

Kouření a kardiovaskulární onemocnění

Michael Aschermann, Aleš Linhart

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Aschermann M, Linhart A. **Kouření a kardiovaskulární onemocnění.** *Cor Vasa* 2010;52:500–505.

Kouření patří k uznávaným rizikovým faktorům aterosklerózy, jeho aktivní i pasivní formy se podílejí na iniciaci a progresi aterosklerózy i na rozvoji nestabilních forem – akutních koronárních syndromů. Jak vyplývá z českých Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku, je kouření v Evropě i v České republice příčinou každého pátého úmrtí, což u nás představuje každý rok přibližně 18 000 úmrtí. Vliv kouření na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je zprostředkovan řadou mechanismů. Uplatňují se genetická predispozice, změny vasomotorických funkcí endotelu, strukturální poškození endotelu, změny poddajnosti cévní stěny, změny spektra krevních lipidů, změny funkce krevních destiček a trombofilie, působení volných kyslíkových radikálů, snížení koncentrací antioxidantů, přítomnost zánětlivých změn a infekce v cévní stěně. V přehledu jsou uvedeny základní poznatky o vlivu kouření na rozvoj aterosklerózy a jejích komplikací, uvedených změn. Zmíněna je také závažnost kouření v populaci dětí s přihlédnutím k tomu, že z patnáctiletých dětí v České republice kouří 25 % dívek a 23 % chlapců (druhé a čtvrté místo na světě, data z roku 2009). Česká kardiologická společnost se proto této problematice v následujících letech bude věnovat systematicky a ve větším rozsahu, než tomu bylo dosud.

Klíčová slova: Kouření – Kardiovaskulární onemocnění – Patofyziologie

Aschermann M, Linhart A. **Smoking and cardiovascular disease.** *Cor Vasa* 2010;52:500–505.

Smoking is an established risk factor for the development of atherosclerosis; active as well as passive smoking are involved in the development and progression of atherosclerosis as well as its unstable forms, i.e., acute coronary syndrome. As is evident from the Czech Guidelines for Tobacco Addiction Treatment, smoking is the cause of one of five deaths throughout Europe and in the Czech Republic, resulting in an 18,000 deaths annually in the latter. The effect of smoking on the development of cardiovascular disease is mediated by a variety of mechanisms. These include genetic predisposition, altered endothelial vasomotor function, structural endothelial injury, changes in vessel wall compliance, changes in the lipid spectrum, changes in platelet function and thrombophilia, action of free oxygen radicals, decreased antioxidant levels, presence of inflammation and vessel wall infection. The review presents major concepts regarding the effect of smoking on the development of atherosclerosis and its complications as well as the above changes. A major concern is the prevalence of smoking among children, with 25% and 23% 15-year-old Czech girls and boys being smokers, respectively (with the country ranking second and fourth worldwide, respectively; data for 2009). Given the above facts, the Czech Society of Cardiology is determined to pay more systematic and closer attention to this issue than has been the case to date.

Key words: Smoking – Cardiovascular disease – Pathophysiology

Adresa: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC, II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2, Česká republika, e-mail: mascher@vfn.cz

Kouření patří k hlavním rizikovým faktorům rozvoje aterosklerózy a jejích komplikací. Předpokládá se, že ve 21. století zemře na onemocnění, která mají příčinný vztah ke kouření, jedna miliarda osob, z toho 35–40 % budou představovat kardiovaskulární onemocnění (KVO).¹ Samotný vztah mezi kouřením cigaret a aterosklerózou byl jednoduchými metodami prokázán již před mnoha lety – například korelací mezi počtem vykouřených balíčků cigaret a rozsahem změn na věnčitých tepnách patrných při koronární angiografii. Jiné práce použily k hodnocení korelace mezi přítomnou aterosklerózou aorty a kouřením cigaret například trans-efozageální echokardiografii nebo výpočet poměru tloušťky intimy a medie na karotidách. Později bylo prokázáno, že

