

BARBARA BARACZ-JÓŻWIK<sup>1</sup>, WOJCIECH STOJEK<sup>2</sup>, KRZYSZTOF KUMAŃSKI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Policealna Szkoła Ratownictwa Medycznego „TECHNIK”*

*Chodkiewicza 22, 80-506 Gdańsk*

<sup>2</sup>*Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu*

*Karpacka 54, 85-164 Bydgoszcz*

<sup>3</sup>*Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień*

*Niciarniana 41, 92-320 Łódź*

*E-mail: baracz@onet.eu*

## ALKOHOL A CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI

### WSTĘP

Prowadzone od szeregu lat badania epidemiologiczne ugruntowały pogląd, że obfita konsumpcja alkoholu jest związana z wyższym poziomem ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure, BP) i może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze (ang. hypertension, HTN) czy szeroko pojęte choroby tętnic wieńcowych (ang. coronary artery disease, CAD), prowadzące do niedokrwienia serca (KAWANO 2010; KLATSKY 1996, 2010; PEARSON 1996).

Jak wiadomo, BP jest efektem rozciągnięcia sprężystych ścian tętnic przez objętość krwi wyrzucaną z komór podczas skurczu serca, a jego poziom zależy od ilości krwi pompowanej przez serce i od elastyczności ścian naczyń tętniczych. W trakcie każdego cyklu, następujące po sobie fazy skurczu i rozkurczu serca, wywierają wpływ na poziom BP, który waha się pomiędzy górną a dolną wartością. Górna, najwyższa wartość BP stwierdzana jest podczas skurczu mięśnia sercowego. Pojawia się ona w momencie wyrzutu krwi z serca do tętnic i określana jest jako ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. systolic blood pressure, SBP). Najniższa, dolna wartość BP odpowiada fazie rozkurczu serca i nazywana jest ciśnieniem tętniczym rozkurczowym (ang. diastolic blood pressure, DBP).

Zastosowanie metody ciągłego monitoringu BP pozwoliło na ocenę jego rytmu dobowego, który związany jest ze stanami snu

i czuwania (KABAT 1994). I tak, najwyższe ciśnienie obserwuje się w godzinach rannych, natomiast wieczorem ulega ono obniżeniu i na najniższym poziomie utrzymuje się w nocy. Fizjologiczne granice oscylacji dobowych BP są jednak określone tak, że przyjmuje się, iż u dorosłego człowieka w spoczynku poziom SBP nie powinien przekraczać wartości 140 mmHg, a poziom DBP 90 mmHg (JNC 1997, Gs 1999). Trwałe podwyższenie tych wartości, określane terminem nadciśnienia tętniczego krwi, może prowadzić do uszkodzenia serca i naczyń krwionośnych (KAWANO 2010, KLATSKY 2010). HTN traktowane jest także od dawna jako zasadniczy czynnik ryzyka udarów mózgu (KOSICKA I KARA-PERZ 2006).

Presyjne działanie alkoholu na BP zaobserwował i opublikował po raz pierwszy w 1915 r. francuski lekarz Camille Lian, który połączył ten efekt z nadmierną konsumpcją alkoholu przez żołnierzy (LIAN 1915). To pierwsze doniesienie o relacjach pomiędzy spożywaniem dużych ilości alkoholu a wysokim poziomem BP oparte było na badaniach 150 mężczyzn (żołnierzy armii francuskiej w wieku ok. 40 lat), którzy pili wino umiarkowanie (2 litry), w dużych (2+1 litr) lub bardzo dużych ilościach (3+1 litr) dziennie. Badania te wykazały wysokie wartości BP (150/100 mmHg u mężczyzn konsumujących 2 litry wina dziennie) i wskazywały na zwiększone ryzyko wzrostu poziomu BP przy

większej konsumpcji alkoholu. W latach 90. ubiegłego wieku, zakrojone na szeroką skalę, prospektywiczne badania epidemiologiczne potwierdziły możliwość występowania związku przyczynowego pomiędzy dużą konsumpcją alkoholu (w ilości 3 i więcej standardowych drinków dziennie, gdzie 1 drink odpowiada 14 gramom etanolu) a wyższym poziomem BP (MARMOT i współaut. 1994,

KLATSKY 1996, CAMPBELL i współaut. 1999). Jednocześnie niektóre dane dotyczące oceny związku pomiędzy zwiększonym poziomem spożywania alkoholu a BP wskazywały na bardziej złożony charakter tych zależności, obejmujący zarówno hipertensyjne jak i hipotensyjne działanie alkoholu (KLATSKY i współaut. 1977, KLATSKY 1996, CAMPBELL i współaut. 1999, KAWANO 2010).

#### MODULACYJNY WPŁYW ALKOHOLU NA CIŚNIENIE KRWI

Statystyczna ocena wpływu małej, średniej i dużej ilości spożywanego alkoholu na poziom BP u ludzi obu płci i różnych ras (białej, czarnej i żółtej) wykazała, że zależności pomiędzy ilością spożywanego alkoholu a BP można przedstawić w formie krzywej o kształcie litery „J” (KLATSKY i współaut. 1977, KLATSKY 1996). Krzywa ta odzwierciedla hipotensyjne działanie małych dawek alkoholu i hipertensyjne efekty spożywania dużych jego ilości.

