

VLIV KOUŘENÍ NA MORFOLOGII A FUNKCI KARDIOVASKULÁRNÍHO APARÁTU

MUDr. Lubor Golář

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Kouření je hlavním modifikovatelným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Významným způsobem ovlivňuje morfologii i funkci kardiovaskulárního aparátu. Dochází k endoteliální dysfunkci, poruše hemostázy na podkladě aktivace destiček a snížení funkce endogenního fibrinolytického systému, aktivaci zánětu, hemodynamickým změnám a zvýšené spotřebě kyslíku. Kuřáci vykazují rysy inzulínové rezistence a trpí poruchami metabolismu lipidů. Výsledkem komplexních změn je akcelerace aterosklerózy se všemi negativními důsledky. Významné riziko představuje také pasivní kouření. Nekuřáci mohou být vystaveni kouři nedobrovolně na pracovišti nebo v domácím prostředí, proto omezení kouření ve veřejných prostorách, ochrana zaměstnanců a osvěta jsou velmi důležité.

Klíčová slova: kouření, tabákový kouř, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, endoteliální dysfunkce, inzulínová rezistence.

THE IMPACT OF SMOKING ON MORPHOLOGY AND FUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Smoking is a major cardiovascular risk factor. It affects adversely morphology and function of cardiovascular system. Endothelial dysfunction, disturbances of hemostasis based on platelet activation and decreased function of endogenous fibrinolytic system, activation of inflammation, hemodynamic changes and increased oxygen demand are triggered by tobacco smoke. Smokers tend to be insulin resistant and suffer from disorders of lipid metabolism. The result of complex changes is acceleration of atherosclerosis with all negative consequences. Passive smoking also constitutes a significant risk. Non-smokers can be exposed to environmental tobacco smoke at work or at home, that is why a ban on smoking on public ground, protection of employees, and education are essential.

Key words: smoking, tobacco smoke, cardiovascular risk, atherosclerosis, endothelial dysfunction, insulin resistance.

Interní Med. 2007; 9(9): 386–388

Úvod

Historie kouření sahá několik set let před náš letopočet. Zнали ho již staří Mayové, u nichž mělo ale jen kultovní charakter. Evropany seznámil s kouřením Kryštof Kolumbus a krátce po něm Roman Pene, který přivezl do Evropy první semena tabáku. U nás s kouřením začali alchymisté za Rudolfa II., a Josef II. měl dokonce na výrobu tabáku monopol. O škodlivosti kouření se ví již dlouho. Za první světové války byli vojáci upozorňováni na riziko poškození dolních končetin na podkladě Bürgerovy choroby, jejíž asociace s kouřením byla již tehdy pozorována. Boj proti kouření však začínal mnohem později a velmi pomalu. Byl umožněn teprve tehdy, kdy ze senátu USA vymizeli majitelé tabákových plantáží.

Tabákový kouř má komplexní složení. Skládá se z plynné fáze, která tvoří asi 90 %, a z tuhých částic, které obsahují kromě dehtu několik tisíc různých látek. Vysoce návykovou látkou je nikotin. Závislost na něm je podobná závislosti na heroínu, i když syndrom z odnětí není tak dramatický. Tabákový kouř obsahuje také stovky kancerogenů a řadu přídatných látek. Izolace jednotlivých složek tabáku je obtížná, stejně tak jako studium jejich izolovaného účinku. Tyto obtíže však překonávají epidemiologické studie, které podávají jasný důkaz, že kouření je rizikovým faktorem číslo jedna pro kardiovaskulární nemoci, malignity, chronickou obstrukční nemoc bronchopulmonální a řadu dalších nemocí.

Postižení kardiovaskulárního ústrojí

Kardiovaskulární nemoci jsou nadále hlavní příčinou morbidit a mortality u nás i ve většině vyspělých a nyní již i ve většině rozvojových zemích. Počty zemřelých na kardiovaskulární nemoci a jejich podíl na celkové mortalitě jsou zobrazeny v tabulce 1. Je patrný pokles kardiovaskulární mortality ve srovnání s rokem 1995, avšak ve srovnání s vyspělými zeměmi je mortalita stále výrazně vyšší (18). Nejčastější příčinou mortality je ischemická choroba srdeční, následovaná cerebrovaskulárními příhodami. Pokles mortality je způsoben zlepšením primární i sekundární prevence a dostupností kardiocenter, která jsou schopna poskytnout včas primární perkutánní intervenci u akutního infarktu myokardu. S klesající mortalitou a stárnutím populace však přibývá chronických forem kardiovaskulárních nemocí, především ischemické choroby srdeční. Navíc v řadě oblastí prevence kardiovaskulárních nemocí selhává. K těmto oblastem patří také kouření.

