [84]. За даними K.J. Mukamal et al., приймання алкоголю щонайменше від 3 до 4 днів на тиждень корелює з нижчим ризиком ІМ у жінок та чоловіків, що, ймовірно, пов'язано із впливом алкоголю на ХС ЛПВЩ, фібриноген та глікований гемоглобін [77].

Окрім того, у хворих на ЦД, які перенесли неускладнений ІМ, при споживанні червоного вина (4 унції) протягом 12 місяців відзначали зменшення оксидантного стресу та вмісту прозапальних цитокінів, а також покращення роботи серця після ІМ. Також показане підвищення рівня нітритрозину (маркера оксидативного стресу), фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-18 та С-реактивного білка у контрольній групі порівняно із хворими, які вживали червоне вино (усі  $p < 0,01$ ) [66].

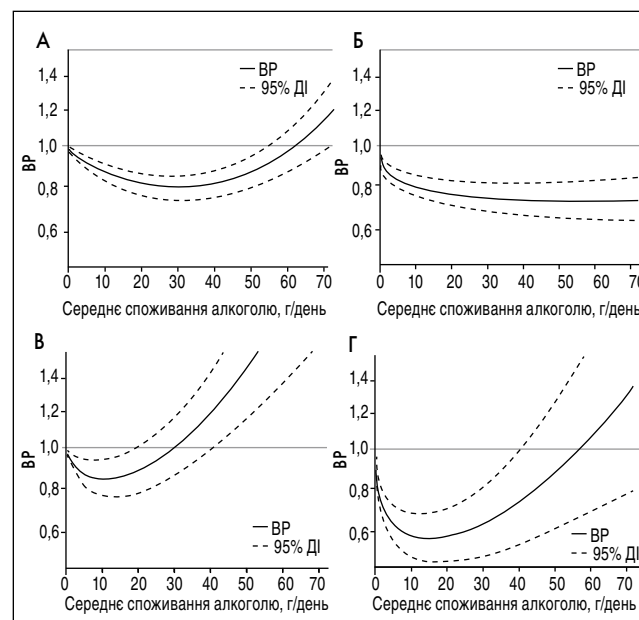
Цей сприятливий ефект алкоголю зникає при застосуванні вищих доз, що підтверджують результати випробування, проведеного у Швейцарії. Під час спостереження 10-річний ризик ІХС підвищився з  $4,31 \pm 0,10\%$  у абстинентів до  $4,90 \pm 0,37\%$  в осіб, що вживали алкоголь у дуже високих дозах ( $\geq 35$  доз на тиждень) [33]. Аналіз даних 54 епідеміологічних досліджень показав, що серед осіб, які приймали алкоголь раніше, спостерігали вищу ймовірність смертності від ІХС у жінок (об'єднаний ВР 1,54; 95% ДІ 1,17-2,03) та чоловіків (об'єднаний ВР 1,25; 95% ДІ 1,15-1,36) порівняно з тими, хто його ніколи не вживав [105].

На відміну від осіб, що тривало вживають алкоголь у значних дозах, у хворих на розлади, асоційовані з алкоголем, виявлено чітку несприятливу асоціацію зі зростанням смертності від ІХС на 62% порівняно із загальною популяцією серед чоловіків (ВР 1,62; 95% ДІ 1,34-1,95;  $I^2 = 81\%$ ) і вдвічі вищий ризик серед жінок (ВР 2,09; 95% ДІ 1,28-3,41;  $I^2 = 67\%$ ) [103]. Окрім того, відзначено, що приймання алкоголю у значних дозах спричиняє ріст поширеності ІХС [5]. До того ж результати іншого дослідження показали, що при споживанні алкоголю не спостерігали клінічно значущих відмінностей виразності симптомів стенокардії у пацієнтів з ІХС. Ці дані не підтверджують концепції захисної дії приймання алкоголю у низьких дозах при стенокардії [125].

Також у Швеції було проведено дослідження за участю 49 411 призовників віком 18-20 років у період 1969-2004 рр. За даними багатфакторного аналізу, при збільшенні приймання алкоголю спостерігали зростання ризику смерті від усіх причин (ВР 1,42; 95% ДІ 1,10-1,82) у разі споживання дози, що відповідала  $\geq 30$  г/добу 100% етанолу, і зниження ризику нефатального ІМ (ВР 0,37; 95% ДІ 0,15-0,90) при вживанні 60 г/добу 100% етанолу, чого не було зафіксовано щодо фатального ІМ [107].