Presyjne działanie alkoholu na BP było już od wielu lat głównym tematem zainteresowania badaczy, którzy łączyli ten efekt z ryzykiem rozwoju HTN. I tak, w latach 70. ubiegłego wieku KLATSKY i współautorzy (1977) w swym raporcie informowali, że u ludzi spożywających 6 lub więcej standardowych drinków dziennie SBP jest o 11 mmHg wyższe, w porównaniu do SBP osób nie pijących alkoholu. Autorzy tego doniesienia sugerowali także, że codzienna konsumpcja alkoholu w ilości 3 lub więcej standardowych drinków może być czynnikiem ryzyka dla HTN. Wyniki te są rezultatem badań, którymi objęto 83 947 ludzi obu płci wspomnianych ras. Zarówno w tych (KLATSKY i współaut. 1977), jak i w kolejnych badaniach (KLATSKY i współaut. 1986), analiza przebiegu krzywej „J” w czterech wyodrębnionych przez autorów grupach doświadczalnych (nie pijący alkoholu oraz pijący 2, 3-5 lub 6 i więcej standardowych drinków dziennie) wykazała, że u mężczyzn spożywających duże ilości alkoholu (3-5 standardowych drinków dziennie) średni poziom BP jest o około 50% wyższy niż u nie pijących. Dwukrotnie wyższe BP, w porównaniu z pacjentami niepijącymi, stwierdzono również u mężczyzn i u kobiet konsumujących 6 i więcej drinków dziennie. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie BP u osób mało pijących i u abstynentów. Dodatkowe, interesujące wyniki tych badań otrzymano po wyodrębnieniu

dwóch podgrup ludzi obu płci przyjmujących bardzo duże ilości alkoholu. Okazało się, że zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn spożywających 9 i więcej drinków dziennie, poziom BP jest niższy niż u tych, którzy konsumują 6-8 drinków dziennie. Autorzy sugerują, że efekt ten może być związany z osłabiającymi organizm chorobami, takimi jak marskość wątroby, kardiomiopatie i chroniczne zapalenie trzustki oraz z niedożywieniem, często towarzyszącym nadużywaniu alkoholu. W badaniach tych wykazano również, że obserwowane zależności pomiędzy ilością przyjmowanego alkoholu a BP nie są wywołane przez inne, działające hipertensyjnie czynniki takie jak otyłość czy nadmierne spożywanie soli (KLATSKY i współaut. 1977, 1986; KLATSKY 1996).

W badaniach MARMOTA i współaut. (1994), przeprowadzonych w 50 ośrodkach na całym świecie dla oceny związku pomiędzy konsumpcją alkoholu (od 300 do 500 ml i więcej alkoholu tygodniowo) a BP, włączono także model spożywania alkoholu: małe dawki przez 7 dni, jednorazowa duża dawka 24 godziny przed pomiarem oraz działanie na BP innych współistniejących czynników, takich jak indeks masy ciała czy wydalanie jonów sodu i potasu. Badania te przeprowadzono na 4844 mężczyznach i 4837 kobietach w wieku od 20-59 lat, u których wykazano istotny związek pomiędzy intensywną konsumpcją alkoholu a wzrostem wartości BP. Nadużywanie alkoholu było związane ze wzrostem wartości BP zarówno u młodszych (20-39 lat), jak i u starszych (40-59 lat) kobiet i mężczyzn, a największą reakcję BP na alkohol obserwowano przy najwyższym poziomie jego spożycia. I tak, mężczyźni konsumujący alkohol w ilości od 300-499 ml tygodniowo mieli ciśnienie SBP/DBP wyższe odpowiednio o 2,7/1,6 mmHg, w porównaniu z mężczyznami niepijącymi, a u mężczyzn spożywających więcej niż 500 ml alkoholu

tygodniowo ciśnienie SBP/DBP było odpowiednio wyższe o 4,6/3,0 mmHg, w porównaniu z mężczyznami niepijącymi. Kobiety spożywające alkohol w ilości większej niż 300 ml tygodniowo miały podwyższone ciśnienie SBP/DBP, w porównaniu z kobietami niepijącymi, odpowiednio o 3,9/3,1 mmHg. Jednocześnie warto podkreślić, że ten obserwowany po konsumpcji alkoholu wzrost BP był niezależny i dodany do ewentualnego hipertensyjnego wpływu na BP indeksu masy ciała oraz wydalania jonów (sodu i potasu). Na szczególną uwagę zasługuje również stwierdzony w tych badaniach fakt, że wywołany spożyciem alkoholu efekt wzrostu BP (obejmujący zarówno jego skurczowe jak i rozkurczowe wartości) był silniej zaznaczony u ludzi konsumujących epizodycznie duże jego ilości (picie hulaszcze) niż u ludzi spożywających regularnie alkohol małymi porcjami (picie chroniczne).

Hipertensyjne działanie alkoholu, przynajmniej w odniesieniu do intensywnej jego konsumpcji, wykazano u ludzi obu płci, w różnym ich wieku i w obrębie wszystkich ras, a także dla różnych rodzajów napojów alkoholowych, takich jak wino, piwo czy wysoko procentowe trunki (KLATSKY i współaut. 1986). W niektórych badaniach zwrócono również uwagę na to, że presyjne działanie alkoholu na BP jest porównywalne, a nawet niekiedy większe niż efekty wywierane na BP przez otyłość czy nadmierną konsumpcję soli (czynniki uznawane za główną przyczynę trwałego wzrostu BP) (BEILIN i PUDDEY 1992, KEIL i współaut. 1993).

Przyczynowo-skutkowe zależności pomiędzy konsumpcją alkoholu a wysokim poziomem BP ujawniają się między innymi w warunkach klinicznych u pacjentów powstrzymujących się w pewnych okresach od spożywania alkoholu. Zaobserwowano u nich obniżanie się BP (w dzień do 7 dób po zaprzestaniu picia) i efekt powrotu wysokiego BP po wznowieniu konsumpcji alkoholu. Zależność taką stwierdzono w eksperymencie przeprowadzonym u mężczyzn z HTN, którzy konsumowali alkohol w ilości ok. 4,5 kwarty (1 kwarta wynosi około 1,1 litra) piwa tygodniowo (POTTER i BEEVERS 1984). W czasie 3–5 dniowego pobytu tych mężczyzn w szpitalu, co związane było z powstrzymywaniem się od picia piwa, poziom BP znacząco się u nich obniżał, ale powracał do wysokich wartości w okresie od 3 do 4 dni po wznowieniu konsumpcji alkoholu. Z kolei w innych eksperymentach klinicznych wykazano, że

