

# Alkohol i koronarna bolest srca

---

Miletić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:251581>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Miletić**

**Alkohol i koronarna bolest srca**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Sestre Milosrdnice“, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za bolesti srca i krvnih zila pod mentorstvom doc.dr.sc. Mislava Vrsalovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

## **KRATICE**

AIM - akutni infarkt miokarda

AKS - akutni koronarni sindrom

ASK - acetilsalicilna kiselina

AST - aspartat aminotransferaza

CK - kreatin kinaza (eng. creatine kinase)

CK-MB - kreatin kinaza MB (eng. creatine kinase MB)

HDL - lipoprotein visoke gustoće (eng. high density lipoprotein)

IM - infarkt miokarda

LAD - lijeva prednja silazna koronarna arterija (eng. left anterior descendens)

LDH - laktat dehidrogenaza

LDL - lipoprotein niske gustoće (eng. low density lipoprotein)

LMCA - deblo lijeve koronarne arterije (eng. left main coronary artery)

EKG - elektrokardiogram

NSTEMI - infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (eng. non ST-elevation myocardial infarction)

PTCA - perkutana transluminalna koronarna angioplastika (eng. percutaneous transluminal coronary angioplasty)

STEMI - infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (eng. ST-elevation myocardial infarction)

Tn - troponin

TnC - troponin C

TnI - troponin I

TnT - troponin T

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	<b>1</b>
3.1. ATEROSKLEROZA .....	1
3.1.1. Čimbenici rizika.....	1
<b>4. KORONARNA BOLEST SRCA</b> .....	<b>2</b>
4.1. ANGINA PEKTORIS .....	2
4.1.1. Stabilna angina pektoris .....	2
4.1.2. Prinzmetalova angina .....	7
4.1.3. Nijema ishemija .....	9
<b>5. AKUTNI KORONARNI SINDROM</b> .....	<b>10</b>
5.1. INFARKT MIOKARDA.....	14
<b>6. KONZUMACIJA ALKOHOLA</b> .....	<b>18</b>
6.1. UČESTALOST I VAŽNOST PROBLEMA.....	18
6.2. PODJELA.....	18
6.3. UTJECAJ ALKOHOLA NA ČOVJEKA .....	20
6.3.1. Kratkotrajni učinci alkohola.....	20
6.3.2. Dugotrajni učinci alkohola.....	20
<b>7. POVEZANOST ALKOHOLA I KORONARNE BOLESTI SRCA</b> .....	<b>21</b>
7.1. UVOD .....	21
7.2. DOSADAŠNJE SPOZNAJE .....	21
7.3. DODATNI ČIMBENICI .....	23
7.4. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA .....	23
7.5. ULOGA ALKOHOLA U PREVENCIJI MALIGNIH TUMORA .....	24
<b>8. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>26</b>
<b>9. ZAHVALE</b> .....	<b>27</b>
<b>10. LITERATURA</b> .....	<b>28</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>32</b>

# 1.SAŽETAK

Koronarna bolest srca za posljedicu može imati pet zasebnih kategorija, a tuspada angina pektoris, akutni koronarni sindrom, poremećaji srčanog ritma i provođenja, dekompenzacija srca i iznenadna smrt. U ovom radu naglasak je stavljen na akutni koronarni sindrom. Akutni koronarni sindrom (AKS) stanje je koje označava akutnu, kritičnu ishemiju miokarda i podrazumijeva dva entiteta: nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda. Unutar dijagnoze AKS-a nalazi se podjela ovisno o ranim elektrokardiografskim (EKG) obilježjima na AKS bez elevacije ST-segmenta, tj. nestabilna angina pektoris i infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI, prema engl. Non ST-Elevation Myocardial Infarction) te infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI, prema engl. ST-Elevation Myocardial Infarction). Glavni krivac za razvoj bolesti koronarnih arterija je ateroskleroza jer ona primarno sužava ili zatvara u potpunosti lumen same koronarne arterije. Danas su nam poznati različiti rizični čimbenici koji mogu doprinijeti razvoju ateroskleroze, a samim time i koronarne bolesti srca. Najčešći su pušenje, šećerna bolest, hiperlipidemija, hipertenzija, muški spol, homocisteinemija te stanje nakon menopauze. Još od davnina ljudi pripisuju raznolike blagotvorne zdravstvene učinke umjerenoj konzumaciji alkohola. Prije svega, ovdje ćemo govoriti o pozitivnim i negativnim učincima konzumacije alkohola na kardiovaskularni sustav. Mnoga znanstvena istraživanja su potvrdila kardioprotektivan učinak umjerene konzumacije alkohola. Najveći blagotvoran učinak je pokazalo crno vino jer ima najvišu koncentraciju polifenola i resveratrola kao glavnog predstavnika polifenola. Pivo je također pokazalo blagotvoran učinak na kardiovaskularni sustav, premda manje nego vino jer pivo ima manji udio polifenola od vina. Sam etanol u žestokom alkoholnom piću je također pokazao određeni pozitivan zdravstveni učinak na kardiovaskularni sustav. Svjetska zdravstvena organizacija je klasificirala etanol kao ljudski karcinogen. Ipak, postoje dokazi da umjerena konzumacija vinskih alkoholnih pića može smanjiti rizik od razvoja nekoliko karcinoma, uključujući kolorektalni karcinom, bazocelularni i karcinom jajnika te karcinom prostate. Vino ima sposobnost inhibirati karcinogenezu kao antioksidans, anti-inflamatorni agens, antimutagen, anti-angiogen, djelujući proapoptički i kao anti-proliferativni agens. Može modulirati imunski odgovor, transkripcijske faktore, hormone rasta, citokine, kaspaze, interleukine, prostaglandin sintezu i na taj način utjecati na prevenciju razvoja karcinoma.

Ključne riječi: koronarna bolest srca, infarkt miokarda, alkohol, karcinom

## 2. SUMMARY

Coronary heart disease can be divided in five different categories which includes angina pectoris, acute coronary syndrome, disorders of cardiac rhythm and sudden cardiac death. In this thesis I have emphasized acute coronary syndrome. Acute coronary syndrome is a condition which indicates acute, critical myocardial ischemia and pertains to two entities: unstable angina pectoris and myocardial infarction. The diagnosis of acute coronary syndrome includes classification according to early electrocardiographic signs to myocardial infarction without ST elevation which means unstable angina pectoris and non ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and to ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). The main cause for coronary arteries disease development is atherosclerosis because it primarily narrows or occludes the lumen of the coronary artery. Nowadays are well known different risk factors that could contribute to development of the atherosclerosis and by that, also coronary heart disease. The most common risk factors are smoking, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, male sex, homocysteinaemia and after menopause condition. Since ancient times, people have attributed a variety of health benefits to moderate consumption of alcohol. First of all here will be written about positive and negative effects of alcohol consumption on cardiovascular system. Many scientific studies have proved cardioprotective effect of moderate alcohol consumption. Red wine has shown the biggest positive effect due to its highest polyphenol concentration, specially resveratrol as the representative of polyphenols. Beer has also shown cardioprotective effect, although it was less significant when compared to wine, because of lower concentration of the polyphenols. Ethanol in spirit alcohol beverages also showed some positive effect on cardiovascular system. World Health Organization has classified ethanol as as carcinogenic to humans. However, there is evidence that moderate wine consumption may decrease the risk of several cancers, including colon, basal cell carcinoma, ovarian and prostate cancer. Wine may inhibit carcinogenesis by acting as an antioxidant, anti-inflammatory, antimutagen, anti-angiogenic, antiproliferative and proapoptotic agent. It can modulate immune response, transcription factors, growth factors, cytokines, caspases, interleukins, prostaglandin synthesis and by that it can affect on the prevention of carcinoma development.

Key words: coronary heart disease, myocardial infarction, alcohol, carcinoma

## 3. UVOD

### 3.1. ATEROSKLEROZA

Koronarna bolest srca je skup kliničkih sindroma nastalih zbog ishemije miokarda kao posljedice nesrazmjera potrebe i dopreme kisika miokardu zbog promjene koronarne cirkulacije. Ateroskleroza koronarnih arterija najčešći je uzrok koronarne bolesti srca jer ona primarno sužava ili okludira lumen koronarne arterije ili potiče trombozu. U rjeđim slučajevima uzrok leži u suženju koronarnog ušća kao posljedica aortitisa nastalog zbog luesa, ankilozantnog spondilitisa, Takayasuove bolesti ili temporalnog arteritisa. Uzrok ishemije može biti i spazam zdrave ili aterosklerotski promijenjene koronarne arterije, aortna stenoza ili hipertrofijska kardiomiopatija.

#### 3.1.1. Čimbenici rizika

Osobe (muškarci >45 godina, žene >55 godina) s dva ili više čimbenika rizika za nastanak ateroskleroze valja promatrati kao potencijalne koronarne bolesnike i čimbenike rizika energično liječiti (Reiner 2008)

Tablica 1. Pojednostavljeni prikaz čimbenika rizikaza razvoj kardiovaskularnih bolesti (Prema: Ivanuša M (2007), Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta)

ČIMBENIK RIZIKA/BIOMARKER	PRIMJERI
<b>Tradicionalni rizični čimbenici</b>	Pušenje, arterijska hipertenzija, intolerancija glukoze, dijabetes, hiperlipidemija (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi), nedostatna tjelesna aktivnost, muški spol, starija dob
<b>Tjelesne osobine i znaci</b>	Pretilost, indeks tjelesne mase, pedobrahijalni indeks, palmarni/tuberoeruptivni ksantomi, arcus corneae
<b>Noviji plazmatski biomarkeri</b>	
Netradicionalni lipidni markeri	Lipoprotein(a), apolipoproteinA, apolipoproteinB, veličina čestica, gustoća čestica
Upalni markeri	Visoko osjetljivi C-reaktivni protein, serum amiloid A, interleukin-6, interleukin-18, tumor nekrotizirajući čimbenik, stanične adhezijske molekule, CD40 ligand, mijeloperoksidaza
Markeri hemostaze i tromboze	Homocistein, tkivni plazminogen aktivator /inhibitor plazminogen aktivatora-1, trombinom aktivirajući inhibitor fibrinolize, fibrinogen, D-dimer



## **4. KORONARNA BOLEST SRCA**

Najčešći klinički oblici koronarne bolesti srca su

- 1) Angina pectoris
  - a) Stabilna angina
  - b) Nestabilna angina
  - c) Prinzmetalova angina
- 2) Akutni koronarni sindrom
- 3) Poremećaji srčanog ritma i provođenja
- 4) Dekompenzacija srca
- 5) Iznenadna smrt

### **4.1. ANGINA PEKTORIS**

Angina pectoris je klinički sindrom karakteriziran osjećajem stezanja, pritiska, pečenja ili težine u prsima uzrokovan prolaznom ishemijom miokarda. Preduvjet nastanka angine pectoris je hemodinamski značajno smanjenje koronarnog protoka koje izaziva ishemiju miokarda i simptome (Bergovec 2003).