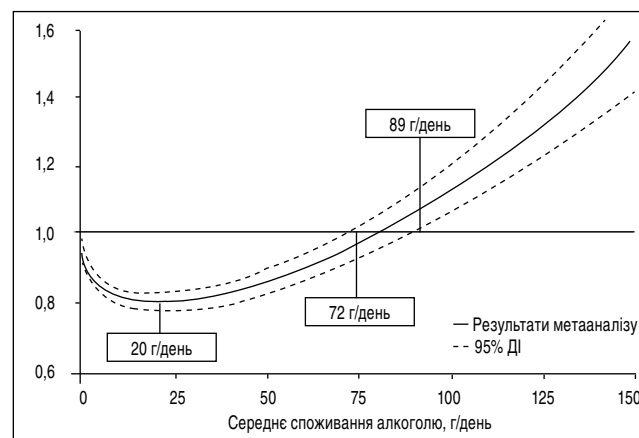
За результатами метааналізу (рис. 2) 28 когортних досліджень виявлено, що ймовірність розвитку ІХС була мінімальною при споживанні алкоголю від 0 до 20 г/добу (ВР 0,80; 95% ДІ 0,78-0,83), захисний ефект зберігався за приймання 72 г/добу (ВР 0,96; 95% ДІ 0,92-1,00). Підвищення ризику відзначали при вживанні алкоголю  $> 89$  г/добу (ВР 1,05; 95% ДІ 1,00-1,11), а за 100 г/добу ВР ІХС становив 1,13 (95% ДІ 1,06-1,21). Нижчі захисні та шкідливі ефекти виявлені у жінок та чоловіків, які проживали у країнах, що не входять до Середземноморського регіону, та в дослідженнях із фатальними подіями. До того ж отримані докази упередженості висновків щодо помірного приймання алкоголю та неоднозначності оцінок при більшому його споживанні. Автори застерігають, що потрібна обережність при наданні рекомендацій щодо вживання алкоголю [21, 22].

Наявність J-подібної кривої зв'язку алкоголю та ІХС у країнах з усталеною ринковою економікою підтверджують результати роботи J. Rehm et al. Так, особи, що вживали алкоголь у низькій/помірній кількості, мали меншу ймовірність розвитку ІХС, ніж абстиненти, а найвищий ризик спостерігали при тяжкому питті. Ця залежність між середнім обсягом приймання алкоголю та ІХС змінюється залежно від патерну вживання. Тяжкі випадки пиття, а також споживання алкоголю поза їжею пов'язані з підвищеним ризиком ІХС незалежно від кількості випитого [98].



**Рис. 1. А) ВР і 95% ДІ смертності від ІХС у чоловіків (крива ризику має J-подібну криву); Б) ВР і 95% ДІ захворюваності на ІХС у чоловіків (із найнижчою точкою кривої при вживанні 69 г/добу алкоголю); В) ВР і 95% ДІ смертності від ІХС у жінок; Г) ВР і 95% ДІ захворюваності на ІХС у жінок**

Примітка: Адаптовано за M. Roegescke та J. Rehm [106].



**Рис. 2. Взаємозв'язок доза/реакція між вживанням алкоголю та ризиком ІХС**

Примітка: Адаптовано за G. Corrao et al. [22].

Вид напою не мав особливого впливу, хоча є деякі свідчення того, що низьке/помірне вживання червоного вина є більш сприятливим, ніж інших типів алкоголю, що пояснюється його поліфенольними складовими [5, 98, 119]. Однак в інших дослідженнях виявлено, що зв'язок між прийманням алкоголю у помірних дозах та зниження ризику нефатального ІМ не залежать від типу алкогольного напою [111].

Метааналіз M. Roegcke et al. полягав у вивченні доказів для визначення взаємозв'язку між вживанням алкоголю та ІХС із фокусом на референтній групі (використання довічних абстинентів) [101]. При цьому на непоточних абстинентах (тобто споживання алкоголю в минулому, а не натеper) як референтній групі через ефект «sick-quitter» (концепція, яку запропонували A. Shaper et al. для пояснення підвищеного ризику ССЗ при включенні у контрольну групу поточних абстинентів) акценту не було [115]. Крім того, дослідники аналізували вплив патерну пиття (зокрема, епізодичне вживання алкоголю у значних дозах серед тих, хто приймає його у помірних) та декількох інших ФР ІХС, як-от вік, куріння, фізичне навантаження та індекс маси тіла, що можуть впливати на оцінку ефекту алкоголю [104]. При середньому споживанні алкоголю (<30 г/добу) відносно абстинентів зв'язок мав J-подібну форму, за винятком групи курців. У жінок відзначали дещо сильніші сприятливі асоціації, але швидше підвищення шкідливого впливу при нижчих рівнях середнього вживання алкоголю порівняно з чоловіками. Особи з розладами, пов'язаними з алкоголем, мали підвищений ризик ІХС (у 1,5-2 рази) [101].