obniżenie poziomu BP jest efektem wycofywania się z konsumpcji alkoholu (PUDDEY i współaut. 1990). Ten hipotensyjny skutek, wynikający z ograniczania spożycia alkoholu, został dostatecznie udowodniony w badaniach zarówno PUDDEY'A i współaut. (1990), jak i PARKERA i współaut. (1990), które umożliwiały jego porównanie z efektem wywołanym przez inne, synergistycznie działające na BP czynniki. I tak, na przykład połączenie procesu redukcji wysokiego poziomu konsumpcji alkoholu (z 4,5 i więcej drinka dziennie do 1 drinka dziennie), z jednoczesnym zmniejszaniem spożycia soli, nie powoduje, jak się okazało, większego efektu obniżenia BP niż samo tylko ograniczenie spożycia alkoholu (PARKER i współaut. 1990). Z kolei z doniesień PUDDEY'A i współaut. (1990) wynika, że hipotensyjny skutek, wynikający z równoczesnego zastosowania dwóch obniżających BP czynników, takich jak ograniczenie spożycia alkoholu i zmniejszanie indeksu masy ciała, jest większy od tego, który wywołany jest przez osobne ich działanie. Przy czym warto podkreślić, że we wszystkich tych eksperymentach klinicznych, w których oceniane były hipotensyjne odpowiedzi na wycofywanie się z konsumpcji alkoholu, nie stwierdzono żadnych krótkotrwałych efektów hipertensyjnych w czasie trwania ograniczeń. Presyjne działanie na BP powracało natomiast w okresie kilku dni lub tygodni przy zwiększeniu spożycia alkoholu powyżej 3 drinków dziennie.

W badaniach klinicznych (COX i współaut. 1990; PUDDEY i współaut. 1992) zaobserwowano również, że konsumpcja dużej ilości alkoholu utrudnia leczenie choroby nadciśnieniowej i zastosowanie w tym procesie ograniczenia spożycia alkoholu ma znacznie większy wpływ na obniżenie wartości BP niż inne interwencje niefarmakologiczne, takie jak na przykład odchudzanie się, ćwiczenia fizyczne czy ograniczenie spożycia soli.

O ile zgodne są na ogół opinie dotyczące hipertensyjnego działania alkoholu spożywanego w dużych ilościach (3 i więcej drinków dziennie), o tyle dane o skutkach spożycia małej lub średniej ilości alkoholu nie udzielają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie: jak wpływa ta konsumpcja na BP? I tak, od czasu kiedy w badaniach epidemiologicznych zaobserwowano, że kobiety spożywające 2 drinki dziennie mają znacznie niższe BP w porównaniu z kobietami nie pijącymi wcale, niskiej konsumpcji alkoholu przypisywana jest rola czynnika hipotensyjnego (CUSHMAN 2001,

KLATSKY i współaut. 1977). Znajduje to potwierdzenie w pracach, w których wykazano, że redukcja konsumpcji alkoholu do umiarkowanego poziomu powoduje obniżenie wartości SBP od 2 do 4 mm Hg a DBP od 1 do 2 mm Hg (XIN i współaut. 2001). Z drugiej jednak strony, umiarkowana konsumpcja alkoholu (do 42 gramów alkoholu dziennie) powiązana była z podwyższeniem wartości BP i ujawniła efekt wzrostu zarówno SBP, jak i DBP, odpowiednio o 2,7 i 1,4 mm Hg po jego spożyciu (MCFODDEN i współaut. 2005). Istnieją także dane wskazujące na brak wpływu małych dawek alkoholu na BP (ROSITO i współaut. 1999). Z kolei, częste pomiary BP i ich odpowiednia synchronizacja z tempem konsumpcji alkoholu ujawniły efekt dynamicznego, dwufazowego jego wpływu na BP. I tak, po spożyciu alkoholu w ilości odpowiadającej mniej niż 0,22 uncji (oz) lub 3 gramów alkoholu dziennie (dawka minimalna), 0,22 do 1,0 oz lub 14 gramów alkoholu dziennie (dawka umiarkowana), albo więcej niż 1,0 oz lub 14 gramów alkoholu dziennie (duża dawka), zarówno u ludzi z normalnym

ciśnieniem, jak i u ludzi z HTN obserwowano wczesny efekt hipotensyjny (do kilku godzin po spożyciu alkoholu), a następnie późny, hipertensyjny skutek, na przykład następnego dnia rano (MCFODDEN i współaut. 2005). Wyniki tych obserwacji powinny być brane pod uwagę zarówno przy ocenie wpływu małej ilości konsumowanego alkoholu na BP, jak i w ogóle przy próbach wyznaczania progu hipertensyjnego działania alkoholu.

Interesujące wyniki dotyczące wpływu konsumpcji małej ilości alkoholu na BP otrzymano także w badaniach uwzględniających dwa modele picia (mała dawka alkoholu podawana 1 raz lub 7 razy w tygodniu). Okazało się, że hipotensyjne efekty działania małych dawek alkoholu na BP mogą być przede wszystkim związane z rzadkim ich spożywaniem (RUSSELL i współaut. 1991).

Duże rozbieżności dotyczące oceny wpływu niskiej i umiarkowanej konsumpcji alkoholu na BP sugerują, że niekontrolowane picie niesie za sobą zawsze ryzyko rozwoju HTN.

#### ALKOHOL A RYZYKO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Od dawna wiadomo, że alkohol może podnosić BP do niekontrolowanych wartości i obok innych czynników, takich jak otyłość i nadmierne spożywanie soli, jest jedną z głównych przyczyn rozwoju HTN. Jednakże problem ustalenia rzeczywistego progu konsumpcji alkoholu dla ryzyka HTN napotyka na szereg trudności i nie został jak dotąd ostatecznie rozwiązany.