Za vrijeme ishemije miokarda stvaraju se neoksigenirani metabolički produkti koji aktiviraju senzorne živčane završetke simpatikusa u miokardu, pritom stvarajući duboku visceralnu senzaciju, tj. anginu (Bergovec i Čustović 2008).

#### **4.1.1. Stabilna angina pectoris**

##### **Definicija i podjela**

Stabilna angina pectoris odgovara anginoznim bolima koje ne mijenjaju jačinu, učestalost ni trajanje u posljednja dva mjeseca. Prema simptomatologiji možemo je klasificirati na:

- 1) Klasična angina pectoris koja je izazvana naporom te brzo prestaje mirovanjem ili uz primjenu nitrata
- 2) Atipična angina pectoris sa sličnim simptomima, no s odsutnošću pojedinih kriterija za klasičnu anginu što bi značilo da bol ne mora uvijek biti uzrokovana naporom i prekinuta mirovanjem
- 3) Ekvivalent angine kao što je dispneja

## Klinička slika

Vodeći simptom je bol koja je najčešće lokalizirana u središtu prsnog koša, ispod prsne kosti, ali može biti i na bilo kojem dijelu od ksifoida do mandibule. Ukoliko je bol lokalizirana u lijevom prsištu ili, rjeđe u desnom, u pravilu ima sklonost širenju centralno i duboko ispod prsne kosti. Također bol može iradirati u lijevo rame ili duž unutrašnje strane lijeve ruke do četvrtoga i petog prsta, rjeđe u desno rame i ruku, vrat i donju čeljust, a ponekad se širi u leđa ili epigastrij (Bergovec i Čustović 2008).

Od strane bolesnika bol je opisana kao pritisak, težina, stezanje ili pečenje, a vrlo rijetko je mogu opisati i kao ubod nožem. S obzirom na intenzitet bolova, mogu varirati od blagih do vrlo intenzivnih s osjećajem razarajuće boli. Bol se obično pojavljuje u naporu, najčešće pri hodu uzbrdo ili uza stube, ali može se javiti i zbog uzbuđenja ili drugih stanja koja ubrzavaju rad srca. Angina se često pojavljuje nakon obilnog obroka ili pri izlasku na hladnoću. Uobičajeno traje 1-5 minuta i prestaje naglo nakon prekida napora ili drugih čimbenika koji su doveli do nastanka angine ili nakon što bolesnik uzme nitroglicerol. Bolesnici se mogu žaliti na smetnje u želucu, nadutost i punoću u trbuhu ili probadanje u prsima što je bitno imati na umu zbog diferencijalne dijagnoze.

Napadi se mogu ublažiti ili potpuno nestati ukoliko se razvije dostatna kolateralna cirkulacija ili ishemijska nestaje infarciranjem i kasnijim fibroziranjem zahvaćenog dijela miokarda. U razvijenoj dekompenzaciji srca dispneja može prikrivati sliku angine i tada odgovara ekvivalentu angine (Bergovec i Čustović 2008).

Za ocjenu težine angine Kanadsko kardiološko društvo dalo je smjernice kojima ocjenjujemo težinu napora potrebnu da izazove anginu.

Tablica 2. Klasifikacija angine pektoris prema smjernicama Kanadskog kardiološkog društva (Prema: <http://www.cardionet.hr/casopis/clanci/kardiologija/volume6/stran6.asp>)

<b>KLASIFIKACIJA ANGINE PEKTORIS</b>
<b>Klasifikacija Kanadskog kardiovaskularnog društva</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Klasa I - Pojava angine samo u iznimno velikim naporima.</li><li>• Klasa II - Anginozne tegobe se javljaju pri izrazitom naporu, hladnoći, jakim emocijama i nakon buđenja. Ne javljaju se pri šetnji oko dva bloka zgrada (oko 100-200 m) ili pri penjanju na prvi kat.</li><li>• Klasa III - Redukcija svakodnevnih aktivnosti. Nastup boli pri šetnji manje od dva bloka zgrada (manje od 100-200 m) ili pri penjanju na prvi kat.</li><li>• Klasa IV - Izraženi anginozni bolovi kod najmanjeg napora i u mirovanju.</li></ul>

## **Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza**

**Fizikalni pregled** obično ne može jasno definirati anginu pectoris. Mogu se otkriti drugi prateći čimbenici, poput povišenog krvnog tlaka, aortne stenoze ili mitralne regurgitacije uzrokovane ishemijom (ishemija papilarnih mišića). Može se čuti 3. i/ili 4. ton, kao i šum zbog mitralne insuficijencije. Tipično je da su pacijenti uplašeni, blijedi i oznojeni.

Dijagnostički testovi mogu obuhvaćati laboratorijske nalaze, elektrokardiografiju, test opterećenja, ehokardiografiju, radionuklidne metode i koronarografiju.

**Laboratorijski nalazi.** Provode se pretrage za otkrivanje čimbenika rizika, prije svega hiperlipoproteinemije i secerne bolesti. Za vrijeme napada potrebno je ispitati serumske enzime koji nam pomažu u isključivanju akutnog infarkta miokarda.

**Test opterećenja.** Test opterećenja je standardna metoda za otkrivanje koronarne bolesti srca i određivanje težine ishemije kod već utvrđene koronarne bolesti. Metabolizam miokarda je potpuno aeroban te je u svim uvjetima, u mirovanju kao i u opterećenju, potreba miokarda za kisikom fiksna i određena koronarnim protokom. Maksimalna potrošnja kisika u izravnoj je linearnoj vezi s porastom frekvencije srca i arterijskog tlaka, a ovisi o dobi i spolu. Ukoliko se kod određene frekvencija srca i arterijskog tlaka ne mogu zadovoljiti potrebe miokarda za kisikom, tada se razvija ishemija koja se klinički manifestira kao angina pectoris, dispneja, aritmija srca i/ili hipotenzija, a na elektrokardiogramu se uočavaju promjene ST-segmenta i T-vala.

Test opterećenja uvijek se izvodi uz bilježenje elektrokardiograma i mjerenje arterijskog tlaka. Test se normalno provodi dok bolesnik sam ne zatraži prekid ili dok frekvencija srca ne dostigne 80% predviđenog maksimuma za dob i spol, odnosno dok se ne pojavi anginozna bol, poremećaj ritma, promjene ST-segmenta ili hipotenzija ili bolesnik ne pokaže znakove iscrpljenosti. Cilj ovog testa je procjena koronarne rezerve, funkcionalnog kapaciteta (obzirom na dob i spol), kretanje krvnog tlaka i frekvencije srca te registracija eventualnih poremećaja ritma i provodjenja.

Karakteristične promjene koje se javljaju tijekom ili nakon testa opterećenja, a govore u prilog ishemiji su depresija ST-segmenta horizontalnoga ili silaznog toka više od 1 mm (0.1 mV) u trajanju od barem 0.08 s u najmanje tri uzastopne kontrakcije srca.

**Kontinuirana elektrokardiografija** je korisna metoda za otkrivanje koronarne insuficijencije. Kriteriji za postavljanje dijagnoze ishemije ovom metodom su: depresija ST-spojnice horizontalnoga ili silaznog toka za više od 1 mm (1 mV) trajanja 0.08 s tijekom razdoblja od najmanje 30 s. Pojava subjektivnih tegoba za vrijeme depresije ST-spojnice učvršćuje dijagnozu ishemije miokarda.

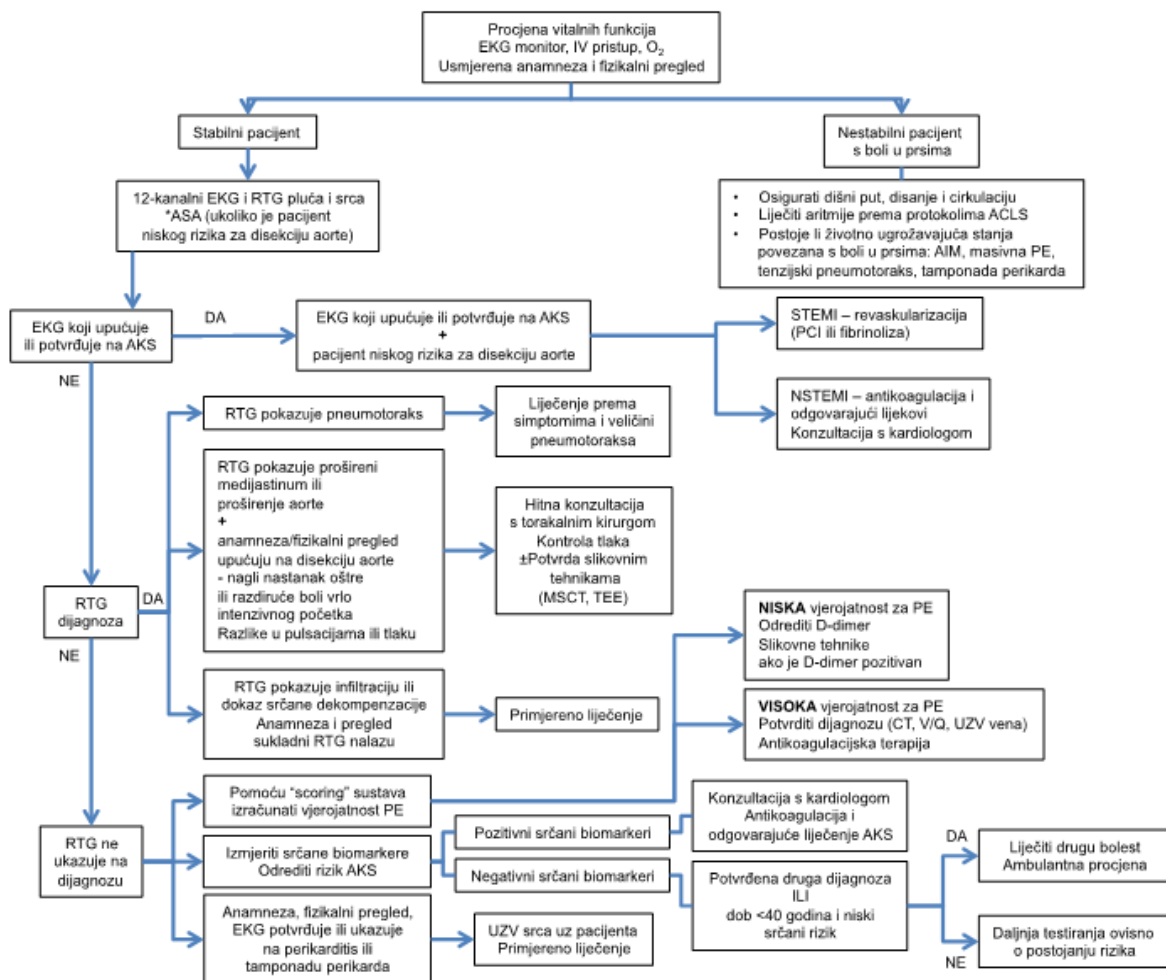
**Ehokardiografija.** Ovom metodom može se otkriti poremećena regionalna kontraktilnost ishemičnog područja miokarda, a služi i za otkrivanje drugih srčanih anomalija i bolesti koje mogu biti udružene s koronarnom bolesti. Većina bolesnika sa stabilnom anginom ima normalan ehokardigrafski nalaz.