Хоча за даними деяких метааналізів виявлено захисну асоціацію навіть для хронічних споживачів алкоголю у тяжких дозах (загальне споживання в середньому  $\geq 60$  г/добу чистого алкоголю), ці результати потрібно трактувати обережно, оскільки референтна група має вирішальне значення [22, 108]. Асоціація алкоголю та ІХС сприятлива серед осіб, які хронічно вживали його у великих дозах лише тоді, коли референтну групу становили нинішні абстиненти (тобто довічні та ті, хто вживав у минулому). Наприклад, P.E. Ronksley et al. повідомили, що об'єднаний ВР захворюваності на ІХС дорівнював 0,76 (95% ДІ 0,52-1,09), а ВР смертності від ІХС серед осіб, які тривало споживали алкоголь у дозі  $\geq 60$  г/добу, становив 0,75 (95% ДІ 0,63-0,89) порівняно з поточними абстинентами [108].

Перехресні дослідження та дослідження «випадок/контроль» були присвячені зв'язку між прийманням алкоголю та ризиком ІМ або великих коронарних подій [36, 37, 62, 68, 72, 112]. Результати метааналізу, проведеного E. Mostofsky et al., показали негайне підвищення СС-ризiku, який знижувався протягом 24 год після вживання алкоголю. Також мав місце навіть протекторний ефект при ІМ і геморагічному інсульті: зниження ВР на 30% при вживанні ~2-4 дози алкоголю та ішемічного інсульту протягом одного тижня (при споживанні ~6 доз – зниження ризику на 19%). І навпаки, тяжке вживання алкоголю асоційоване з високим СС-ризиком наступного дня (ВР 1,3-2,3 при споживанні ~6-9 доз) і тижня (ВР 2,25-6,2 у разі приймання ~19-30 доз) [73].

В іншому дослідженні E. Mostofsky et al. вивчали кореляцію між алкоголем та ймовірністю розвитку ІМ залежно від часу приймання і типу алкогольного напою. Протягом 1 год після вживання алкоголю спостерігали негайне підвищення ризику ІМ (ВР 1,72; 95% ДІ 1,37-2,16) порівняно з особами, які не приймали його у цей час. Крім того, відзначений сильніший зв'язок для лікеру, ніж пива чи вина. Протягом 24 год після споживання алкоголю відзначали зниження ризику ІМ на 14% (ВР 0,86; 95% ДІ 0,79-0,95) порівняно з особами, які в цей період його не приймали. Захисна асоціація була очевидною для пива та вина, але не лікеру [72]. Необхідно зауважити, що наявні дані про високий ризик раптової серцевої смерті протягом 2 год після вживання алкоголю в осіб, які мають ФР ІХС (ВР 3,00; 95% ДІ 1,61-5,68) [113].

Імовірні пояснення різниці в результатах зазначених досліджень можуть включати відмінності у характеристиках респондентів (вік, стать, професія, супутні захворювання), дизайні дослідження (з точки зору вибору різних випадків ІМ, контрольної групи), наявності коморбідної патології тощо [47]. Такої ж думки інші автори, які вважають, що форма кривої ризику залежить щонайменше від статі та наслідків ІХС (захворюваність vs смертність). Висновки сприятливого ефекту підкріплені значною кількістю короткотермінових експериментальних досліджень впливу споживання алкоголю на декілька сурогатних біомаркерів ІХС залежно від дози, включно з поліпшенням ліпідного профілю, пригніченням активації тромбоцитів, зниженням рівня фібриногену та протизапальною дією [13, 99].

Окрім того, у більшості досліджень щодо аналізу зв'язку споживання алкоголю та ІХС використовували поточних абстинентів як контрольну групу. Таким чином, не було розрізнення між довічними абстинентами та тими, хто вживав алкоголь в минулому (ефект «sick-quitter»), внаслідок чого група непитуєщих може здаватися менш здоровою, ніж населення загалом [115]. Проте є дані, що навіть при їхньому вилученні з контрольної групи захисний ефект лишився [101]. До того ж довічні абстиненти у країнах із високим рівнем доходу, в яких проводять більшість досліджень, часто є специфічною меншиною групою, яка може відрізнятися від тих, хто вживають алкоголь більшою мірою, ніж просто пиття у минулому (наприклад, за соціально-економічним статусом, релігією, харчовими звичками).

На додачу, теоретично довічне утримання від алкоголю є чіткою концепцією, однак це важко оцінити в епідеміологічних дослідженнях. У національно-репрезентативному опитуванні, проведеному в США, 53% осіб, які заявляли, що довічно утримувалися від приймання алкоголю, насправді вказували про його вживання за кілька років до цього, і деякі з таких випадків не були незначними [96].