Oparte na „zdroworozsądkowych” przesłankach ograniczenia konsumpcji alkoholu sięgają początków XIX w. i związane są z tzw. regułą Anstie. Pomimo że opracowanie Anstie nigdy nie zostało opublikowane jako reguła, to jednak stało się ono powszechnie przyjętą i stosowaną w piśmiennictwie zasadą określającą granice „bezpiecznej” konsumpcji alkoholu do 45 ml czystego etanolu lub 3 standardowych drinków dziennie (BALDWIN 1977). Ograniczenie to początkowo dotyczyło tylko dojrzałych mężczyzn, ponieważ w czasach kiedy powstało, nie był rozważany problem picia alkoholu przez kobiety i dzieci. Obecnie wiadomo, że spożywanie dużych ilości alkoholu jest często większym problemem u młodych niż u starszych osób i dotyczy ono także kobiet. Przy ustalaniu granic „bezpiecznego” picia należy zatem uwzględ-

nić również płeć, wiek oraz indywidualne zróżnicowanie wrażliwości organizmu na alkohol, a także szereg innych czynników, takich jak: położenie geograficzne, uwarunkowania etniczne, poziom edukacji, spożycie soli, zwyczajowe diety, indeks masy ciała, aktywność fizyczną i warunki psychosocjalne. Są one powiązane zarówno z modelem konsumpcji alkoholu, jak i poziomem BP (KLATSKY i współaut. 1977, MARMOT i współaut. 1994, KLATSKY 1996, CAMPBEL i współaut. 1999, SINGLE i współaut. 1999). SINGLE i współaut. (1999) dodają, że na przykład, zgodnie z zaleceniami brytyjskimi (według raportu British Royal Colleges of General Practitioners, Psychiatrists and Physicians z 1995 r.), mężczyźni nie powinni pić więcej niż 21 standardowych drinków tygodniowo, a kobiety nie więcej niż 14 drinków. Natomiast zgodnie z kanadyjskimi i australijskimi wskazówkami określającymi poziom ryzyka picia alkoholu, jego konsumpcja nie powinna przekraczać 14 drinków tygodniowo u mężczyzn i 9 drinków u kobiet (CAMPBEL i współaut. 1999, SINGLE i współaut. 1999).

Wspomniane wyżej trudności w ustaleniu progu „bezpiecznego” picia związane są przede wszystkim z modelem konsumpcji

(picie okazjonalne, picie chroniczne, picie hulaszcze), zawartością alkoholu w drinku (pomimo pewnej standaryzacji ilości etanolu w trunkach, wielu pijących używa drinków o wyższej zawartości alkoholu) oraz zniżaniem ilości drinków i częstości picia przez osoby badane. Między innymi wykazano, że standardowe praktyki dotyczące oceny poziomu przeciętnej konsumpcji alkoholu, mogą zaciemniać ważne skutki wynikające z częstego jego spożywania (RUSSELL i współaut. 1991). Obecnie wiadomo, że zarówno hulaszcze, jak i częste picie alkoholu stanowi czynnik ryzyka HTN (STRANGES i współaut. 2004).

Innym, nie rozwiązaniem jak dotąd problemem, pozostaje kwestia ustalenia czy spożywanie alkoholu w trakcie posiłku jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi HTN. Z jednej strony wykazano, że alkohol konsumowany w porze obiadowej wraz z posiłkiem wywołuje późne efekty hipertensyjne, które były obserwowane następnego dnia rano (KODAVALI i TOWNSEND 2006). Z drugiej jednak strony, wyniki te są sprzeczne ze znanym od dawna zjawiskiem tak zwanego „paradoksu francuskiego”, który łączy konsumpcję wina spożywanego wraz z posiłkiem bogatym w tłuszcze z niskim wskaźnikiem śmiertelności spowodowanej chorobą niedokrwienną serca (RENAUD i DE LORGERIL 1992). Efekt ten mógłby być przypisany właściwościom wina, ale z szeregu doniesień wynika, że rodzaj spożywanego napoju alkoholowego (wino, piwo czy inne wysoko procentowe trunki) nie jest czynnikiem różnicującym odpowiedź BP na alkohol (KLATSKY i współaut. 2003, KLATSKY 2006, KLONER i REZKALLA, 2007). Wykazano, że dodatkowe korzyści wynikające z konsumpcji wina nie są efektem działania etanolu, lecz mogą być rezultatem przeciwmiażdżycowego działania zawartych w nim składników, takich jak antyoksydacyjne fenole czy czynniki przeciwtrombotyczne (FRANKEL i współaut. 1993, KLATSKY i współaut. 2003). Ponadto, szczególnie ochronny wpływ wina na serce nie znalazł potwierdzenia w badaniach epidemiologicznych. I tak, na przykład w jednych badaniach wskaźniki śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca były mniejsze dla konsumentów wina niż dla zwolenników innych napojów alkoholowych, a w innych, ta zależność była odwrotna, co sugeruje, że ochronne działanie alkoholu na serce związane jest raczej z ilością i modelem konsumpcji trunku, a nie z jego rodzajem (KLATSKY i współaut. 2003, KLATSKY 2006, KAWANO 2010). Ryzyko HTN, które łą-