**Radionuklidne metode.** Mogu biti vrlo korisne kod procjene težine ishemijske bolesti srca i funkcije miokarda. Scintigrafija s talijem pokazuje perfuziju miokarda. Talij se pritom nakuplja u zdravom miokardu dok u ishemičnom području nema nakupljanja izotopa pa se stvaraju tzv. hladne zone.

**Koronarografija** je jedina metoda kojom se može prikazati anatomija koronarnih arterija *in vivo*. Koronarografija je invazivna metoda te najvažnija dijagnostička procedura za donošenje konačne odluke o vrsti terapije te za procjenu težine i prognoze bolesti (Bergovec i Čustović 2008).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza boli u prsima

1) kardiovaskularne bolesti <ul style="list-style-type: none"><li>- bolesti koronarnih arterija</li><li>- bolesti aortne valvule</li><li>- kardiomiopatije</li><li>- perikarditis</li><li>- disekcija aorte</li><li>- prolaps mitralne valvule</li><li>- plućna embolija</li><li>- plućna hipertenzija</li></ul>
2) gastrointestinalne bolesti <ul style="list-style-type: none"><li>- bolesti jednjaka</li><li>- ulkusna bolest</li><li>- gastritis</li><li>- kolekcistitis</li></ul>
3) dišne smetnje <ul style="list-style-type: none"><li>- pneumotoraks</li><li>- medijastinitis</li><li>- pleuritis</li></ul>
4) neuromuskuloskeletne bolesti <ul style="list-style-type: none"><li>- kostohondritis</li><li>- bolan prsni koš</li><li>- artropatije ramena</li><li>- cervikalni i torakalni radikulitis</li></ul>
5) psihološke smetnje



Slika 1. Postupnik s bolesnikom s boli u prsima u hitnom prijemu (Prema: Galići sur., Bol u prsima, Kliničko dijagnostičke i terapijske smjernice)

## Liječenje

Potreban je energičan rad na liječenju, odnosno uklanjanju rizičnih čimbenika kao što su debljina, pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija. Liječenje akutnog napada provodi se prekidanjem napora i nitroglicerolom koji se primjenjuje sublingvalno u dozi od 0.3 do 0.6 mg. Terapijski učinak nastaje unutar 2 minute, a doza se može višekratno ponoviti u razmacima od nekoliko minuta. Isti učinak ima i izosorbid dinitrat primijenjen sublingvalno u dozi od 10-15mg (Bergovec i Čustović 2008).

Prevenција daljih napada provodi se prilagođavanjem načina života što znači da bolesnik mora prema svojim mogućnostima modificirati način života i naučiti živjeti s bolesti. Od lijekova se primjenjuju kratkodjelujući i nitrati s produljenim djelovanjem. Najčešće se primjenjuje izosorbid mononitrat, vodeći računa o potrebi razdoblja bez lijeka, te acetilsalicilna kiselina u dozi 80-300 mg na dan.

Dakle, liječenje kronične angine pectoris treba započeti sublingvalnom primjenom nitrata i acetilsalicilne kiseline u dozi od 80-300 mg/dan. Kada tjedna doza nitroglicerola prijeđe 3-4 lingvate, u liječenje treba uključiti blokatore beta-adrenergičkih receptora i/ili inhibitore kalcijevih kanala. U slučajevima gdje maksimalna monoterapija ne dovodi do smanjenja simptoma, treba dodati i drugu skupinu lijekova. Pritom je potreban oprez u kombinaciji verapamila i betablokatora (Bergovec i Čustović 2008).

Kada promjena načina života i medikamentna terapija ne dovedu do poboljšanja odnosno smanjenja učestalosti anginoznih tegoba, treba razmišljati o revaskularizaciji miokarda. Revaskularizacija miokarda postiže se perkutanom transluminalnom angioplastikom (PTCA) ili kirurškom revaskularizacijom- aortokoronarnim premoštenjem.

### **4.1.2. Prinzmetalova angina**

#### **Definicija**

Prinzmetalova angina je rijedak oblik angine u mirovanju ili nakon napora, najčešće praćene elevacijom ST-spojnice (rjeđe se javlja depresija ST-spojnice, što ovisi o promjeru zahvaćene arterije). Prema simptomatologiji pripada nestabilnoj angini, ali se zbog svojih specifičnosti opisuje kao poseban entitet(Bergovec i Čustović 2008).

#### **Patofiziologija**

Patofiziološki radi se o nastanku spazma velikih ili srednje velikih koronarnih arterija. Spazam se najčešće javlja na aterosklerotski promijenjenima arterijama, ali se u manjem broju slučajeva javlja i na normalnim koronarnim arterijama. Najčešće je zahvaćena jedna, obično lijeva silazna ili desna koronarna arterija. Uzroci koronarnog spazma su brojni i uglavnom vezani uz poremećaj funkcije endotela. Ostali uzroci mogu biti posljedica pojačane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava i djelovanja drugih vazoaktivnih tvari kao što je serotonin i poremećaj procesa aktivacije glatkih mišićnih stanica u stijenci koronarnih arterija(Bergovec i Čustović 2008).

#### **Klinička slika**

Ova vrsta angine češće se javlja u žena do 50. godine života. Napadi se tipično za vrijeme mirovanja, a bolovi su dugotrajniji i intenzivniji nego kod angine u naporu i većinom se javljaju ciklički, najčešće u vremenu od ponoći do šest sati ujutro pa im ne prethodi povećanje frekvencije srca i krvnog tlaka. Prestankom spazma nestaje bol, a EKG se normalizira. Prolongirani spazam može izazvati maligne aritmije, akutni infarkt miokarda, srčane blokove ili može dovesti do iznenadne smrti(Bergovec i Čustović 2008).

## **Dijagnoza**

Važno je snimiti EKG za vrijeme boli u mirovanju, odnosno bolesniku treba učiniti 24-satni dinamički elektrokardiogram. Potrebno je također učiniti i test opterećenja jer je jedna od karakteristika te vrste angine da se bol i elevacija ST-segmenta često javljaju nakon prestanka napora. Koronarografija je daljnji nužni postupak u tih bolesnika.

## **Liječenje**

U skladu s nalazima provedene koronarografije donosi se odluka o načinu liječenja. Bolesnike u kojih se dokaže spazam zdravih ili neznatno promijenjenih koronarnih arterija treba obvezno liječiti inhibitorima kalcijevih kanala i nitratima. Blokatori betaadrenergičkih receptora su kontraindicirani jer mogu povisiti tonus koronarnih arterija i na taj način pogoršati anginu. Suprotno tome, bolesnike koji imaju uz spazam fiksnu aterosklerotsku stenozu potrebno je podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji miokarda ili PTCA(Bergovec i Čustović 2008).

## **Prognoza**

Bolesnici sa spazmom uz normalne koronarne arterije imaju dobru prognozu, ali je prognoza u bolesnika sa spazmom aterosklerotičkih arterija lošija i ako se ne liječe učestalost smrtnosti i/ili razvoja akutnog infarkta miokarda u tri mjeseca iznosi i do 15%.

### **4.1.3. Nijema ishemija**

#### **Definicija**

Nijema ishemija je ishemija miokarda bez angine ili njezina ekvivalenta uz postojanje objektivnog dokaza njezina postojanja elektrokardiogramom, testom opterećenja, ehokardiografijom ili radionuklidnim metodama.

Tijekom zadnja dva desetljeća kliničke studije jasno pokazuju da je asimptomatska („nijema“) ishemija najčešća manifestacija koronarne bolesti. Između 25 i 45% bolesnika s poznatom koronarnom bolesti ima pokazatelje ishemije miokarda tijekom dana, a većina (više od 75%) tih epizoda ishemije nije praćeno tipičnim anginoznim simptomima ili ekvivalentom angine (Štambuk 2011).

Ova vrsta angine pectoris je česta u bolesnika s različitim sindromima ishemične bolesti i otkriva se rutinskim testom opterećenja ili kontinuiranom 24-satnom elektrokardiografijom. Nijeme ishemije mogu proći i nezapaženo i završiti iznenadnom smrću ili se na EKG-u kod pregleda nađe Q-zubac (Štambuk 2008).

#### **Patofiziologija**

Ishemija miokarda nastaje zbog nesrazmjera između potrebe i postojeće opskrbe miokarda kisikom i dovodi najprije do dijastoličke, a zatim i sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula, uz promjene u EKG-u, sa ili bez pojave subjektivnih anginoznih tegoba.

Većina ishemičnih epizoda posljedica je kombinacije ateroskleroze koronarnih arterija uz superponirani spazam i/ili agregaciju trombocita. Mogući uzroci nedostatka anginoznih tegoba su: visok prag podražljivosti za nastanak boli, autonomna neuropatija u dijabetičara, psihološko prikrivanje boli itd. Pušači s koronarnom bolesti češće imaju nijeme ishemične epizode tijekom pušenja (Štambuk 2008).

#### **Klinička slika**

Bolesnike s nijemom ishemijom dijelimo u dvije skupine; na one koji nikad nisu imali anginu ili njezin ekvivalent unatoč uznapredovaloј aterosklerozi koronarnih arterija i na bolesnike s naizmjeničnim tipičnim anginoznim napadima u kojima se može objektivizirati ishemija bez pojave subjektivnih smetnji (Štambuk 2008).



## **Dijagnoza**

Najčešće se postavlja kontinuiranom 24-satnom elektrokardiografijom i testom opterećenja (denivelacija ST-spojnice bez osjećaja boli). Analizom 24-satnog EKG-a može se utvrditi broj asimptomatskih ishemija koje se javljaju tijekom dana, najčešće u jutarnjim satima.

## **Liječenje**

Liječenje nijeme ishemije se provodi kao i kod liječenja klasične angine. Otkrivanje nijemih epizoda zahtijeva primjenu antianginoznih lijekova koji smanjuju potrebe miokarda za kisikom. Invazivno liječenje treba uzeti u obzir u onih bolesnika koji imaju česte dugotrajne epizode ishemije prednje stijenke i značajne stenozе koronarnih arterija.