### Вплив схеми вживання алкоголю

Алкоголь можна вживати різними схемами, що може впливати на відмінності результатів дослідження. Адже епізодичне вживання алкоголю здатне змінити взаємозв'язок середнього обсягу споживання алкоголю та ризику ІХС [69, 93]. В австралійській частині проекту MONICA P. McElduff та A.J. Dobson при вивченні ймовірності розвитку ІМ першими представили стратифіковану матрицю ризику за кількістю споживання алкоголю у дні пиття та частотою таких днів [68]. Із того часу в інших дослідженнях з аналогічною деталізацією вивчали кореляцію алкоголю з ІХС, що дозволило більш систематично аналізувати вплив моделей пиття [104].

Вплив на ІМ тяжких епізодів пиття є несприятливим [101, 129]. Так, результати метааналізу показали, що особи із середнім споживанням алкоголю <30 г/добу та відсутністю епізодичного тяжкого вживання мали найнижчий ризик ІХС (ВР 0,64; 95% ДІ 0,53-0,71), а при епізодичному та хронічному – не спостерігали сприятливого впливу на ІХС (рис. 3) [101].

Згідно з аналізом 4718 подій ІХС (захворюваність і смертність) у межах 14 досліджень, на відміну від кардіопротекторного ефекту при помірному регулярному споживанні алкоголю, виявлено несприятливий вплив нерегулярних випадків пиття у значних дозах (>60 г чистого алкоголю або  $\geq 5$  доз щонайменше щомісяця) на ризик ІХС навіть у тих, хто приймав алкоголь у середньому в помірній кількості. Об'єднаний ВР ІХС нерегулярного вживання алкоголю порівняно із регулярним помірним питтям становив 1,45 (95% ДІ 1,24-1,70), причому відзначено значну гетерогенність між дослідженнями ( $I^2=53,9\%$ ). Автори дійшли висновку, що кардіопротекторний ефект від помірному споживання алкоголю зникає, коли вживання від легкого до помірного змішується з нерегулярними випадками його приймання у тяжких дозах [104].

Ці епідеміологічні результати узгоджуються з висновками досліджень, які на основі впливу алкоголю на ліпіди та згортання крові також передбачають сприятливий ефект регулярного помірного пиття, але шкідливий вплив нерегулярного його вживання у великих дозах [93, 98]. Епізодичне чи хронічне споживання алкоголю у тяжких дозах пов'язане з негативними наслідками для ССС, зокрема щодо ризику ІМ, переважно шляхом впливу на АТ (гостре підвищення АТ або АГ), пошкодження кардіоміоцитів, підвищення чутливості до катехоламінів, спазму коронарних судин, пошкодження ендотелію [11, 69, 70]. На додаток, таке вживання алкоголю асоційоване з розвитком безбольової

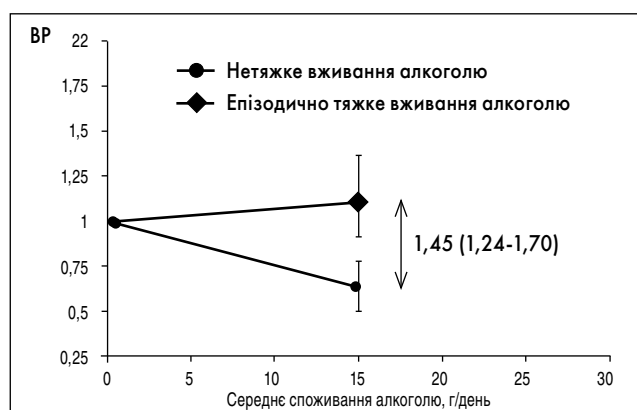


Рис. 3. Захворюваність на ІХС залежно від патерну пиття алкоголю при середньому споживанні менш ніж 30 г/добу порівняно з абстинентами

Примітка: Адаптовано за M. Roegcke et al. [101].

ішемії міокарда та посиленням стенокардії у пацієнтів з ІХС, несприятливими змінами балансу фібринолітичних факторів і системи згортання крові, активації тромбоцитів (що може призводити до підвищення ризику тромбозу) [93, 120]. Також результатом може бути несприятлива дія на ліпідний профіль, про який повідомлялося в деяких дослідженнях (як-от підвищення рівня ХС ЛПНЩ та відсутність збільшення вмісту ХС ЛПВЩ), хоча дані суперечливі [43, 69, 86]. До того ж при напиванні (чи після цього) і хронічному вживанні алкоголю у великих дозах відзначають порушення метаболізму електролітів, зміни у провідній системі серця, подовження інтервалу QT, зниження порогу фібриляції шлуночків та розвиток порушення ритму серця, зокрема фібриляції передсердь [35, 55, 69, 85, 93].