Počet kuřáků je při znalosti škodlivosti kouření překvapivý. Podle údajů z databáze WHO z let 2002–2005 kouří v České republice 25,4 % dospělých a 29,7 % mládeže (17). Dle našeho šetření mezi studenty středních škol však kouří 38 % mládeže (10). Počet kuřáků je vysoký také u nemocných v sekundární prevenci. Dle výsledků studie Euroaspire I a II v 9 evropských zemích kouří asi 20 % pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (7). V České republice zemře ročně asi 20 000 lidí na následky kouření, což je téměř 20 % všech úmrtí.

Tabulka 1. Počty úmrtí na kardiovaskulární nemoci u mužů a žen v letech 1995 a 2005 v České republice a jejich podíl na celkové mortalitě dle údajů Ústavu zdravotnických informací

rok	Muži		Ženy	
	počet	% z celkové mortality	počet	% z celkové mortality
1995	30 381	51,6 %	35 570	60,3 %
2005	24 573	45,4 %	30 582	56,8 %

Proaterogenní efekt kouření

Jednotlivé toxické složky tabákového kouře ani přesný mechanismus kardiovaskulárního působení nejsou přesně známy. Jedním z patofyziologickým mechanismů nepříznivého vlivu kouření je oxidační stres. Jeho podkladem je tvorba volných radikálů exogenního i endogenního původu. Současně dochází ke snížené dostupnosti nejdůležitějšího radikálu – oxidu dusnatého (NO), jež má vazodilatační a antiaterogenní účinky. Vlivem oxidačního stresu dochází k endoteliální dysfunkci, poruše hemostázy, aktivaci zánětu, poruše metabolismu lipidů (zvýšení hladiny LDL-cholesterolu a jeho oxidaci, snížení hladiny LDL-cholesterolu) a hemodynamickým změnám se zvýšenou spotřebou kyslíku.

Významnou roli u kuřáků hraje také inzulínová rezistence, která je spojena se zvýšenou hladinou inzulínu, dyslipidemií a rovněž endoteliální dysfunkcí. U diabetiků dále kouření inzulínovou rezistenci zhoršuje (14).

Kouření a endoteliální dysfunkce

Negativní působení cigaretového kouře bylo prokázáno experimentálně na zvířecích modelech i u lidí. Tyto změny zahrnují morfologické i funkční změny endotelu. Na umbilikálních tepnách dětí narozených matkám kuřáčkám byla popsána řada patologických morfologických změn. Patří mezi ně subendoteliální edém, distenze endoplazmatického retikula, zvýšený počet mitochondrií a zvýšená denudace se zvýšeným počtem poškozených cirkulujících endotelií, inter a intracelulární dysrupce mezibuněčných spojení a membrán a tvorba abnormálních mikrokřiv (2). Obdobné změny byly prokázány také u arterií v děloze žen kuřáček (3). Byla popsána také zvýšená permeabilita endotelu pro fibrinogen (1). Studie hodnotící stupeň vazodilatace po acetylcholinu pomocí kvantitativní angiografie nebo pletysmografie prokázaly významné snížení vazodilatační odpovědi u kuřáků (4).

Kouření a hemostáza

Za fyziologického stavu existuje těsná rovnováha mezi prokoagulačními a fibrinolytickými systémy. Významnou úlohu hrají endoteliální buňky a destičky. Narušení této rovnováhy může vést k okluzi tepny a rozvoji infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, akutní končetinové ischemie či ischemie ve splachnické oblasti. Právě kouření tuto rovnováhu významně narušuje. Soudí se, že nepříznivý vliv kouření na krevní srážlivost je způsoben především poruchou funkce endotelu. Tento protrombotický efekt působí významně proaterogenně a je také odpovědný za řadu případů náhlé smrti. Dysfunkční endotel kuřáků produkuje méně endogenního tkáňového aktivátoru plazminogenu (TPA), jehož nedostatek může být podkladem intraluminální trombózy.