## **Prognoza**

Ovi bolesnici imaju lošiju prognozu od onih u kojih se epizode nijeme ishemije ne registriraju uopće ili samo rijetko. U njih su češće aritmije, zatajivanje lijeve klijetke, infarkt miokarda i iznenadna smrt (Štambuk 2008).

# **5. AKUTNI KORONARNI SINDROM**

## **Definicija**

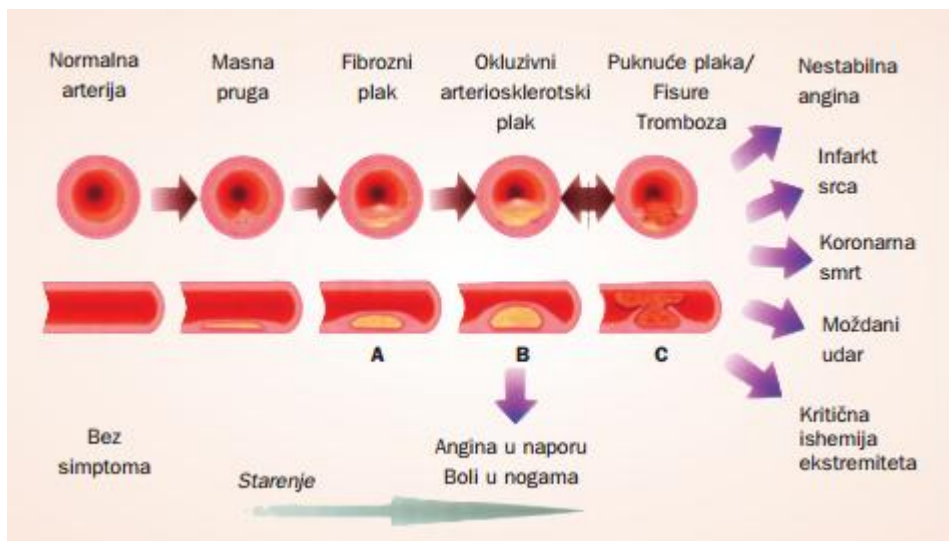
Akutni koronarni sindrom (AKS) stanje je koje označava akutnu, kritičnu ishemiju miokarda i podrazumijeva dva entiteta: nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda. Unutar dijagnoze AKS-a suvremeni pristup nalaže stupnjevanje prema riziku odnosno podjelu ovisno o ranim elektrokardiografskim (EKG) obilježjima na AKS bez elevacije ST-segmenta, tj. nestabilnu anginu pektoris i infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI, prema engl. Non ST-Elevation Myocardial Infarction) te infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI, prema engl. ST-Elevation Myocardial Infarction) (Miličić 2003).

## **Epidemiologija**

U većini razvijenih zemalja AKS je najčešći razlog prijema bolesnika u koronarne jedinice. Broj bolesnika s akutnim koronarnim sindromom nadilazi broj bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom.

## Patofiziologija

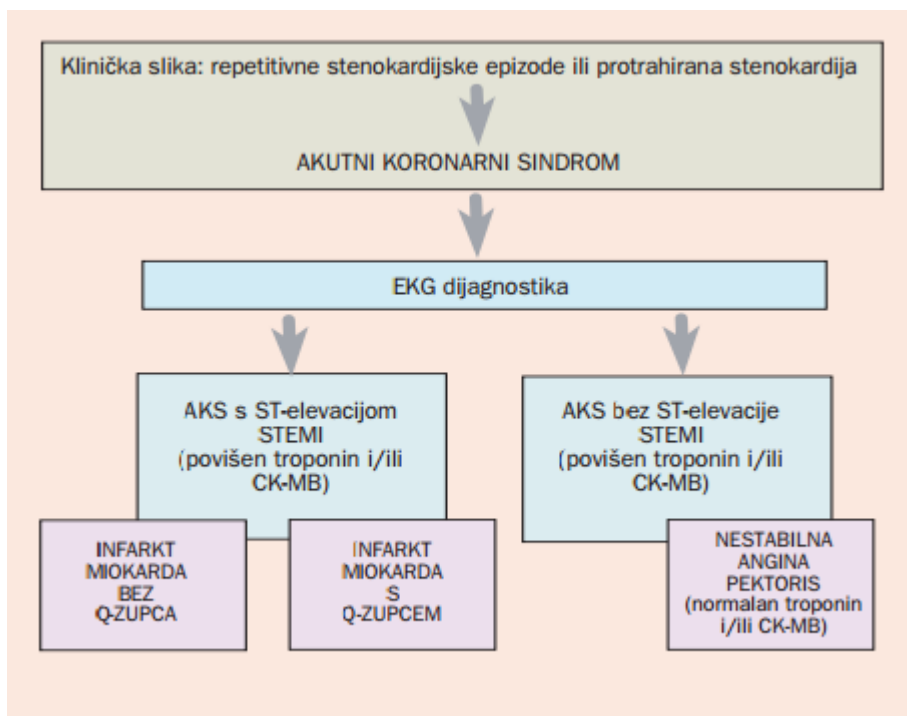
Pucanje aterosklerotskog plaka u obliku rupture, fisure ili erozije pokrovne ploče jedan je od najvažnijih patofizioloških mehanizama u razvoju akutnog koronarnog sindroma. Ruptura plaka najčešće nastaje u vulnerabilnim plakovima s obilnim lipidnim sadržajem koji je od lumena žile odvojen tankom fibroznom kapom. Sklonost pucanju tanke pokrovne ploče ovisi o brojnim čimbenicima kao što su tzv. vanjski okidači ili mehanizmi (emocionalni stres, tjelesni napor, utjecaj okoline), unutarnji okidači ili mehanizmi (hemodinamske promjene, porast aktivnosti trombocita, disfunkcija endotela) i intrinzične promjene (nakupljanje lipida, razvoj ateroskleroze, razgradnja pokrovne ploče). Pucanjem plaka i omogućavanjem kontakta subendotelnih adhezivnih proteina i ekstracelularnog matriksa s intravaskularnim sadržajem aktiviraju se trombociti koji adheriraju na glikoproteine Ia i Ib i otpuštaju proagregacijske medijatore. Potom se aktivira koagulacijska kaskada i stvara trombin koji dalje potiče agregaciju trombocita i aktivaciju endotelnih stanica. Kao posljedica navedenog, dolazi do morfoloških promjena plaka, progresivnog stvaranja tromba i subtotalne ili totalne okluzije koronarne krvne žile, što će uzrokovati kliničku manifestaciju nestabilne angine pektoris, STEMI ili pak NSTEMI. Na početak nastanka akutnog koronarnog sindroma mogu utjecati i cirkadijalne promjene, najizraženije tijekom jutra, kad su agregabilnost trombocita i porast antifibrinolitičkih medijatora najjače izraženi. To je razlog što su nastanak infarkta miokarda i nagle smrti najčešći u jutarnjim satima (Mihatov 2008).



Slika 2. Promjena na krvnim žilama i nastanak aterosklerotskog plaka (Prema: Miličić D (2003), Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. Medicus 12(1):43-49)

## Klinička slika

Klinička slika akutnoga koronarnog sindroma obuhvaća širok spektar simptoma. Jedan je angina pectoris koja se najčešće javlja kao novonastala, tj. *de novo* angina jačeg stupnja, nastala unutar posljednja dva mjeseca. Također tu spada i *crescendo* angina ili angina rastućeg intenziteta, koja je dotada imala karakter stabilne angine te angine u mirovanju, najčešće produžena trajanja, više od 20 minuta. Prolongirana angina susreće se u oko 80% bolesnika, a novonastala angina ili agina rastućeg intenziteta u oko 20% bolesnika. Atipični oblici nestabilne angine pectoris su češći u mlađih (25-40 godina) ili starijih (iznad 75 godina) bolesnika i uključuju predominantnu bol u mirovanju, probadanje u prsima, bol u epigastriju, svježe probavne smetnje, bol poput one u pleuritisu ili dispneju rastućeg intenziteta. Bolesnici prekordijalnu bol opisuju kao pritisak, tiskanje ili osjećaj punoće koja se najčešće širi u ramena, vrat, donju čeljust ili ruke. Može biti praćena dispnejom, znojenjem, mučninom ili strahom. Nitroglicerina dovodi do kratkotrajna i nepotpuna ublažavanja tegoba. Dijabetičari mogu imati blagu bol ili je uopće nemaju (Mihatov 2008).



**Slika 3.** Shema dijagnostike akutnog koronarnog sindroma (Prema: Miličić D (2003), Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus* 12(1):43-49)

## Dijagnoza

Dijagnostički postupci uključuju:

- Fizikalni pregled
- EKG
- Biokemijske pokazatelje
- Ultrazvuk srca
- Koronarografiju

Anamneza, nalaz EKG-a i biokemijski pokazatelji (posebno troponin T ili I) osnovni su za potrebe dijagnostike, kao i prognoze.

**Fizikalni pregled.** Rezultati su najčešće normalni. Znakovi zatajivanja srca ili hemodinamske nestabilnosti moraju potaknuti liječnika da ubrza dijagnozu i liječenje. Važno je isključiti nekardijalne uzroke boli u prsima.

**EKG.** Promjene ST-segmenta i T vala pokazatelji su bolesti koronarnih arterija. Broj odvoda koji pokazuju depresiju ST-segmenta i raspon ST-depresije znakoviti su za jakost i težinu ishemije i u uzajamnoj su vezi s prognozom. Depresija ST-segmenta  $\geq 0,5$  mm, uz odgovarajuću kliničku sliku, upućuje na NSTEMI i povezana je s prognozom. U kliničkoj praksi može biti teško izmjeriti manju ST depresiju (0,5 mm). Znatnija je ST-depresija  $\geq 1$  mm (0,1 mV), povezana s 11%-tnom smrtnošću od infarkta miokarda (IM) unutar godine dana. ST-depresija  $\geq 2$  mm povećava smrtnost za čak 6 puta. ST depresija u kombinaciji s povremenom ST elevacijom također svrstava bolesnike u visokorizičnu skupinu. Stenokardija praćena elevacijom J-točke u dvama ili više uzastopnih odvoda za 2 ili više mm u V1, V2 i/ili V3 odnosno za 1 mm ili više u ostalim odvodima sukladna je s dijagnozom STEMI. Protrahirana stenokardija i novonastali blok desne ili lijeve grane u EKG-u također se u hitnoj službi trebaju shvatiti kao STEMI. Isto vrijedi i za bolesnike s ritmom elektrostimulatora. Duboka simetrična inverzija T-valova u prednjim odvodima upućuje na značajnu stenozu lijeve prednje silazne koronarne arterije (LAD, prema engl. Left Anterior Descendens) ili debla lijeve koronarne arterije (LMCA, prema engl. Left Main Coronary Artery)(Miličić 2003).