Доступні дані досліджень, що проведені у країнах, де спосіб життя та звички пити алкоголь помітно різняться – через це захворюваність на ІХС може варіювати. Так, the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) проходило в одному центрі Північної Ірландії (Белфаст) та трьох центрах у Франції (Ліль, Страсбург та Тулуза) за участю 9778 чоловіків віком 50-59 років. Автори мали на меті проаналізувати закономірності споживання алкоголю та їхнє відношення до частоти великих коронарних подій (ІМ, коронарної смерті) й випадків стенокардії. Середнє споживання алкоголю становило 22,1 і 32,8 г/добу в Північній Ірландії та Франції відповідно. Щорічна захворюваність на тяжкі коронарні події на 1000 чоловіко-років була 5,63 (95% ДІ 4,69-6,69) у Північній Ірландії та 2,78 (95% ДІ 2,41-3,20) у Франції.

Після мультиваріантного корегування ФР розвитку ССЗ ВР тяжких коронарних подій в осіб, у котрих відзначали періодичні напивання, склав 1,97 (95% ДІ 1,21-3,22) порівняно з тими, які регулярно приймали алкоголь. Для осіб, які не вживали алкоголь, показник склав 2,03 (95% ДІ 1,41-2,94), а для тих, хто приймав у минулому – 1,57 (95% ДІ 1,11-2,21). ВР великих коронарних подій у Белфасті порівняно із трьома країнами Франції дорівнював 1,76 (95% ДІ 1,37-2,67) до корегування та 1,09 (95% ДІ 0,79-1,50) – після корегування патерну споживання алкоголю та вина. Тільки вживання вина пов'язане з меншою ймовірністю розвитку великих коронарних подій незалежно від країни.

Таким чином, регулярне і помірне приймання алкоголю протягом тижня характерне для чоловіків середнього віку у Франції і корелює з низьким ризиком ІХС. Напивання має більшу поширеність у Північній Ірландії та асоційоване з вищим ризиком ІХС [109].

Наслідки вживання алкоголю для здоров'я, як було зазначено вище, залежать як від кількості, так і структури його приймання. Тяжке епізодичне споживання алкоголю, яке визначають як приймання  $\geq 4$  доз протягом 1-2 год, має шкідливий вплив, навіть якщо випивати значні дози лише 1-2 дні на тиждень, у результаті чого впродовж тижня в середньому споживається алкоголь у дозах, які здатні чинити кардіопротекторний ефект. Серед чоловіків, які регулярно вживають невелику кількість алкоголю (наприклад, 1-2 дози на день, чотири дні на тиждень) знижується СС-ризик, на відміну від вживання такої самої кількості впродовж тижня, але за меншу кількість днів на тиждень [76].

Різниця у величині кореляції між різними типами алкоголю та СС-подіями, найімовірніше, є наслідком відмінностей щодо способу життя, частоти та кількості його споживання, а не різними фізіологічними ефектами конкретного типу напою [13, 76]. Так, випивання значної кількості пива пов'язане з підвищеним ризиком смерті у чоловіків (Куопіо, Фінляндія), в яких звичайна доза пива становила  $\geq 6$  пляшок за один раз. Після корегування за віком та загального споживання алкоголю ВР загальної смертності становив 3,01 (95% ДІ 1,54-5,90), фатального ІМ – 6,50 (95% ДІ 2,05-20,61) порівняно з чоловіками, які зазвичай споживали <3 пляшок пива [51].

Результати іншого дослідження показали, що напивання підвищує ВР ІМ більш ніж удвічі (скореговане ВШ 2,2; 95% ДІ 1,2-4,2), що узгоджується з деякими попередніми роботами [36, 53, 61, 66, 89, 130]. Так, випробування, проведене в Китаї із залученням 64597 осіб показало, що споживання алкоголю приводить до зменшення ймовірності ІХС [9]. Однак захисний ефект від помірного вживання алкоголю на ризик розвитку ІМ втрачається, коли його приймання характеризується епізодами пиття у великій кількості [72, 109].

Частота вживання алкоголю та його кількість важливі при оцінці ймовірності виникнення великих коронарних подій. Ризик їхнього розвитку був найнижчим у чоловіків, які вживали 1-4 дози щодня 5-6 днів на тиждень і жінок, які споживали 1-2 дози щодня 5-6 днів на тиждень.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 52

Негайний захисний ефект при споживанні алкоголю виявлений серед тих, хто регулярно вживав 1-2 дози алкоголю протягом 24 год, що передували появі симптомів: ВШ у чоловіків дорівнював 0,74 (95% ДІ 0,51-1,09), у жінок – 0,43 (95% ДІ 0,20-0,95). Проте ризик великих коронарних подій при вживанні чоловіками  $\geq 9$ , а жінками  $\geq 5$  доз алкоголю на день за 24 год до появи симптомів зростав і становив 2,26 (95% ДІ 1,06-4,81) у чоловіків порівняно з тими, хто регулярно споживає його без приймання у вказаний період. У жінок при вживанні  $\geq 5$  доз алкоголю за 24 год ВШ великих коронарних подій був 2,54 (95% ДІ 0,73-8,81) [68].