Pro protrombotické působení kouření existuje řada důkazů. V patologických studiích byly pláty kuřáků častěji komplikovány trombózou než u nekuřáků (16). Experimentální studie na zvířatech i lidských karotidách ukazují, že kouření zvyšuje expresi tkáňového faktoru, který spouští zevní kaskádu srážení krve. Vlivem tabákového kouře dochází také k aktivaci destiček, což zvyšuje jejich agregabilitu. Zvyšuje se rovněž hladina fibrinogenu a dalších prokoagulačních faktorů.

Kouření a zánět

Proces aterosklerózy již není považován za pasivní degenerativní děj, ale za děj aktivní, v jehož centru stojí zánětlivé změny. Kouření způsobuje nejen lokální tvorbu zánětu v bronchiální sliznici a v plicích, ale také systémovou odpověď. U kuřáků byla pozorována zvýšená hladina leukocytů v krvi (9). V metaanalýze Daneshe a kol. bylo prokázáno,

Tabulka 2. Patofyziologické důsledky aktivního a pasivního kouření

Patofyziologické důsledky kouření	
oxidační stres	• uvolnění volných radikálů
endoteliální dysfunkce	• morfologické a funkční změny endotelu
porucha funkce destiček	• aktivace destiček • zvýšená agregabilita
aktivace zánětu	• elevace leukocytů • sekrece cytokinů
hemodynamické změny	• zvýšení srdeční frekvence v klidu • chronotropní inkompetence • vazokonstrikce • krátkodobé zvýšení krevního tlaku
porucha metabolismu lipidů	• zvýšená hladina a oxidace LDL-cholesterolu • snížení hladiny HDL-cholesterolu
porucha hemostázy	• zvýšená hladina fibrinogenu • snížená sekrece endogenního TPA*

*tkáňový aktivátor plazminogenu

že rozdíl 2 800 leukocytů/mm³ v normálních mezích počtu leukocytů zvyšuje relativní riziko ICHS o 40 % (6). V experimentálních studiích leukocyty vystavené tabákovému kouři vykazují zvýšenou chemotaktickou odpověď, zvýšenou agregabilitu a expresi adhezivních receptorů. U kuřáků byly popsány také zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu (CRP), interleukinu-6, solubilních adhezivních molekul typu 1 (sICAM-1), E selectinu a P selectinu (15).

Kouření a hemodynamické změny

Kouření zvyšuje aktivitu sympatiku a snižuje aktivitu parasympatiku, s čímž souvisí řada patofyziologických změn. Četné klinické studie prokázaly, že kouření způsobuje koronární vazokonstrikci, vzestup koronární vaskulární rezistence a pokles koronárního průtoku. Kouření může navodit segmentální nebo difúzní spasmus koronární tepny. Zvyšuje také klidovou srdeční frekvenci, ale snižuje nárůst tepové frekvence při zátěži oproti nekuřákům. Snižuje variabilitu srdeční frekvence a vyvolává chronotropní inkompetenci. Zvyšuje spotřebu kyslíku a také riziko fibrilace komor a komorové tachykardie, zejména u pacientů po infarktu myokardu nebo se srdečním selháním.

Kouření a metabolismus lipidů

Kouření působí synergicky s dalšími významnými rizikovými faktory. Metaanalýza 54 studií dokládá, že kuřáci mají vyšší hladiny LDL-cholesterolu a snížené hladiny HDL-cholesterolu (5). U lidí, kteří začnou kouřit, poklesne hladina HDL-cholesterolu a po zanechání kouření se opět zvýší (8). Vlivem kouření dochází také k modifikaci LDL-cholesterolu, který je více oxidován a více aterogenní. Kuřáci mají vyšší hladiny malondialdehydu (ukazatel oxidace) a F2-isoprostanu (vedlejší produkt peroxidace lipidů). Po zanechání kouření se tyto ukazatele upravují během několika týdnů.

Pasivní kouření

Při pasivním kouření má inhalovaný kouř jiné složení. Neprochází totiž filtrem cigarety. Obsahuje více pevných částic (asi 20 %) a je aterogennější. Pasivní kouření má fatální následky. Stovky lidí umírají na rakovinu plic a tisíce na kardiovaskulární choroby. Je zodpovědné za vznik chronické obstrukční plicní nemoci a zhoršení asthma bronchiale.

U dětí se podílí na vzniku syndromu náhlé smrti, infekcí středního ucha i onemocnění plic. Intrauterinně vyvolává kouření spontánní potraty, perinatální smrt, předčasné porody a nízkou porodní váhu.