**Biokemijski biljezi oštećenja miokarda.** Idealan je biokemijski biljeg onaj koji ima visoku osjetljivost i specifičnost, pojavljuje se rano nakon akutnog infarkta miokarda, ostaje povišen nekoliko dana, a moguć je brz analitički i laboratorijski postupak. Nema jedinstvenoga biljega koji bi zadovoljio sve navedene kriterije. Nužna su najmanje dva biljega zbog nedefiniranog i neujednačenog računanja početka simptoma te zbog varijabilnog vremena uzimanja krvi.

Definicija akutnog infarkta miokarda prema najnovijim kriterijima Europskog i Američkog udruženja kardiologa temelji se na biokemijskim pokazateljima i to na troponinu I i T i CK-MB-u. Ukupna kreatin kinaza (CK), aspartat aminotransferaza (AST) te laktat dehidrogenaza (LDH) gube ulogu koju

su do sada imali u dijagnostici AIM-a, a paralelno korištenje suvremenih i zastarjelih biljega predstavlja financijsko i radno opterećenje (Mihatov 2008).

## **Liječenje**

Cilj liječenja bolesnika s akutnim kornoarnim sindromom je stabilizacija i pasivizacija akutne koronarne lezije, ublažavanje simptoma, liječenje rezidualne ishemije, smanjenje opsega oštećenog miokarda, produžavanje života i dugotrajna sekundarna prevencija.

Antitrombotsko liječenje (ASK, klopidogrel, tiklopidin, nefrakcionirani ili niskomolekularni heparin, inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa) se primjenjuje zbog prevencije daljnje tromboze i omogućavanja endogenoj fibrinolizi rastapanja tromba i smanjenja stupnja koronarne stenoze.

Antiishemijsko liječenje (beta-blokatori, nitrati, antagonisti kalcija) prvenstveno smanjuje potrebu miokarda za kisikom. Često je potrebna koronarna revaskularizacija perkutanom koronarnom intervencijom ili kirurška revaskularizacija zbog liječenja rekurentne ili rezidualne ishemije. Nakon stabilizacije akutnog zbiljanja nastavlja se liječenjem rizičnih čimbenika čime se doprinosi stabilizaciji aterosklerotskog plaka i cijeljenju endotela (Mihatov 2008).

## **5.1. INFARKT MIOKARDA**

### **Definicija**

Nekroza miokarda kao posljedica naglog smanjenja ili potpunog prekida koronarnog protoka. To je najčešća komplikacija koronarne bolesti srca.

### **Epidemiologija**

U 2011. godini bilo je ukupno 7.822 hospitalizacija u RH zbog dijagnoza akutnog infarkta miokarda i ponovljenog infarkta, od toga su 4.969 hospitalizacije muškaraca, a 2.853 hospitalizacije žena. Stopa hospitaliziranih osoba raste s dobi u muškaraca i žena, te je viša u muškaraca u svakoj dobnoj skupini, kao i ukupno. Odnos između hospitalizacija žena i muškaraca kreće se u rasponu od 1:2,6 za dobnu skupinu 20-34 g., do 1:8,5 u dobnoj skupini 40-44 godine, kada se ta razlika počinje smanjivati, da bi u dobnoj skupini 85+ odnos hospitalizacija žene:muškarci bio 1:1. (Prema [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilten\\_2011-10-5-2013-3.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/KVBbilten_2011-10-5-2013-3.pdf))

### **Etiopatogeneza**

Najčešći uzrok akutnog infarkta miokarda su aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama s dodatnom trombozom, što rezultira suženjem lumena žile sve do potpune okluzije. Kao posljedica

javlja se progresivno smanjenje prokrvljenosti miokarda i pojava ishemije koja, ako traje dovoljno dugo, uzrokuje ireverzibilno oštećenje.

Unutar dijagnoze AIM prema zajedničkoj definiciji Europskog i Americkog kardiološkog društva, suvremeni pristup nalaže kliničku podjelu ovisno o ranim elektrokardiografskim obilježjima pa tako akutni koronarni sindrom:

- bez elevacije ST-spojnice – nestabilna angina pectoris i NSTEMI
- s elevacijom ST-spojnice – STEMI
- s blokom grane ili uz ritam elektrostimulatora – neodređeni infarkt miokarda (Ivanuša 2007)

Patološki proces koji dovodi do infarkta miokarda najčešće zahvaća silaznu granu lijeve koronarne arterije i uzrokuje infarkt prednje stijenke lijevog ventrikula, vrška i prednjih dviju trećina interventrikularnog septuma. Okluzija cirkumfleksne grane uzrokuje infarkt lateralne ili inferoposteriorne stijenke lijeve klijetke, a okluzija desne koronarne arterije dovodi do infarkta inferoposteriorne stijenke lijevog ventrikula i stražnjeg dijela septuma. Okluzija desne koronarne arterije najčešće uzrokuje i infarkt desnog ventrikula (Mihatov 2008).

### **Patofiziologija**

Infarkt miokarda dovodi do regionalnog poremećaja kontraktilnosti i time do gubitka funkcije zahvaćenog dijela miokarda, što dovodi do asinergije u procesu kontrakcije ventrikula. Ako u procesu kontrakcije izostaje 20-25% mase miokarda lijevog ventrikula, tada poremećaj postaje klinički i hemodinamski manifestan. Gubitak funkcije većeg dijela miokarda, od 30-40% i više, uzrokuje teške oblike zatajenja srca i pojavu kardiogenoga šoka. Prije svega se javlja oštećenje dijastoličke funkcije i smanjenje rastezljivosti lijeve klijetke, raste teledijastolički tlak i volumen, što onda povisuje tlak punjenja ventrikula. Nakon toga dolazi do oštećenja sistoličke funkcije u obliku smanjenja udarnog volumena i ejekcijske frakcije. To vodi do pada tlaka u aorti i do porasta volumnog opterećenja te do dilatacije funkcionalno neoštećeneog dijela ventrikula te kao posljedicu porast tlačnog opterećenja. Dalje se smanjuje volumen lijeve klijetke i povećava potrošnja kisika, što sve opet pogoršava regionalnu ishemiju (Mihatov 2008).

### **Klinička slika**

Bolest se javlja pojavom žestoke boli u prsima koja obično traje više od 30 minuta i slabo reagira na nitroglicerol. Jačeg je intenziteta i dužeg trajanja od stenokardične atake. Ponekad je povezana s prethodnim emocionalnim stresom, većim tjelesnim naporom ili kirurškim zahvatom. U starijih osoba i dijabetičara bol može izostati. Najčešći početak bolesti u jutarnjim satima povezuje se s razinom koncentracije katekolamina, angiotenzina II i kortizola u krvi te s pojačanom agregacijom trombocita. Bol je intenzivna i ima karakter stezanja, pritiska, pečenja ili žarenja. Javlja se iza sternuma ili ispod

žličice, a širi se u lijevo rame i lijevu ruku ili obostrano, u leđa, u vrat ili čeljust. U bolesnika s infarktom donje stijenke može se javiti mučnina i povraćanje zbog nadražaja vagusa.

Zbog povećanog tonusa simpatikusa i smanjena minutnog volumena najčešće su oznojeni hladnim, ljepljivim znojem, imaju hladnu i blijedu kožu (Mihatov 2008).

<b>Klinički znaci</b>	<b>Oznaka</b>	<b>Stupanj</b>	<b>Zastupljenost</b>	<b>Smrtnost</b>
Bez kliničkih znakova srčanog zatajivanja	Bez srčanog zatajivanja	<b>I.</b>	33%	< 10%
Hropci su čujni nad manje od polovice plućnih polja ili se čuje 3. ton nad iktusom	Srčano zatajivanje	<b>II.</b>	33-50%	≈ 30%
Hropci se čuju nad više od polovice plućnih polja, edem pluća	Teški stupanj srčanog zatajivanja	<b>III.</b>	5-10%	30 – 50%
Kardiogeni šok	Kardiogeni šok	<b>IV.</b>	≈ 10%	80 – 100%

Tablica 4. Klinička klasifikacija bolesnika s infarktom miokarda po Killipu (Prema: Ivanuša M (2007), Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta)

### **Diferencijalna dijagnoza**

Temeljni je diferencijalnodijagnostički problem utvrditi uzrok boli. Potrebno je razlučiti je li bol u prsima posljedica perikarditisa, plućne embolije, pneumonije s nadražajem pleure, prijeloma rebra, promjena cervikalne kralježnice ili disekcije aorte. U disekciji aorte bol je vrlo intenzivna, praćena cirkulacijskim kolapsom, češće se širi u leđa, a ima karakter trganja. U plućnoj emboliji bol nije tako jaka, a dijagnoza se potvrđuje scintigrafijom pluća odnosno kompjuteriziranom tomografijom plućne arterije. Također simptomi ulkusne bolesti, ezofagealnog refluksa, hijatalne hernije i upale žučnog mjehura mogu oponašati sliku infarkta miokarda (Mihatov 2008).

## Dijagnoza

Temelji se na anamnestičkim podacima i laboratorijskim nalazima koji obuhvaćaju

### 1. Elektrokardiografske promjene

Mnogi čimbenici ograničavaju vrijednost EKG-a u postavljanju dijagnoze i lokalizacije infarkta miokarda što se ponajprije odnosi na opseg infarciranog područja, utvrđivanje starosti infarkta i njegovu lokalizaciju, postojanje ranije preboljenog infarkta i smetnje provođenja. Dijagnostička vrijednost EKG-a brzo raste serijskim snimanjem.

### 2. Porast aktivnosti enzima u serumu

Rani marker – Mioglobin

Protein male molekularne mase prisutan u citoplazmi. Aminokiselinske sekvence identične i u srčanom i skeletnom mišiću. Povećan je 1-2 sata od početka napada te negativan nalaz isključuje AIM. Nespecifičan je za miokard i interferira s nizom kliničkih stanja (ostecenje bubrezne funkcije, oštećenje skeletne muskulature, traumatske ozljede itd.)

CK-MB

Povišenje CK-MB u krvi nastupa oko 3-8 sati nakon pojavljivanja simptoma. Ukupna aktivnost CK u serumu nije specifična za miokard, može biti posljedica bolesti skeletnih mišića, odnosno određenih predanalitičkih čimbenika (npr. fizički napor). Međutim, određivanje aktivnosti ukupnog CK i postotka CK-MB-a je svrsishodno pri praćenju bolesnika s dokazanim infarktom.

Troponin (Tn)

Tn je najbolji biljeg za konačnu dijagnozu jer se pojavljuje 4-12 sati nakon AIM i ostaje povišen 4-10 dana. Služi nam za isključenje AIM 6 sati nakon pojave simptoma. Zajednički pojam Tn ovdje se odnosi na kardiospecifične troponine I (TnI) i T (TnT), za razliku od troponina C (TnC) koji nema to svojstvo.