Дослідження, проведене у Нью-Йорку (США), показало, що частота епізодичної алкогольної інтоксикації принаймні один раз на місяць або більше була пов'язана зі значно підвищеним ризиком нефатального ІМ у жінок віком 35-69 років порівняно з абстинентами (ВШ 2,90; 95% ДІ 1,01-8,29) [28]. До того ж продемонстровано, що в осіб, які пили в минулому, будь-яке епізодичне тяжке напивання асоційоване із вдвічі більшою смертністю від ІХС порівняно з тими, хто вживає алкоголь за відсутності тяжких випадків пиття. Також ці дані стосуються осіб, що приймають алкоголь з епізодами напивання порівняно з тими, що п'ють із середньодобовим споживанням 1-2 доз (але без напивання) [100].

### Вплив факторів СС-ризиків на результати досліджень

На результати досліджень може впливати наявність чи відсутність ФР розвитку ІХС, як-от [9, 46, 47, 101]:

- ожиріння (величина індексу маси тіла);
- АГ;
- тютюнокуріння;
- фізична активність;
- ЦД;
- вік;
- стать.

Вплив на ФР, серед яких куріння, АГ, дисліпідемія, неправильне харчування, був об'єктом вивчення з 1950-х рр. у таких дослідженнях, як the Framingham Heart Study та the INTERHEART study [64, 129]. Дані випробування INTERHEART показали, що модифіковані ФР розвитку ІМ, як-то тютюнокуріння, АГ, дисліпідемія (підвищення значень співвідношення Апо-В до Апо-А1), абдомінальне ожиріння, психосоціальні фактори, постійне вживання алкоголю, щоденне споживання фруктів і овочів, регулярна фізична активність, суттєво пов'язані з ІМ ( $p < 0,0001$  для всіх ФР та  $p = 0,03$  для алкоголю). Дану асоціацію було відзначено у чоловіків та жінок, літніх і молодих людей, а також у всіх регіонах світу. Разом ці дев'ять ФР становили 90% ризиків у чоловіків і 94% – у жінок [129]. Тому вплив на модифіковані ФР є важливим пріоритетом системи охорони здоров'я національного і глобального рівня [19].

Як зазначають M. Roewecke та J. Rehm, хоча виявлено численні зміни ФР розвитку ІХС, їхній вплив на взаємозв'язок алкоголю та ІХС, здається, незначний, за винятком тютюнокуріння [101]. Метою популяційного крос-секційного дослідження K. Poikolainen et al. було вивчення меншої імовірності ІХС при низькому споживанні алкоголю порівняно з тими, хто його не вживав, та впливу на ФР ІХС. В осіб, що не приймали алкоголь, частіше відзначали нижчі індекси маси тіла, фізичну активність у вільний час. Навпаки, куріння, порушення сну, тривожність, дисбаланс затрачених зусиль і досягнення результату спостерігали рідше в осіб, які не вживали алкоголь, ніж серед тих, хто пив його у низьких дозах [92].

Відомо, що на кореляцію між споживанням алкоголю і ризиком ІХС впливає вік. Молодші особи можуть бути більш схильними до напивання, ніж у похилому віці, що потенційно підвищує ризик розвитку ІХС [77, 91]. До того ж результати вищезгаданого дослідження CARDIA не вказували на захисний вплив алкоголю на коронарну кальцифікацію у молодших людей [91]. У 52 країнах, що були включені у випробування INTERHEART, виявлено, що низьке/помірне споживання алкоголю пов'язане зі значним зниженням частоти ІМ у дорослих незалежно від віку [129]. За даними аналізу восьми когортних досліджень (250 тис. учасників), алкоголь (у дозах 5-29,9 г/добу) асоціювався зі зменшенням імовірності ІХС у всіх вікових групах серед чоловіків; подібні результати отримані і в жінок. Автори зазначають, що цей ефект наявний також у молодшій віковій групі, де низький ризик ІХС і сприятливі наслідки, отримані при помірному вживанні алкоголю, можуть бути мізерно малими порівняно зі збільшенням імовірності, наприклад, дорожньо-транспортних пригод чи раку [46].

Дослідження «випадок/контроль», проведене у Португалії, показало U-подібну криву зв'язку в осіб, які не досягли 45 років, і підвищений ризик серед таких  $>45$  років, хто вживає

алкоголь  $>60$  г/добу [83]. Однак за даними роботи R.D. Abbott et al., в осіб середнього віку, які приймають алкоголь, спостерігається нижчий ризик ІХС, чого не відзначено у похилому віці ( $>75$  років) при порівнянні з непитущими [2].