klinickou manifestací a strukturální změny cévního systému předcházejí o výrazně dlouhé časové období změny funkční – postižení vasomotoriky stěny cévní, kromě samotného kouření se i v těchto projevech uplatňují další patofyziologické pochody provázející změny lipidového spektra a změny zánětlivé. Příímý vztah kouření k rozvoji KVO potvrdila řada studií – například Framinghamská studie² a British doctors study.³ Kromě komplexního vlivu kouření na rozvoj aterosklerózy má kouření také zásadní vliv na vznik akutní trombózy. Tento fakt je zatím dosti opomíjen, přestože se předpokládá, že se kouření významně podílí na vzniku akutního infarktu myokardu (AIM) až u 50 % mladých osob.⁴ U mladých kuřáků, kteří kouří více

než 20 cigaret denně, je riziko vzniku AIM 5,6krát vyšší než u stejně starých nekuřáků.⁵ Pro celou populaci, tedy bez závislosti na věku, pak platí, že riziko fatálního AIM je u kuřáků třikrát vyšší než u nekuřáků, riziko náhlé srdeční smrti je vyšší 2,3krát.⁶ Riziko vzniku postižení tepen dolních končetin je u kuřáků dokonce sedmkrát vyšší, symptomy se vyskytují přibližně o deset let dříve než u nekuřáků, nutnost amputace končetiny je dvakrát vyšší. Kouření také významně zvyšuje riziko vzniku aneurysmatu abdominální aorty, Iribarren a spol. prokázali, že při kouření 20 cigaret denně je riziko vzniku aneurysmatu abdominální aorty třikrát vyšší, při 40 cigaretách denně pětikrát vyšší, a při 60 cigaretách denně dokonce sedmkrát vyšší.⁷ Kouření také zvyšuje riziko ischemické i hemoragické cévní mozkové příhody, vyšší je riziko subarachnoidálního krvácení.⁸ Vztah mezi počtem vykouřených cigaret a rizikem vzniku KVO je jistý, není však lineární, platí pro populaci mužů i žen.⁵

Kouření ve vztahu ke kardiovaskulární morbiditě a mortalitě

Jak vyplývá z českých Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku,⁹ je kouření v Evropě i v České republice příčinou každého pátého úmrtí, což u nás představuje každý rok 18 000 úmrtí (50 denně, přibližně dvě za jednu hodinu). Z výsledků již zmíněné studie,³ která pokračovala ve sledování britských lékařů až 50 let, vyplynulo, že přibližně „polovinu pravidelných kuřáků usmrtil jejich návyk“.¹⁰ Poslední čísla ze zprávy EU z roku 2006 uvádějí, že úmrtí na KVO v souvislosti s kouřením tvoří 20 % u mužů a 3 % u žen pro celou Evropu a 16 %, resp. 5 % v EU. Pokud se obdobné údaje hodnotí u osob ve věku 35–69 let, jsou bohužel procenta zemřelých významně vyšší – 32 % u mužů a 6 % u žen v Evropě a 28 %, resp. 13 % v EU. Ve studii INTERHEART bylo prokázáno, že akutní koronární syndromy (AKS) jsou v přímém vztahu ke kouření přibližně u 30 % nemocných, kuřáci mají riziko vzniku AKS dvakrát vyšší než nekuřáci.¹¹

Kouření u dětí

Kouření představuje u dětí nejvýznamnější rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, statistická data z České republiky jsou přitom nesmírně nepříznivá. Ve studii Procházky a Stožického¹² byl výskyt aktivního kouření u 17letých chlapců i dívek 21 %, zcela čerstvá data publikovaná v denním tisku uvádějí v letošním roce kouření u 25 % patnáctiletých dívek – 2. místo na světě, z chlapců stejného věku kouří 23 %, což je 4. místo na světě. Přibližně třetina dětí je navíc vystavena již zmíněnému „pasivnímu kouření“ se všemi nepříznivými vlivy. Finská studie, která sledovala vliv pasivního kouření na elasticitu stěny tepen u dětí ve věku 11 let, prokázala, že expozice cigaretovému kouři vedla k významnému snížení elasticity stěny aorty a karotid.¹³ Autoři prokázali, že rozsah změn byl závislý na koncentraci kotininu v séru jinak zdravých sledovaných dětí. Je jisté pozoruhodné, že obdobné změny elasticity stěny aorty byly pozorovány u dětí s extrémní obezitou, diabetes mellitus