### 3. Nespecifične hematološke promjene uzrokovane nekrozom i upalom

Leukocitoza s porastom polimorfonuklearnih leukocita javlja se već unutar 2 sata od početka boli s maksimalnim vrijednostima  $12-15 \times 10^3$  u  $\text{mm}^3$  i normalizacijom nakon tjedan dana.

Sedimentacija eritrocita obično je normalna prvih dan-dva nakon infarkta miokarda. Maksimalne vrijednosti doseže četvrtoga i petoga dana, a ostaje povišena nekoliko tjedana. Porast sedimentacije uzrokovan je porastom  $\alpha_2$ -globulina i fibrinogena u plazmi. Također rano smanjenje volumena plazme i hemokoncentracija uzrokuje tipičan porast hematokrita tijekom prva 24 sata (Mihatov 2008).



## Liječenje

1. Hitno liječenje - preveniranje ili liječenje srčanog aresta i ublažavanje boli
2. Rano liječenje - primjena reperfuzijske terapije, ograničavanje veličine i prevencija širenja infarkta i liječenje ranih komplikacija
3. Kasno liječenje – liječenje kasnih komplikacija, prevencija progresije koronarne bolesti, novog infarkta, popuštanja srca ili smrti

## 6. KONZUMACIJA ALKOHOLA

### 6.1. UČESTALOST I VAŽNOST PROBLEMA

Konzumacija alkohola u Hrvatskoj je visoka: 15.1 L čistoga alkohola godišnje po stanovniku starijem od 15 godina. Prema izboru preferiranoga pića Hrvati najčešće konzumiraju vino i to 47%, 37% pretežito konzumira pivo, a 15% žestoka alkoholna pića (TiljakiKolšek 2013).

Hrvatska se uvrštava u jednu od zemalja tzv. *mokre kulture* za koju vrijede četiri karakteristike:

- velika dostupnost alkohola
- običaji koji potiču na pijenje alkohola
- velika tolerancija prema negativnim posljedicama pijenja
- pomanjkanje preventivnih mjera

Količinu konzumiranog alkohola možemo jednostavno mjeriti u jedinicama ili mjericama. Jedna jedinica sadrži 10 grama čistoga alkohola što je 1dl vina ili 2.5dl piva ili jedna čašica od 0.3dl žestokog alkoholnog pića (TiljakiKolšek 2013).

### 6.2. PODJELA

Prema količini konzumiranog alkohola, načinu te posljedicama pijenja razlikujemo

- apstinenciju
- manje rizično pijenje
- rizično pijenje
- štetno pijenje
- alkoholizam ili sindrom ovisnosti o alkoholu

**Apstinencija** znači da čovjek nikada ni u kojoj prigodi ne pije alkoholna pića. Vremenski je možemo definirati kao trajnu ili kao apstinenciju u posljednjih 12 mjeseci.

**Manje rizično pijeње** je pijeње koje vjerojatno neće biti štetno za zdravlje, iako će trajati mnogo godina. Granica ovisi o spolu, dobi, situaciji ili zdravstvenom stanju pojedinca.

Muškarci

- do 14 jedinica tjedno
- ne više od 5 jedinica u posebnim prigodama
- jedan ili dva dana tjedno posve bez alkohola

Žene i svi stariji od 65 godina

- do 7 jedinica tjedno
- ne više od 3 jedinice u posebnim prigodama
- jedan ili dva dana tjedno posve bez alkohola

Djeca, mladež do dobi od 16 godina, trudnice, dojilje, bolesnici s nekim bolestima (npr. jetre, gušterače, epilepsija, psihičke bolesti...), bolesnici koji uzimaju lijekove, aktivni sudionici u prometu, strojoradnici ne smiju piti nikakva alkoholna pića.

**Rizično pijeње** je takav način i količina pijeња alkohola koja će vjerojatno s vremenom dovesti do poteškoća (tjelesnih, psihičkih, duhovnih, socijalnih), iako te još nisu izražene. To je pijeње koje prelazi granice manje rizičnoga pijeња ili pijeња u posebnim prigodama u kojima se očekuje potpuna apstinencija. Rizik također ovisi i o stilu pijeња.

**Štetno pijeње** je pijeње pri kojemu već možemo utvrditi posljedice, iako još nije izražen sindrom ovisnosti o alkoholu. Može se raditi o promjenama ili tegobama fizičke ili psihičke naravi, problemima u obitelji, na radnome mjestu, s policijom itd. (TiljakiKolšek 2013).

**Sindrom ovisnosti o alkoholu**, odnosno alkoholizam bolest je koju definiramo uz pomoć 6 mjerila. O ovisnosti je riječ ako su u prošloj godini ustanovljena barem tri od sljedećih znakova:

- jaka želja za pijeњem alkohola
- teškoće pri kontroli pijeња
- ustrajavnje u pijeњу unatoč štetnim posljedicama
- veća posvećenost pijeњу alkohola nego drugim aktivnostima i obavezama
- povećana tolerancija na alkohol
- tjelesne smetnje nakon prestanka pijeња - apstinencijska kriza

## **6.3. UTJECAJ ALKOHOLA NA ČOVJEKA**

Alkohol je povezan s brojnim štetnim posljedicama na tjelesnom, psihičkom i socijalnom području. Problematično pijenje alkohola je raširenije od povišenoga krvnog tlaka, šećerne bolesti i depresije. U Europi je alkohol najvažniji čimbenik koji šteti zdravlju ljudi. Smatra se kako u prosjeku ljudi gube 12 godina života zbog pijenja alkohola (TiljakiKolšek 2013).

### **6.3.1. Kratkotrajni učinci alkohola**

Alkohol je adiktivna psihotropna tvar s toksičnim učinkom na brojne ljudske organe i organske sustave. Veći se dio alkohola resorbira iz tankog crijeva pa ga se može dokazati u krvi već nakon 10 minuta. U tijelu samo jetra može razgraditi alkohol u netoksične tvari, 5 % alkohola se izluči nepromijenjeno urinom, sa izdahnutim zrakom i znojenjem. Jetra može razgraditi 8 do 10g alkohola na sat.

Utjecaj alkohola brzo se očituje vazodilatacijom potkožnih krvnih žila, ubrzanjem srčane frekvencije, arterijski tlak se najprije snižava pa potom povisi, poveća se izlučivanje želučane kiseline. Alkohol također djeluje kao centralni inhibitor – najprije blokira funkcije najviših centara zbog čega popuštaju socijalne kočnice i kontrola. Povišenjem koncentracije alkohola u krvi postupno se mijenjaju funkcije sve nižih centara u mozgu. Javljuju se smetnje koncentracije, koordinacije, ravnoteže, može doći do poremećaja u funkcioniranju unutarnjih organa (povraćanje, glavobolje, smetnje srčanog ritma.) Pri većim koncentracijama alkohola u krvi postupno dolazi do smetnji svijesti te pri koncentraciji od 5g/kg u mnogih može nastupiti smrt zbog poremećaja djelovanja centra za disanje (TiljakiKolšek 2013).

### **6.3.2. Dugotrajni učinci alkohola**

Posljedice su različite za pojedine organske sustave:

- živčani sustav – depresija, nervoza, poremećaji sna, smetnje pamćenja, demencija, psihoze, parastezije u stopalima i šakama, tremor
- probavni sustav – alkoholno oštećenje jetre, želučane poteškoće, bolesti gušterače
- kardiovaskularni sustav – hipertenzija, smetnje srčanog ritma, insuficijencija srca
- endokrini sustav – dlakavost, dermatološke promjene, poremećaji menstruacije, smetnje plodnosti, smetnje potencije i libida

## **7. POVEZANOST ALKOHOLA I KORONARNE BOLESTI SRCA**

### **7.1. UVOD**

Još od davnih vremena ljudi pripisuju različite pozitivne zdravstvene učinke umjerenom konzumiranju alkohola, prije svega vina i piva bez ikakve znanstvene potvrde. Poznato je da je prekomjerna konzumacija alkohola povezana s povećanom stopom pobola i pomora, kao i s povećanom incidencijom prometnih i ostalih vrsta nesreća. S druge strane neke epidemiološke studije su pokazale da umjereni konzumacija alkohola smanjuje mortalitet od kardiovaskularnih bolesti. Pritom, ne smijemo zanemariti neujednačenost učinaka na kardiovaskularni sustav između različitih vrsta alkohola kao što su vino, pivo ili žestoka alkoholna pića. Također moramo misliti i na pitanje koji je sastojak u alkoholnom piću odgovoran za taj učinak. U posljednja dva desetljeća, nekoliko različitih studija su pokazale da alkohol ima pozitivan učinak na antioksidativan kapacitet, lipidogram i koagulacijski sustav krvi te bi to moglo objasniti smanjenje rizika od razvoja kardiovaskularne bolesti (Lindberg 2008). S druge strane prekomjerna konzumacija alkohola, tj. zloupotreba alkohola je povezana s velikim brojem medicinskih i društvenih problema, uključujući neke kronične bolesti (ciroza jetre, kardiomiopatija, encefalopatija, polineuropatija, demencija) i nesreće koje mogu biti fatalne (Estruch i sur. 1993, Brieni sur. 2011, Ronksleyi sur. 2011).

Nekoliko kohortnih studija naglašava da umjereni konzumenti alkohola imaju duže preživljenje u usporedbi s onima koji uopće ne konzumiraju alkohol i nižu pojavnost kardiovaskularnih bolesti kao što su koronarna bolest srca, infarkt miokarda, periferna aterosklerotska bolest i kongestivno zatajenje srca (Di Castelnuovo i sur. 2006).

### **7.2. DOSADAŠNJE SPOZNAJE**

Iako se svi slažu oko smanjenja rizika za umjereni konzumente alkohola, postoje određena neslaganja kada se radi o sastojku koji do toga dovodi, etanol ili nealkoholna komponenta kao što su polifenoli kojih ima najviše u vinu i pivu. Na dio tih pitanja može se dobiti odgovor samo uz pomoć dobro dizajniranih randomiziranih kliničkih istraživanja koja analiziraju *in vivo* učinak vina i/ili piva u usporedbi s ostalim alkoholnim pićima.

Provedeno je istraživanje koje je proučavalo učinak nealkoholnih komponenti crnog vina uz reduciranje alkoholne komponente. Rezultati ove studije nisu pokazale blagotvoran učinak crnog vina na LDL oksidaciju (De Rijke i sur. 1996). Također je provedeno kliničko istraživanje koje je uspoređivalo učinak crnog vina kao alkoholnog pića s visokim udjelom polifenola i gina kao alkoholnog pića bez polifenola u svojem sastavu. Rezultati su pokazali da sam etanol može imati

značajan pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav većim dijelom zbog povišavanja HDL kolesterola i smanjenja oksidacije LDL-a (Estruch i sur.2011). Ipak, treba imati na umu da je crno vino pokazalo dodatne blagotvorne učinke upravo zbog višeg antioksidativnog učinka.