Докази впливу на зв'язок між алкоголем та ІХС у курців неоднозначні. Одні дослідження повідомляли про обернену залежність, інші – порогову, а деякі – про відсутність чіткого зв'язку [101]. M. Inoue et al. у проведеному мета-аналізі щодо вживання алкоголю і статусу куріння отримали J-подібну криву в тих, хто ніколи не курил, та U-подібну криву – в нинішніх курців [48].

Згідно з даними дослідження, проведеного у Шотландії за участю 5771 фабричних робітників віком 35-64 років, протягом 30 років спостереження померло 53,4% (смерть від усіх причин, ІХС, інсульт, через алкоголь тощо). При порівнянні з чоловіками, які ніколи не курили і не пили алкоголь, ті, хто курил та пив  $\geq 15$  доз алкоголю на тиждень, мали найвищий рівень смертності (відносна частота – 2,71; 95% ДІ 2,31-3,19). Відносна частота летальних наслідків через ІХС була високою у нинішніх курців, при цьому спостерігався можливий захисний ефект від споживання алкоголю серед тих, які ніколи не курили. Смертність від інсульту зростає як при курінні, так і вживанні алкоголю. Кількість випадків передчасної смерті була особливо великою у курців, які випивали  $\geq 15$  доз алкоголю, а 25% чоловіків не дожили до 65 років [41].

У дослідженнях показаний сприятливий вплив як фізичного навантаження, так і приймання алкоголю у помірних дозах на ліпиди, запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальну функцію [4, 77, 94, 99]. За даними проспективного когортного дослідження за участю 11 914 датчан віком  $\geq 20$  років, у осіб обох статей фізична активність була асоційована з нижчим ВР фатальної ІХС і смертністю від усіх причин порівняно з фізично неактивними. Крім того, щотижневе вживання алкоголю було обернено пов'язане з фатальною ІХС і мало U-подібну криву кореляції з летальними випадками від усіх причин. У фізично неактивних спостерігався найвищий показник ВР фатальної ІХС і смертності від усіх причин у межах кожної категорії щотижневого вживання алкоголю. Таким чином, ВР фатальної ІХС і смертності від усіх причин були низькими серед фізично активних людей, які споживали алкоголь у помірних дозах [87].

За даними іншого дослідження, ризик смертності від усіх причин був нижчим при фізичному навантаженні  $>1$  разу на тиждень (ВР 0,51; 95% ДІ 0,26-1,05), зростав серед осіб, які споживали алкоголь у минулому (ВР 3,66; 95% ДІ 1,08-12,47), та тих, хто приймав його у тяжких дозах (ВР 5,26; 95% ДІ 1,46-7,52). Більш значне вживання алкоголю, куріння та несприятливий раціон харчування підвищували ризик ІХС (ВР 2,1; 95% ДІ 1,1-4,0) та смертності від усіх причин (ВР 2,3; 95% ДІ 1,2-4,2) [16].

### Гендерні відмінності

Результати дослідження показали, що J-подібна форма асоціації алкоголю та ІХС відрізнялася за статтю та наслідками ІХС. Жінки мали дещо сильніший захисний зв'язок, але у них спостерігали швидший розвиток несприятливого ефекту при нижчих рівнях середнього вживання алкоголю порівняно з чоловіками [106]. Ймовірно причиною є те, що жінки чутливіші, ніж чоловіки до шкідливого впливу алкоголю [30]. Це може бути також пов'язано з відмінностями фармакокінетики алкоголю в організмі [65].

У жінок до менопаузи відзначають нижчу частоту ІХС, мабуть, через те, що естрогени мають протективний ефект. Після менопаузи їхній рівень у жінок різко знижується, а ризик ІХС поступово підвищується, наближаючись до такого, що спостерігається у чоловіків. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що введення естрогенів у початковому періоді їхнього дефіциту здоровим тваринам жіночої статі виявляє протекторну дію на ІХС [3]. Ці дані підтримують гендерні рекомендації щодо алкоголю, які базуються на біологічних, метаболічних та поведінкових відмінностях між чоловіками й жінками. Зв'язок алкоголю та ІХС, який спостерігають у жінок, частково можна пояснити тим, що приймання алкоголю у низьких/помірних дозах підвищує рівень естрогену у жінок у пре- і постменопаузальному періодах, тим самим покращуючи стан ССС.