Metaanalýza 19 studií autorů Law a kol. (9) propektivních studií kohort a 10 studií případ-kontrola) ukazuje, že nekuřáci, jejichž partnerem je kuřák, mají o 30 % větší riziko vzniku ICHS. Tento nárůst se rovná polovině rizika u kuřáka 20 cigaret denně, i když expozice tabákovému kouři je mnohem menší (přibližně 1 %) (13). Zvýšení kardiovaskulárního rizika v závislosti na počtu vykouřených cigaret nebo na době expozice je nelineární. Již malá expozice významně zvyšuje riziko.

Jiná metaanalýza He a kol. prokazuje 25 % nárůst rizika ICHS u pasivních kuřáků (12). Tento výsledek je konzistentní u žen, mužů nebo při expozici kouři doma či na pracovišti.

Obdobný nárůst rizika vlivem pasivního kouření (o 24 %) byl popsán také u rakoviny plic (11).

Závěr

Kouření je hlavním modifikovatelným rizikovým faktorem. Kromě kancerogenního efektu je jeho důsledkem vznik a akcelerace aterosklerózy se všemi následky od náhlé smrti až po chronická kardiovaskulární onemocnění, která významně ovlivňují kvalitu života. Jeho působení je komplexní na více úrovních. Pasivní kouření je rovněž nebezpečné. Nárůst rizika při aktivním či pasivním kouření je nelineární, již malá expozice představuje výrazný nárůst rizika.

Data o škodlivosti kouření jsou jasná a vyplývá z nich nutnost výrazně zintenzivnit prevenci kardi-ovaskulárních onemocnění, zlepšit léčbu závislosti na tabáku a předcházet jí. Před pasivním kouřením by nás měly ochránit zákazy kouření na pracoviš-
tích, ve veřejných prostorách a ohleduplnost členů domácnosti, zejména vůči dětem. Právě od rodičů kuřáků se nejvíce dětí naučí kouřit a jsou na škod-
livost kouření vnímavější. V této oblasti je nezbytná důsledná osvěta.

MUDr. Lubor Golán

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN
U nemocnice 2, Praha 2, 128 00
e-mail: lubor.golan@seznam.cz

Literatura

1. Allen DR, Browse NL, Rutt DL, Hitler L, Fletcher C. The effect of cigarette smoke, nicotine, and carbon monoxide on the permeability of the arterial wall. *Journal of Vascular surgery* 1988; 7(1): 139–152.
2. Asmussen I. Ultrastructure of human umbilical arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica, Section A, Pathology* 1982a; 90 (5): 375–383.
3. Bylock A, Bondjers G, Jansson I, Hansson HA. Surface ultrastructure of human arteries with special reference to the effects of smoking. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1979 May; 87A (3): 201–209.
4. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson I, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996 Jan 18; 334 (3): 150–154.
5. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989 Mar 25; 298 (6676): 784–788.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May 13; 279 (18): 1477–1482.
7. Euroaspire I and II Group; European action on secondary prevention by intervention to reduce events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001 Mar 31; 357 (9261): 995–1001.
8. Fortmann SP, Haskell WL, Williams PT. Changes in plasma high density lipoprotein cholesterol after changes in cigarette use. *Am J Epidemiol*. 1986 Oct; 124 (4): 706–710.
9. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1974 Jun 6; 290 (23): 1275–1278.
10. Golan L, Lubanda JC, Netuka M, Bosanska L, Lubanda H, Linhart A, Simek S, Charalampidi Ch, Aschermann M. Tobacco use amongst high school students in the Czech Republic. *Cent Eur J Publ Health* 2004; 12 (1): 32–35.
11. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980–988.
12. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920–926.
13. Law MR, Morfía JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973–980 (18 October).
14. Reaven G, Tsao P. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. The key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *JACC* 2003; 6: 1044–1047.
15. Rocker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–843.
16. Spagnoli LG, Mauriello A, Palmieri G, Santeusano G, Amante A, Taurino M. Relationships between risk factors and morphological patterns of human carotid atherosclerotic plaques. A multivariate discriminant analysis. *Atherosclerosis*. 1994 Jul; 108 (1): 39–60.
17. Tobacco control database. <http://data.euro.who.int/tobacco/>
18. Ústav zdravotnických informací. Zdravotnická statistika. Zemřelí 2005. <http://www.uzis.cz>.