Povoljan učinak alkohola na kardiovaskularne bolesti ostvaruje se zahvaljujući njegovim antioksidativnim (Vinson i sur. 2003) i antiinflamatornim učincima (Palmieri i sur. 2011). Dio učinaka može se pripisati polifenolima kojih najviše ima u vinu i pivu.

Otkad je „*francuski paradoks*“ prvi put opisan prije dva desetljeća (Renaud i sur. 1992), nekoliko studija bilo je usmjereno na istraživanje sastavnica crnog vina, ponajviše na polifenole i njihovog glavnog predstavnika resveratrola, kako bi objasnile zaštitni učinak alkohola kao i različit utjecaj različitih vrsta alkoholnih pića.

Iako kemijske sastavnice različitih vrsta grožđa pa time i vina variraju, dokazan je sličan učinak različitih vrsta crnog vina, dok je bijelo vino pokazalo slabiji pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav. Veća korist crnog vina mogla bi biti povezana s višom koncentracijom polifenola.

Mehanizmi koji dovode do kardioprotekcije su različiti. Sam etanol i polifenoli su bili predmet istraživanja kao glavne sastavnice odgovorne za taj učinak. Porast HDL (prema engl. high density lipoprotein) kolesterola i osjetljivosti na inzulin, smanjenje trombocitne agregacije i fibrinogena su dio mehanizma zaštitnog učinka alkohola na kardiovaskularni sustav i to se pripisuje samom etanolu u alkoholnim pićima dok su druge studije dokazale da supolifenoli u vinu odgovorni za taj učinak, neovisno o prisutnosti samog etanola (Ruf 2003, Estruch i sur. 2010).

Prethodna istraživanja o utjecaju na kardiovaskularni sustav različitih vrsta alkoholnih pića su pokazala povezanost oblika *J-krivulje* za konzumaciju vina i vaskularnog rizika (Di Castelnuovo i sur. 2002). Metanaliza provedena 2012. godine pokazala je sličan protektivni učinak konzumacije vina i piva na smanjenje kardiovaskularnog rizika (Costanzo i sur. 2011). S druge strane, nije pronađen nikakav protektivni učinak kod uzimanja žestokih alkoholnih pića koja imaju najvišu koncentraciju alkohola i najnižu koncentraciju polifenola. Iz toga se može zaključiti da su polifenoli većinski odgovorni za protektivni učinak alkoholnih pića na vaskularne događaje (Di Castelnuovo i sur. 2009, Gresele i sur. 2011, Piazzon i sur. 2010).

Ipak, ostala prospektivna istraživanja pronašla su također zaštitni učinak umjerene konzumacije alkoholnih pića s visokom koncentracijom etanola na kardiovaskularni sustav (van der Gaag i sur. 1999). Ta činjenica objašnjava da je sam etanol većinski odgovoran za kardioprotekciju, a ne ostale specifične komponente pojedinih alkoholnih pića. Dakle, pitanje o kojem sastojku alkoholnih pića ovisi kardioprotektivni učinak ostaje otvoreno te ne može biti odgovoreno na temelju rezultata samo epidemioloških istraživanja. Da bismo dosegli najbolje znanstvene dokaze, zaključci iz rezultata meta-analiza trebali bi biti temeljeni na randomiziranim prospektivnim kliničkim istraživanjima.

### **7.3. DODATNI ČIMBENICI**

Rizik od kardiovaskularne bolesti se također smanjuje u pojedinaca koji se osim umjerene konzumacije alkohola pridržavaju i zdravog načina života. Dokazano je da muškarci koji provode tjelovježbu svakodnevno minimalno 30 minuta, ne puše, zdravo se hrane i održavaju svoj indeks tjelesne mase ispod 25kg/m<sup>2</sup> imaju smanjen rizik od razvoja AIM-a za 40-50% (Mukamal i sur. 2006).

Promjenjivost frekvencije srca služi nam kao marker autonomne neravnoteže i također se poboljšava uz konzumaciju alkohola, posebno vina koji je pokazao veću povezanost nego pivo ili žestoka alkoholna pića (Janszky i sur. 2005). Do smanjenja CRP-a, fibrinogena, IL-6 također dolazi uz umjerenu konzumaciju alkohola (Lucas i sur. 2005; Albert i sur. 2003; Sierksma i sur. 2002). Prethodno spomenuta istraživanja pokazuju da umjerena konzumacija alkohola nema samo blagotvoran učinak na kardiovaskularni sustav, već i na cjelokupan organizam.

Postalo je očito da je stil pijenja, što se odnosi na frekvenciju i količinu unosa alkohola, vrlo važan u povezanosti konzumacije alkohola i kardiovaskularne bolesti. Povremeno opijanje (prema engl. binge drinking) se definira kao konzumacija 3 ili više alkoholnih jedinica unutar 1-2 sata, te se takav stil pijenja dovodi u vezu s negativnim učinkom na kardiovaskularni sustav (O'Keefe i sur. 2007; Ruidavets i sur. 2010; van de Wielide Lange 2008). Pojedinci koji slijede ovaj stil pijenja često konzumiraju alkohol samo jedan ili dva dana u tjednu tako da njihov prosječan tjedni unos spada u umjeren unos alkohola koji je inače zaslužan za kardioprotektivivan učinak. Bez obzira na to danas se zna da je takav stil pijenja štetan.

### **7.4. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA**

Budući znamo da je za aterosklerotsku bolest odgovorna kronična upalna reakcija, ostala istraživanja su promatrala učinak umjerene konzumacije vina i gina na upalne biomarkere (Badia i sur. 2004). Randomizirana klinička studija je pokazala protuupalni učinak zbog redukcije fibrinogena u plazmi i IL-1 $\alpha$ . Ipak, vino je pokazalo dodatni blagotvoran učinak zbog redukcije CRP-a kao i monocita i endotelnih adhezijskih molekula.

Mnogi znanstvenici su istraživali apsorpciju polifenola uz mjerenje njihove koncentracije u plazmi i urinu nakon ingestije jedne doze polifenola u piću. Oni koji su imali višu apsorpciju polifenola pokazalisu nižu koncentraciju upalnih biljega (Williamson i sur. 2005).

Tablica 5. prikazuje sažete podatke o razinama polifenola u plazmi i urinu nakon konzumacije vina ili piva. Rezultati jasno pokazuju široku varijabilnost biološke raspoloživosti među različitim polifenolima.

Tablica 5. Pojednostavljen prikaz koncentracije polifenola u krvi i urinu nakon konzumacije vina ili piva (Prema: Arranz S i sur. (2012) Wine beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer)

Grupa polifenola	Izvor	Dnevna doza	URIN		KRV	
			Izlučivanje urinom	Tmax(h)	Prosječna koncentracija	Tmax(h)
Flavonoidi	Crveno vino	35mg (120mL)	3%-10% od unosa	3.2	0.091 $\mu\text{mol/L}$	1.5
Antocijanini	Crveno vino	68mg (500mL)	0.016% od unosa/6 sati	<3	0.0014 $\mu\text{mol/L}$	0.83
Hidroksicinaminska kiselina	Pivo	500mL		8	1.4-1.14 $\mu\text{mol/L}$	0.5-1

Bez obzira na nižu antioksidativnu i antiinflamatornu sposobnost, pivo također ima određen kardioprotektivni učinak uslijed inhibicije inducibilne NO sintaze (iNOS) i inhibicije ciklooksigenaze 1 (COX-1) (Gerhauser 2005).

U zaključku, umjerena konzumacija vina ima blagotovran učinak na biomarkere koji su povezani s progresijom i razvojem ateroskleroze zbog alkoholnih i nealkoholnih sastojaka. Svi navedeni podaci dokazuju visoku vjerojatnost redukcije kardiovaskularnih događaja kao posljedicu umjerene konzumacije alkohola. Ipak, treba uzeti u obzir da iako umjeren unos alkohola smanjuje rizik razvoja kardiovaskularne bolesti, u žena može povećati rizik pojavnosti određenih malignih bolesti, osobito karcinoma dojke (Allen i sur. 2009).

## 7.5. ULOGA ALKOHOLA U PREVENCIJI MALIGNIH TUMORA

Konzumacija alkohola spada među 10 najvećih rizičnih čimbenika globalnog opterećenja bolešću. Etanol je klasificiran kao ljudski karcinogen (WHO, International agency for Research on Cancer). Analiza podataka u epidemiološkim studijama nije jednostavna zbog mnogih udruženih potencijalnih čimbenika kao što su pušenje, dijeta, hormonska nadomjesna terapija, obiteljska anamneza itd. Ipak, postoje dokazi da umjerena konzumacija vinskih alkoholnih pića može smanjiti rizik od razvoja nekoliko karcinoma, uključujući kolorektalni karcinom, bazocelularni i karcinom jajnika te karcinom prostate (Schoonen i sur. 2005).

Konзумacija 1 jedinice vina dnevno je povezana sa smanjenjem razvoja Barretovog jednjaka koji je prekanceroza adenokarcinoma jednjaka u usporedbi sa težim konzumentima i apstinentima od alkohola (Anderson i sur. 2009).

Istraživanje provedeno na bolesnicama non-Hodgkin limfoma je pokazalo da bolesnice koje su povremeno konzumirale vino u usporedbi s onima koje nikada nisu konzumirale su imale viši postotak petogodišnjeg preživljenja i rezultat je bio statistički značajan. Također žene koje su konzumirale vino najmanje 25 godina prije u usporedbi sa ženama koje su apstinirale, imale su 33% manje izgleda smrtnog ishoda i 26% manje izgleda relapsa ili razvoja sekundarnog tumora tijekom petogodišnjeg praćenja (Han i sur. 2010).

Mnoga istraživanja na ovome polju su se posebno koncentrirala na jedan sastojak u vinu, a to je resveratrol. Vino može inhibirati karcinogenezu kao antioksidans, protuupalni agens, antimutagen, anti-angiogen, te kao proapoptički i antiproliferativni agens. Može modulirati imunski odgovor, transkripcijske faktore, hormone rasta, citokine, kaspaze, interleukine, prostaglandin sintazu (Brown i sur. 2009, Aggarwal i sur. 2004).

Iako postoje mnoga istraživanja koja su potvrdila blagotvoran učinak alkohola na koronarnu bolest srca, postoji ograničen broj istraživanja čiji rezultati govore u prilog smanjenja rizika od smrtnog ishoda kao posljedicu karcinoma. Prema podacima iz „*Million Women study*“ niska do umjerena konzumacija alkohola čak može povisiti rizik pojavnosti nekih karcinoma, a osobito karcinoma dojke. Pretpostavlja se da alkohol povećava razinu cirkulirajućeg estrogena i sintezu slobodnih radikala za vrijeme metaboliziranja alkohola i da na taj način dovodi do oštećenja DNA (Coronado i sur. 2011). Postoji istraživanje koje je pokazalo da interakcije u metabolizmu alkohola povisuju rizik od razvoja karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena (McCarty i sur. 2012).