czony jest z osiągnięciem progu presyjnego działania alkoholu na BP, może zależeć od cech indywidualnych, wynikających z uwarunkowań genetycznych. Związane z płcią różnice dotyczące zależności pomiędzy ilością konsumowanego alkoholu a odpowiedzią BP na alkohol są uwzględniane przy określaniu progu „bezpiecznego” picia dla mężczyzn i kobiet (CAMPBELL i współaut. 1999, KLATSKY i współaut. 1977, MARMOT i współaut. 1994, KLATSKY 1996). Jednakże genetyczne czynniki, które mogą modyfikować wrażliwość na alkohol i wpływać zarówno na zależności alkohol-BP, jak i na ryzyko HTN, nie zostały jak dotąd dostatecznie poznane. Rola czynnika determinującego wrażliwość na alkohol przypisywana jest obecnie mutacji genu dehydrogenazy alkoholowej 2 (*ALDH2*), enzymu, który warunkuje prawidłowy metabolizm alkoholu (ENOMOTO i współaut. 1991; KAWANO 2010). Mutacja ta, powszechna w niektórych społeczeństwach azjatyckich, powoduje zależne od genotypu zróżnicowanie konsumpcji i odpowiedzi na alkohol. U homozygot \*2\*2 z mutacją genu (*ALDH2*) alkohol wywołuje zarumienienie twarzy, nudności, senność, ból głowy i inne nieprzyjemne objawy, które zniechęcają do alkoholu. U heterozygot \*1\*2, u których te objawy są słabiej zaznaczone, spożycie alkoholu jest większe w porównaniu z \*2\*2, ale mniejsze w porównaniu do homozygot dzikich \*1\*1, które mogą konsumować alkohol bez takich ograniczeń (LEWIS i SMITH 2005). Wykazano, że efekt wzrostu BP po spożyciu alkoholu (w ilości 3 drinków dziennie) zależy od genotypu i jest największy u homozygot dzikich \*1\*1 (SBP większe o 7,44 mm Hg) i u heterozygot \*1\*2 (SBP większe o 4,24 mm Hg), w porównaniu do genotypu \*2\*2 (CHEN i współaut. 2008). Wyniki te sugerują, że polimorfizm genu *ALDH2* może być czynnikiem modyfikującym odpowiedzi BP na alkohol i ryzyko HTN u ludzi.

Częstość występowania wywoływanego przez alkohol HTN nie jest znana. Z badań epidemiologicznych wynika, że jest ona zależna od badanej na danym terenie populacji. I tak na przykład, w krajach Europy Zachodniej, gdzie konsumpcja alkoholu i średnia wieku jest wysoka, wskaźnik częstości występowania alkoholozależnego HTN jest wysoki (KLATSKY 1996). Natomiast w grupach starszych kobiet, które spożywają mało alkoholu i często mają trwale podwyższony poziom BP, wskaźnik możliwego do przypisania wpływowi alkoholu ryzyka HTN jest niski. Należy brać jednak pod uwagę fakt, że

występowanie HTN ma swoje wieloczynnikowe uwarunkowania i nawet u osób dużo pijących HTN nie musi być wyłącznym skutkiem nadużywania alkoholu.

Jak wynika z przedstawionych danych, złożony i wieloczynnikowy układ zależności pomiędzy alkoholem a BP nie pozwala w chwili obecnej na jednoznaczne określenie progu „bezpiecznej” konsumpcji alkoholu. Można jednak sądzić, że nadużywanie alkoholu (3 i więcej drinków dziennie) stanowi istotny czynnik ryzyka HTN i że efekt ten jest częściowo odwracalny przy ograniczeniu spożycia alkoholu do umiarkowanej lub małej ilości (2 i mniej drinków dziennie). Sugerowana jest także „bezpieczna” konsumpcja

dzienna alkoholu, która nie może przekraczać 2 drinków (drink + substancje zawierające alkohol) i która całkowicie zabezpiecza przed inicjowanym przez alkohol HTN (WGR 1993). Ma to praktyczne zastosowanie w postępowaniu klinicznym dotyczącym długotrwale przedłużającego się nadciśnienia tętniczego krwi (COX i współaut. 1990, PUDDY i współaut. 1992, XIN i współaut. 2001). Jednakże realne „bezpieczne” granice konsumpcji alkoholu dla ryzyka HTN nie zostały jak dotąd wyznaczone i być może bardziej dokładne poznanie mechanizmów rządzących zależnościami alkohol a BP i HTN przyczyni się do bliższego ich określenia.

#### MECHANIZM DZIAŁANIA ALKOHOLI NA ZMIANY CIŚNIENIA KRWI

Wpływ alkoholu na BP można łączyć zarówno z jego bezpośrednim, jak i pośrednim działaniem na kluczowe ogniwa systemów związanych z regulacją ciśnienia tętniczego krwi. Jednak mechanizm tego działania, pomimo szeregu przeprowadzonych w tym zakresie badań, nie został jak dotąd poznany (CLARK 1985; KLATSKY 1996, 2010)

Jedną z prawdopodobnych przyczyn presyjnego działania alkoholu na BP może być ośrodkowe pobudzenie współczulno-adrenergiczne. Oceniane ono było początkowo na podstawie poziomu amin katecholowych (adrenaliny i noradrenaliny) w osoczu krwi lub w moczu (OGATA i współaut. 1971, ARKWRIGHT i współaut. 1982). Jednakże wyniki tych pomiarów u ludzi po spożyciu alkoholu okazały się sprzeczne i niejednoznaczne. Na przykład OGATA i współaut. (1971) wykazali wzrost poziomu katecholamin (szczególnie noradrenaliny) w moczu zarówno po ostrym, jak i chronicznym podaniu alkoholu. Podwyższony poziom tych hormonów utrzymywał się jeszcze przez 13–24 godzin po odstawieniu alkoholu, co mogłoby świadczyć o długotrwałym pobudzeniu zarówno rdzenia nadnerczy, jak i o wzroście aktywności układu współczulnego. ARKWRIGHT i współaut. (1982) nie zaobserwowali jednak różnic w poziomie osoczowych katecholamin u osób niepijących, w porównaniu z umiarkowanie pijącymi, u których poziom BP był podwyższony o 7–9 mm Hg, co sugerowałoby, że wyższy poziom BP u alkoholików może się utrzymywać dzięki innym mechanizmom niż aktywacja układu współczulno-adrenergicznego. Jednakże bezpośrednie pomiary

aktywności nerwów współczulnych po dożylnym podaniu alkoholu u zwierząt i ludzi stały się źródłem przekonujących dowodów, świadczących o udziale układu sympatycznego w odpowiedzi sercowo-naczyniowej na alkohol. Wykazali to między innymi RANDIN i współaut. (1995), którzy badali u ludzi ciśnienie krwi, częstość akcji serca, aktywność układu współczulnego i opór naczyniowy, po dożylnym iniekcji alkoholu w warunkach podania placebo lub dexametazonu. Uzyskane przez nich wyniki jednoznacznie wskazują, że wzrost BP jest połączony z aktywacją sympatyczną i jest związany z ośrodkowym działaniem alkoholu, obejmującym także uwalnianie kortykoliberyny (ang. cortico releasing hormone, CRH), czyli aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (ang. hypothalamo-pituitary adrenal axis, HPA).