Варто зауважити, що ВР розвитку ІХС та смерті від ІХС був вищим у жінок, які не вживали алкоголь, ніж серед тих, хто пив у низьких чи помірних кількостях [95]. До того ж дослідження за участю жінок у постменопаузі свідчать, що механізми, які лежать в основі захисного ефекту алкоголю при помірному споживанні на ризик ІХС, можуть включати вплив на ФР ІХС, зокрема, рівень ХС у крові (зниження ХС ЛПНЩ, підвищення ХС ЛПВЩ) [7]. Це підтверджено

даними M.J. Davies et al., які показали, що при вживанні 30 г/добу алкоголю (дві дози на день) виявлено зниження рівня інсуліну натще (на 19,2%,  $p = 0,004$ ), підвищення чутливості до інсуліну (на 7,2%,  $p = 0,002$ ), а також зменшення вмісту ТГ (на 10,3%,  $p = 0,001$ ) [24].

### Рекомендації щодо споживання алкоголю

Поради щодо споживання алкоголю мають бути переважно спрямовані на зменшення його вживання [5]. У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) щодо профілактики ССЗ наведено рекомендації стосовно здорового харчування та споживання алкогольних напоїв, яке має бути обмежене двома склянками на день (20 г/добу) для чоловіків і однією (10 г/добу) – для жінок. Також протягом тижня слід дотримуватися безалкогольних днів і уникати напивання. Крім того, зазначені рекомендації щодо заходів, які направлені на боротьбу зі зловживанням алкоголем, зокрема урядові обмеження та закони, використання ЗМІ, економічні заохочення тощо [89]. Такі ж положення наведені у дієтичних настановах U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture 2015-2020 рр., за якими не рекомендовано особам, що не п'ють, починати вживати алкоголь з будь-якої причини. У разі споживання алкоголю воно має бути помірним – до 1 дози на день для жінок і до 2 доз на день для чоловіків та тільки дорослими [121].

### Висновки

Слід відзначити, що за останні десятиліття якість епідеміологічних досліджень значно покращилася [101]. Вивчення середнього вживання алкоголю порівняно з абстинентами показало, що зв'язок його приймання з ризиком ІХС відповідає U- чи J-подібним кривим (сприятливий вплив низького/помірного регулярного споживання на ІХС), який зникає при напиванні чи тяжкому вживанні алкоголю [4, 21, 22, 57, 101, 106]. У жінок спостерігали несприятливу асоціацію алкоголю та ІХС при значно нижчих середніх рівнях алкоголю [101].

Зв'язок між ІХС та типом вживаного напою може бути складнішим і залежати від способу життя, раціону харчування та соціально-економічних факторів. Тому вплив алкоголю не можна просто узагальнити з точки зору загального споживання та переваг певних типів напоїв [123]. Крім того, використання поточних абстинентів як контрольної групи призводить до систематичної упередженості та помилок висновків [101]. Слід наголосити, що більшість досліджень щодо впливу алкоголю на здоров'я є спостережними, і кореляція не доводить причинно-наслідкового зв'язку [19]. Довгострокові рандомізовані дослідження стосовно впливу алкоголю на захворюваність та смертність від ІХС у широкій популяції відсутні [13].

На даний час визнано, що регулярно вживати алкоголь протягом багатьох років шкідливо майже для кожних тканин організму. Тому вкрай важливо є критична оцінка результатів проведених досліджень як шкідливих, так і захисних наслідків споживання алкоголю на різні органи й системи організму [4]. Необхідно наголосити, що, незважаючи на кардіопротекторні ефекти, отримані при низькому/помірному споживанні алкоголю, ці переваги слід зважувати з потенційною шкодою для людини і враховувати такі питання, як схильність до алкогольної залежності та соціальної шкоди, приймання алкоголю під час вагітності або навіть сімейний анамнез раку [19]. Тож слід бути обережними при оцінюванні ризику й користі будь-якої форми вживання алкоголю на індивідуальному рівні через добре відомий несприятливий вплив на інші захворювання та їхні наслідки, як було сказано вище, такі як травми, рак тощо [97].

Медичні працівники не повинні радити вживати алкоголь через брак даних рандомізованих досліджень і можливість зловживання алкоголем навіть серед осіб, які споживають його рідко [19]. Рекомендації для клініцистів (окрім чітких протипоказань через інші захворювання або приймання ліків) залишаються складними у зв'язку з очевидними одночасно корисними та несприятливими наслідками від низького/помірного споживання алкоголю. Тому вживання алкоголю не слід розглядати як варіант профілактики ІХС. Потрібно якомога менше споживати алкоголь, адже жодне його приймання не є безпечним, а хронічне тяжке пиття та напивання повинні бути виключені [6, 19, 103].

Насамкінець слід зауважити, що будь-який протективний ефект легкого/помірного пиття алкоголю є дуже малим і навряд чи переважить шкідливість алкоголю [20]. Нові дослідження можуть допомогти вдосконалити знання про складний взаємозв'язок між алкоголем та ризиком ІХС [101].

Список літератури знаходиться в редакції