Ksantohumol u pivu je najbolje istražen antikarcinogen. On je zaslužan za inhibiciju prokarcinogeneze tako da detoksificira induktore karcinogeneze i tumorski faktor rasta u ranim stadijima (Gerhauser i sur. 2002). Uzimajući u obzir da je bioraspoloživost polifenola u pivu vrlo niska, rezultati različitih provedenih su sporni. Ipak polifenoli u pivu mogu dosegnuti niske, ali ipak značajne koncentracije u kolonu, djelujući kao lokalni antikarcinogen (Renaud i sur. 2004).

Neovisno o vrsti alkoholnog pića, više od 27 jedinica alkohola tjedno povećava rizik od karcinoma dojke u premenopauzalnih žena (Callaci i sur. 2004). Ipak nizak do umjeren unos alkohola nije bio povezan s povišenim smrtnošću nakon što je karcinom dojke već bio dijagnosticiran (Flatt i sur. 2010). Dodatno se otkrilo i da je vrlo važan stil pijenja kada istražujemo povezanost alkohola i karcinoma, što se odnosi na frekvenciju i količinu unosa alkohola (BessaoudiDaures 2008).



## 8. ZAKLJUČAK

Dostatni dokazi podupiru značajnu zaštitinu povezanost redovite umjerene konzumacije alkohola i kardiovaskularnog rizika, posebice crnog vina. Slična povezanost pronađena je i za pivo, ali za žestoka alkoholna pića je ta povezanost manja u usporedbi s vinom i pivom. Eksperimentalna i retrospektivna istraživanja navode kako crno vino ima najveći značaj u zaštiti kardiovaskularnog sustava te u zaštiti od aterosklerotske bolesti, hipertenzije, dijabetesa tipa 2, neuroloških i metaboličkih poremećaja.

Određeni polifenoli u vinu kao što su resveratrol, antocijanini, flavonoidi i katehini najviše doprinose blagotvornom učinku vina. Vjeruje se da bi njihovi metaboliti mogli imati i značajniju ulogu od samih polifenola. U pivu je to ksantohumol i njegovi metaboliti.

Iako alkohol može biti dvosjekli mač, umjerena konzumacija, posebice crnog vina, pokazala je svoju korist i protektivnu ulogu na kardiovaskularni sustav i nekim tipovima karcinoma. Americko kardiološko društvo preporučuje da teške konzumente i apstinente ne bi trebalo podupirati da konzumiraju vino u zdravstvene svrhe. Najvažniji je zdrav stil života i prehrana. Zaključno, potrebna su daljajklička istraživanja koja bi rasvijetlila točan mehanizam djelovanja alkohola i polifenola na kardiovaskularni sustav.

## **9. ZAHVALE**

Zahvalila bih se mentoru doc. dr.sc. Mislavu Vrsaloviću na pomoći i savjetima pruženim tijekom pisanjadiplomskog rada, kao i ostalim članovima komisije prof.dr sc. Jasenki Markeljević i doc.dr.sc. Diani Delić-Brkljačić.

Također se zahvaljujem na bezuvjetnoj potpori, ljubavi, strpljenju i razumijevanju svojim roditeljima Dubravku i Mirjani, braći Marku i Marijanu i zaručniku Ivanu Ivankoviću.

## 10. LITERATURA

1. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takda Y (2004) Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer. *Anticancer Res.* 24:2783-2840.
2. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM (2003) Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 107:443-447.
3. Allen NE, Beral V, Casabonne D, Kan SW, Reeves GK, Brown A, Green J (2009) Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J. Natl. Cancer Inst.* 101:296-305.
4. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ (2009) The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 136:799-805.
5. Badia E, Sacanella E, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Antunez E, Rotilio D, de Gaetano G, Urbano-Marquez A, Estruch R (2004) Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption. *Am. J. Nutr.* 80:225-230.
6. Bergovec M (2003) Stabilna angina pectoris - konzervativno ili intervencijsko liječenje. *Medicus* 12 (1): 43-49.
7. Bessaoud F, Daures JP (2008) Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk. *Ann. Epidemiol.* 18:467-475.
8. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA (2011) Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease outcomes. *BMJ* 342: d636
9. Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, Singer MV, Feick P (2009) The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 33:1513-1523.
10. Callaci JJ, Juknelis D, Patwardhan A, Sartori M, Frost N, Wezeman FH (2004) The effects of binge alcohol exposure on bone resorption and biochemical and structural properties are offset by concurrent bisphosphonate treatment. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 28:182-191.
11. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J (2011) Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex.* 53: 440-447.
12. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, de Gaetano G (2011) Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events. *Circulation* 105:2836-2844.
13. Štambuk (2008) Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B (Ur.), Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak, str. 573-600.

14. De Rijke YB, Demacker PN, Assen NA, Sloots LM, Katan MB, Stalenhoef AF (1996) Red wine consumption does not affect oxidizability of low density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 61:549-554.
15. Di castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G (2006) Alcohol dosing and total mortality in men and women. *Arch. Intern. Med* 166:2437-2445.
16. Di Castelnuovo A, Costanzo S, di Giuseppe R, de Gaetano G, iacoviello L (2009) Alcohol consumption and cardiovascular: Mechanisms of action and epidemiologic perspectives. *Future Cardiol.* 5:467-477.
17. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G (2002) Meta analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 105:2836-2844.
18. Estruch R, Lamuela-Raventos RM (2010) Alcohol, wine and cardiovascular disease, two sides of the same coin. *Intern. Emerg. Med* 5: 277-279.
19. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Urbano-Marquez A (1993) Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol.*, 28: 543-550.
20. Estruch R, Urpi-Sarda M, Chiva G, Romero ES, Covas MI, Salas-Salvado J, Wärnberg J, Lamuela Raventos RM (2011) Cerveza, Dieta Mediterranea y Enfermedad Cardiovascular. *Centro de Informacion Cerveza y Salud* pp. 1-81.
21. Flatt SW, Thomson CA, Gold EB, Natarajan L, Rock CL, Al-Delaimy WK, Patterson RE, Saquib N, Caan BJ, Pierce JP (2010) Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 19:681-688.
22. Gerhauser C (2005) Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur. J. Cancer* 41:1941-1954.
23. Gerhauser C, Alt A, Heiss E, Gamal Eldeen A, Klimo K, Knauff J, Neumann I, Scherf HR, Frank N, Bartsch H, Becker H (2002) Cancer chemopreventive activity of xanthohumol, a natural product derived from hop. *Mol. Cancer Ther* 1:956-969.
24. Gresele P, Cerletti C, Guglielmini G, Pignatelli P, de Gaetano G, Violi F (2011) Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function. *J. Nutr. Biochem.* 22, 201-211.
25. Han X, Zheng T, Foss FM, Ma S, Holford TR, Boyle P, Leaderer B, Zhao P, Dai M, Zhang Y (2010) Alcohol consumption and non-hodgkin lymphoma survival. *J. Cancer Surviv.* 4:101-109.
26. Janszky I, Ericson M, blom M, Georgiades A, Magnusson JO, Alinagizadeh H, Ahnve S (2005) Wine drinking is associated with increased heart rate variability in women with coronary heart disease. *Heart* 91:314-318.
27. Lindberg ML, Amsterdam EA (2008) Alcohol, wine and cardiovascular health. *Clin Cardiol.*, 31:347-351.

28. Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD (2005) Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 45:1916-1924.
29. McCarty CA, Reding DJ, Commins J, Williams C, Yeager M, Burmester JK, Schairer C, Ziegler RG (2012) Alcohol, genetics and risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 133:785-792.
30. Mihatov Š (2008) Akutni koronarni sindrom. U: Vrhovac B (Ur.), Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb:Naklada Ljevak, str. 582-599.
31. Miličić D (2003) Pristup bolesniku s akutnim koronarnim sindromom. *Medicus* 12 (1): 51–63.
32. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB (2006) Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med.* 166:2145-2150.
33. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ (2007) Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol.* 50:1009-1014.
34. Palmieri D, Pane B, Barisione C, Spinella G, Garibaldi S, Ghigliotti G, Brunelli C, Fulcheri E, Palombo D (2011) Resveratrol counteracts systemic and local inflammation involved in early abdominal aortic aneurysm development. *J. Surg. Res.* 171:e237-e246
35. Piazzon A, Forte M, Nardini M (2010) Characterization of phenolics content and antioxidant activity of different beer types. *J. Agric. Food Chem.* 58:10677-10683.
36. Reiner Ž (2008) Ateroskleroza. U: Vrhovac B (Ur.), Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb:Naklada Ljevak, str. 568-573.
37. Renaud S, de Lorgeril M (1992) Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339, 1523-1526.
38. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA (2011) Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes. *BMJ* 342:d671.
39. Ruf JC (2003) Overview of epidemiological studies on wine, health and mortality. *Drugs Exp. Clin. Res.* 29:173-179.
40. Ruidavets JB, Ducimetiere P, Evans A, Montaye M, Haas B, Bingham A, Yarnell J, Amouyel P, Arveiler D, Kee F, Bongard V, Ferrières J (2010) Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries. *BMJ* 341:c6077.
41. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LA, Stanfor JL (2005) Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int. J. Cancer* 113:133-140.
42. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF (2002) moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels. *Eur J Clin Nutr* 56, 1130-1136.
43. Tiljak H, Kolšek M (2013) Pijenje alkohola. U: Katić M, Švab I i sur. *Obiteljska medicina*. Zagreb:Naklada Alfa, str. 151-164.
44. van de Wiel A, de Lange DW (2008) Cardiovascular risk is more related to drinking pattern than to the type of alcoholic drinks. *Neth J Med.* 66:467-473.

45. van der Gaag MS, van Tol A, Scheek LM, James RW, Urgert R, Schaafsma G, Hendriks HF (1999) Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity. *Atherosclerosis* 147:405-410.
46. Vinson JA, Mandarano M, Hirst M, Trevithick JR, Bose P (2003) Phenol antioxidant quantity and quality in foods. *J. Agric. Food Chem* 51:5528-5533
47. Williamson G, Manach C (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 81:243S-255S.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Ime i prezime: Marija Miletić

Datum rođenja: 10.11.1989.

Mjesto rođenja: Zagreb

### **OBRAZOVANJE:**

2008. – 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004. – 2008. Opća gimnazija “Lucijan Vranjanin” u Zagrebu

1996. – 2004. Osnovna škola „Tituš Brezovački” u Zagrebu

### **SVEUČILIŠNE AKTIVNOSTI:**

2012. – 2014. Demonstratorica na Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta

### **STRANI JEZICI I SPORT:**

Aktivno napredno služenje engleskim i njemačkim jezikom.

2008. – 2011. članica seniorske reprezentacije Hrvatske u sinkroniziranom klizanju