Rola osi neurohormonalnej HPA w inicjowaniu hipertensyjnej odpowiedzi na alkohol została zaobserwowana we wcześniejszych badaniach LINKOLI i współaut. (1979), którzy wykazali, że za utrzymywanie się podwyższonego ciśnienia krwi zarówno w chronicznej, jak i odstawienniej fazie alkoholizmu może być odpowiedzialny kortyzol, ponieważ jego poziom wzrastał po spożyciu dużej dawki alkoholu i utrzymywał się na wysokim poziomie w tzw. fazie kaca (14–16 godzin po spożyciu alkoholu). Inni autorzy opisywali u chronicznych alkoholików objawy zespołu pseudo-Cushinga, obejmujące także nadciśnienie tętnicze (SARKOLA i współaut. 2001)

Do dnia dzisiejszego nie uzyskano jednak przekonującej odpowiedzi na pytanie: czy aktywacja współczulno-nadnerczowa i akty-

wacja osi HPA mogą być odpowiedzialne za długotrwały wzrost BP u osób chronicznie pijących alkohol ?

Innym mechanizmem odpowiedzialnym za wzrost ciśnienia krwi u pijących alkohol może być wpływ na system naczyniowo-sercowy układu hormonalnego renina-angiotensyna-aldosteron. Badania SAUNDERSA i współaut. (1982) wykazały u chronicznych alkoholików nieznaczny wzrost poziomu reniny i wzrost poziomu aldosteronu w osoczu krwi, które powracały do normy najpóźniej po 7 dniach abstinencji. Efekt tych zjawisk autorzy ci przypisywali jednak raczej zmniejszeniu spożycia sodu niż wpływowi alkoholu. Na możliwy wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron zwrócili uwagę także LINKOLA i współaut. (1979), którzy pomimo niepełnych i niepewnych danych nie wykluczyli udziału tego układu w chronicznej i odstawiennej fazie alkoholizmu.

W rozważaniach dotyczących przyczynowo-skutkowych zależności pomiędzy alkoholem a zmianami BP nie można pominąć roli toksycznego wpływu etanolu i jego metabolitów na układ naczyniowo-sercowy. I tak, na przykład w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach (szczurach) wykazano, że alkohol i jego metabolity pobudzają aktywność włókien nerwowych naczyniorozszerzających (ALTURA i współaut. 1980). Jednakże u tych zwierząt poddawanych długotrwałemu działaniu alkoholu (2–6 tygodni) obserwowano także rozwój tolerancji na naczyniorozszerzające działanie alkoholu. Ponadto szczury te wykazywały nadwrażliwość na naczyniozężające działanie noradrenaliny. Taki obwodowy mechanizm działania alkoholu mógłby, między innymi, tłumaczyć utrzymywanie się HTN u alkoholików pozostających w permanentnym stanie pomiędzy ostrym zatruciem alkoholowym a abstinencją.

Istotne znaczenie w mechanizmach rozwoju HTN przypisywane jest między innymi osłabianiu przez alkohol buforującego działania na BP odruchów baroreceptyjnych. Efekt zmniejszenia wrażliwości baroreceptorów wywołany krótkotrwałym podawaniem al-

koholu obserwowano zarówno u zdrowych, umiarkowanie pijących ludzi, jak i u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze i spożywających alkohol w umiarkowanej lub dużej ilości (CARRARETTA i współaut. 1988). Wykazano również, że alkohol, poprzez upośledzenie funkcji baroreceptorów, nasila hipotonię ortostatyczną (NARKIEWICZ i współaut. 2000). Z kolei WANG i współaut. (1993) obserwowali pobudzający wpływ alkoholu i aldehydu octowego na intensywność wyładowań baroreceptorów podczas perfuzji zatoki szyjnej u psa.

Pomimo że obecny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne określenie mechanizmu, za pośrednictwem którego alkohol może wpływać na BP, to jednak dane o działaniu jego małych i dużych dawek sugerują, że umiarkowane picie nie zwiększa ryzyka HTN i innych następstw naczyniowo-sercowych, wynikających z utrzymującego się długotrwanie wysokiego ciśnienia krwi (takich jak na przykład zawał czy choroba niedokrwienności serca). Natomiast nadmierna konsumpcja alkoholu może prowadzić do HTN i związanych z nim chorób układu sercowo-naczyniowego (HILLBOM i współaut. 2011; KLATSKY 1996, 2010).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że ważnym aspektem działania alkoholu na BP są choroby będące skutkiem HTN, wywołanego nadmiernym jego piciem. Należą do nich, stanowiące bezpośrednie zagrożenie życia, zawały serca i mózgu, kardiomiopatie, arytmie, choroba niedokrwienności serca, a także chroniczna niewydolność nerek (CUSHMAN 2001; KLATSKY 1996, 2010; PEARSON 1996; KOSICKA i KARA-PERZ 2006; HILLBOM i współaut. 2011). Natomiast mało prawdopodobne; w świetle najnowszych badań; wydaje się być ochronne działanie alkoholu; jakoby zabezpieczające przed zawałem i chorobą wieńcową serca, pomimo istniejących w piśmiennictwie hipotez o korzystnym (protektynym) działaniu alkoholu spożywanego w niewielkich i umiarkowanych ilościach (KLATSKY 2010).

## ALKOHOL A CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI

### Streszczenie

W pracy przedstawiono wpływ alkoholu etylowego na zmiany ciśnienia tętniczego krwi. Ten wpływ można łączyć zarówno z bezpośrednim, jak i pośrednim jego działaniem na kluczowe ogniwa systemów związanych z regulacją ciśnienia tętnicze-

go krwi. Jednak mechanizm tych procesów pomimo szeregu przeprowadzonych badań nie został jak dotąd wyjaśniony.

Liczne badania ostatnich lat wykazały, że duże dawki alkoholu wywołują podwyższenie ciśnienia

tętniczego krwi (często znacznie przekraczające wartości fizjologiczne) mogą prowadzić do choroby nadciśnieniowej oraz związanych z nią zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, a ostatecznie do zawału czy choroby niedokrwiennej serca. Pomimo braku jednoznacznych danych na temat wpływu małych i średnich dawek alkoholu na zmiany ciśnienia tętniczego krwi dowiedziano, że częste i niekontrolowane (hulaszcze) picie zawsze zwiększa ryzyko choroby nadciśnieniowej. W świetle wyników najnowszych badań mało prawdopodobne wydaje się

również ochronne działanie umiarkowanych dawek alkoholu na serce poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego, korzystny wpływ na gospodarkę tłuszczową i opóźnienie procesu miażdżycowego. Złożony i wieloczynnikowy układ zależności pomiędzy alkoholem a ciśnieniem tętniczym krwi nie pozwala także w chwili obecnej na określenie „bezpiecznej” (nie powodującej ryzyka choroby nadciśnieniowej) konsumpcji alkoholu. Być może dokładniejsze poznanie mechanizmów rządzących tymi zależnościami może przyczynić się do dokładniejszego jej oszacowania.

## ALCOHOL AND BLOOD PRESSURE

### Summary

This article presents the impact of ethyl alcohol on arterial blood pressure. This relationship can be linked both directly and indirectly with the impact of ethanol on the key stages of regulatory systems responsible for the control of arterial blood pressure. However, these processes are yet to be explained in greater detail by science. Numerous studies over the last years have shown that large doses of alcohol result in high arterial blood pressure (occasionally significantly exceeding the acceptable physiological levels) and may lead to hypertension and disorders in the circulatory system, eventually causing heart failure or ischemic heart disease. Despite the lack of consensus as to the impact of small and medium levels of alcohol consumption on the arterial blood pressure, it has been proved that frequent and un-

controlled consumption of alcohol always increases the risk of hypertension. In light of the latest studies, it is highly unlikely that moderate consumption of alcohol may have any positive impact either on heart, via lowering arterial blood pressure, or on reducing the risk of atherosclerosis, via lowering fats blood level. Due to the complexity of numerous factors influencing the relationship between consumption of alcohol and its impact on the arterial blood pressure it is currently still not possible to unambiguously determine an exact 'safe' (not leading to hypertension) doses of consumed alcohol. Further detailed studies on the mechanisms underlying this relationship may help to achieve a more precise estimation of the alcohol healthy doses.

### LITERATURA

- ALTURA B. T., POHORECKY L. A., ALTURA B. M., 1980. *Demonstration of tolerance to ethanol in non - nervous tissue: Effects of vascular smooth muscle*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 4, 62-69.
- ARKWRIGHT P. D., BEILIN L. J., VANDONGEN R., ROUSE I. A., LALOR C., 1982. *The pressor effect of moderate alcohol consumption in men: A search for mechanisms*. Circulation 66, 515-519.
- BALDWIN D. B., 1977. *Anstie's alcohol limit*. Am. J. Publ. Health 67, 679-681.
- BEILIN L. J., PUDDEY I. B. 1992. *Alcohol and hypertension*. Clin. Exp. Hypertens. A 14, 119-138.
- CAMPBELL N. R., ASHLEY M. J., CARRUTHERS S. G., LACOURCIERE J., MCKAY D. W., 1999. *Nonpharmacologic therapy to prevent and control hypertension III: Recommendation on alcohol*. Canad. Med. Assoc. J. 160, 13-20.
- CARRARETTA R., FABRIS B., BARDELLI M., MUIESAN S., FISCHETTI F., CESANELLI R., PIZZOLTO A., BIANCHETTI A., CAMBANACCI L., 1988. *Acute effects of intravenous infusions of alcohol on baroreceptor sensitivity in essential hypertension*. Cardiovasc. Res. 22, 226-230.
- CHEN L., SMITH G. D., HARBORD R. M., LEWIS S. J., 2008. *Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach*. Publ. Libr. Sci. Med. 4, 52.
- CLARK L. T., 1985. *Alcohol-induced hypertension: Mechanisms, complications, and clinical implications*. J. Natl. Med. Assoc. 77, 385-389.
- COX K. L., PUDDEY I. B., MORTON A. R., VANDONGEN R., BEILIN L. J., 1990. *Controlled comparison of effects of exercise and alcohol on blood pressure and serum high density lipoprotein cholesterol in sedentary males*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 7, 251-255.
- CUSHMAN W. C., 2001. *Alcohol consumption and hypertension*. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 3, 166-170.
- ENOMOTO N., TAKASE S., YASUHARA M., TAKADA A., 1991. *Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 15, 141-144.
- FRANKEL E. N., KANNER J., GERMAN J. B., PARKS E., KINSELLA J. E., 1993. *Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine*. Lancet 341, 454-457.
- GS (GUIDELINES SUBCOMMITTEE), 1999. *World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension*. J. Hypertens. 17, 151-183.
- HILLBOM M., SALOHEIMO P., JUVELA S., 2011. *Alcohol consumption, blood pressure, and the risk of stroke*. Curr. Hypertens. Rep. 13, 208-213.
- JNC (JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE), 1997. *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI)*. Arch. Intern. Med. 157, 2413-2446.
- KABAT M., 1994. *Zmienność i rytm dobowy ciśnienia tętniczego krwi metody oceny, znaczenie kliniczne*. Kardiologia Polska 41, 229-233.



- KAWANO Y., 2010. *Phisio-pathological effect of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease*. Hypertens. Res. 33, 181-191.
- KEIL V., SWALES J. D., GROBBEE D. B., 1993. *Alcohol intake and its relation to hypertension*. [W:] VERSCHUREN P. M. (red.). *Health issues related to alcohol consumption*. Washington: International Life Sciences Institute Press, 17-42.
- KLATSKY A. L. 1996. *Alcohol and hypertension*. Clin. Chim. Acta 246, 91-105.
- KLATSKY A. L., 2006. *Drink to your health?* Scientific Am. 16, 22-29.
- KLATSKY A. L., 2010. *Alcohol and cardiovascular health*. Physiol. Behav. 100, 76-81.
- KLATSKY A. L., FRIEDMAN G. D., SIEGELAUB A. B., GERARD M. J., 1977. *Alcohol consumption and blood pressure Kaiser - Permanent Multiphasic Health Examination data*. New Eng. J. Med. 26, 1194-1200.
- KLATSKY A. L., FRIEDMAN G. D., ARMSTRONG M. A., 1986. *The relationships of alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente Study*. Circulation 73, 628-636.
- KLATSKY A. L., FRIEDMAN G. D., ARMSTRONG M. A., KIPP H., 2003. *Wine, liquor, beer, and mortality*. Am. J. Epidemiol. 158, 585-595.
- KLONER R. A., REZKALLA S. H., 2007. *To drink or not to drink? That is the question*. Circulation 116, 1306-1317.
- KODAVALI L., TOWNSEND R. R., 2006. *Alcohol and its relationship to blood pressure*. Curr. Hypertens. Rep. 8, 338-344.
- KOSICKA T., KARA-PERZ H., 2006. *Wpływ alkoholu na ciśnienie tętnicze i częstość udarów mózgu*. Przewodnik Lekarski 1, 62-68.
- LEWIS S. J., SMITH D. G., 2005. *Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer: a meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a Mendelian randomization approach*. Cancer Epidemiol. Biomark. Prevent. 14, 1967-1971.
- LIAN C., 1915. *L'alcoolisme, cause d'hypertension arterielle*. Bull. Acad. Natl. Méd. (Paris) 74, 525-528.
- LINKOLA J., FYHRQUIST F., YLIKAHRI R., 1979. *Renin, aldosterone and cortisol during ethanol intoxication and hangover*. Acta Physiol. Scand. 106, 75-82.
- MARMOT M. G., ELLIOT P., SHIPLEY M. J., DYER A. R., UESHIMA A., BEEVERS D. G., STAMLER R., KESTELOOT H., ROSE G., STAMLER J., 1994. *Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study*. Br. Med. J. 308, 1263-1267.
- McFODDEN C. B., BRENSINGER C. M., BERLIN J. A., TOWNSEND R. R., 2005. *Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure*. Am. J. Hypertens. 18, 276-286.
- NARKIEWICZ K., COOLEY R., SOMERS V. K., 2000. *Alcohol potentiates orthostatic intolerance*. Circulation 101, 398-402.
- OGATA M., MENDELSON J. H., MELLO N. K., MAJCHROWICZ E., 1971. *Adrenal function and alcoholism: Pt2 catecholamines*. Psychosom. Med. 33, 159-180.
- PARKER M., PUDDEY I. B., BEILIN L. J., VANDONGEN R., 1990. *Two-way factorial study of alcohol and salt restriction in treated hypertensive men*. Hypertension 16, 398-406.
- PEARSON T. A., 1996. *Alcohol and heart disease*. Circulation 94, 3023-3025.
- POTTER J. F., BEEVERS D. G., 1984. *Pressor effect of alcohol in hypertension*. Lancet 1, 119-122.
- PUDDEY I. B., PARKER M., BEILIN L. J., VANDONGEN R., 1990. *Alcohol restriction and weight reduction have independent and additive effects in lowering blood pressure - a randomized controlled intervention study in overweight men*. J. Hypertens. 8 (Suppl. 3), 333.
- PUDDEY I. B., PARKER M., BEILIN L. J., VANDONGEN R., MASAREI J. R., 1992. *Effects of alcohol and caloric restrictions on blood pressure and serum lipids in overweight men*. Hypertension 20, 533-541.
- RANDIN D., VOLLENWEIDER P., TAPP L., JÉQUIER E., NICOD P., SCHERRER U., 1995. *Suppression of alcohol - induced hypertension by dexamethasone*. New Eng. J. Med. 332, 1733-1738.
- RENAUD S., DE LORGERIL M., 1992. *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease*. Lancet 339, 1523-1526.
- ROSITO G. A., FUCHS F. D., DUNCAN B. B., 1999. *Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects*. Am. J. Hypertens. 12, 236-240.
- RUSSELL M., COOPER M. L., FRONTE M. R., WELTE J. W., 1991. *Alcohol drinking patterns and blood pressure*. Am. J. Publ. Health 81, 452-457.
- SARKOLA T., ADLERCREUTZ H., HEINONEN S., ERIKSSON C. J. P., 2001. *Alcohol intake, androgen, and glucocorticoid steroids in premenopausal women using oral contraceptives: an interventional study*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 78, 157-165.
- SAUNDERS J. B., BANNAN L. T., BEEVERS D. G., PATTON A., 1982. *Alcohol and hypertension*. Lancet 13, 401-402.
- SINGLE E., ASHLEY M. J., BONDY S., RANKIN J., REHM J., 1999. *Evidence regarding the level of alcohol consumption considered to be low-risk for men and women*. Australian Commonwealth Department of Health and Aged Care Final Report, 1-101.
- STRANGES S., WU T., DORN J. M., FREUDENHEIM J. L., MUTI P., FARINARO E., RUSSEL M., NOCHAJSKI T. H., TREVISAN M., 2004. *Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study*. Hypertension 44, 813-829.
- WANG W., BRANDLE M., ZUCKER I. H., 1993. *Acute alcohol administration stimulates baroreceptor discharge in the dog*. Hypertension 21, 687-694.
- WGR, 1993. *National High Blood Pressure Education Program's Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension*. Arch. Intern. Med. 153, 194-209.
- XIN X., HE J., FRONTINI M. G., OGDEN L. G., MMOT-SAMAI O. I., WHELTON P. K., 2001. *Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Hypertension 38, 1112-1117.