nebo s hypercholesterolemií. Z uvedeného je zřejmé, že v oblasti působení na generaci dětí, které aktivně kouří – a je jich téměř 25 % ve věku 15 let –, ale i v oblasti pasivního kouření zůstává mnoho práce. Bohužel k tomu, abychom byli úspěšní, v současnosti platná česká legislativa nepomáhá, v Evropské unii patříme k zemím, kde je kouření nejvíce tolerováno, a snaha o změny byla dosud marná.

Patofyziologie změn způsobených kouřením

Kouření působí komplexně spolu s ostatními rizikovými faktory. Mechanismy změn v cévním systému při kouření nejsou přesně známy, změny postihují cévy na mnoha úrovních (viz *tabulku 1*). Cigaretový kouř obsahuje více než 4 000 různých komponent, pouze menší část byla dosud studována izolovaně, na prvním místě oxid uhelnatý (CO), dále nikotin a volné kyslíkové radikály. Vliv kouření na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je zprostředkován řadou mechanismů. Uplatňují se genetická predispozice, změny vasomotorických funkcí endotelu, strukturální poškození endotelu, změny poddajnosti cévní stěny, změny spektra krevních lipidů, změny funkce krevních destiček a trombofilie, působení volných kyslíkových radikálů, snížení koncentrací antioxidantů, přítomnost zánětlivých změn a infekce v cévní stěně. V následujícím textu bude pozornost podrobněji věnována uvedeným mechanismům.

Genetická predispozice

Pro účast genetické predispozice na rozvoji aterosklerózy svědčí mimo jiné variabilita rozvoje aterosklerózy u kuřáků cigaret. Na jedné straně jsou kuřáci s manifestací aterosklerózy a jejích komplikací již v mladém věku, na druhé straně kuřáci, u kterých se ateroskleróza nerozvine ani při dlouholetém kouření. Obecně platí, že u některých kuřáků je významné snížení prahu pro iniciaci aterosklerotického procesu – u nich byl prokázán například polymorfismus CYP MSP a polymorfismy v intronu-4 genu pro endoteliální syntázu oxidu dusnatého (NOS), u takto postižených jedinců je tedy rozvoj aterosklerózy rychlejší.¹⁴ Současné je u nich častější výskyt difuzního postižení koronárních tepen a akutních koronárních syndromů. Je však nutné konstatovat, že výskyt genetických variant, které by determinovaly jasně rizikové osoby v populaci kuřáků cigaret, nebyl dosud jednoznačně prokázán.

Tabulka 1 Změny v cévním systému u kuřáků

- Narušení vasomotorických funkcí endotelu
- Strukturální poškození endotelu
- Snížení poddajnosti cévní stěny
- Ovlivnění spektra krevních lipidů
- Inzulínová rezistence
- Narušení funkce krevních destiček
- Trombofilie
- Zvýšení produkce volných kyslíkových radikálů
- Snížení koncentrací antioxidantů
- Přítomnost zánětlivých změn a infekce v cévní stěně

Změny vasomotorické funkce endotelu

V cévním systému dochází vlivem kouření k řadě změn, jejichž souhrn je uveden v *tabulce 1*. Vasomotorická dysfunkce endotelu patří ke změnám, které vznikají a manifestují se u počínajícího aterosklerotického procesu nejdříve.¹⁵ Buňky endotelu procházejí při působení látek z kouře cigaret postupně řadou změn. První z těchto změn je narušení fyziologické rovnováhy mezi vasodilatačními a vazokonstrikčními působky. Dochází k tomu především snížením produkce oxidu dusnatého (NO), volného radikálu primárně se podílejícího na vasodilataci endotelu. *In vitro* bylo prokázáno, že extrakt z cigaret nebo samotný nikotin snižují ve stěně cévní dostupnost NO.¹⁶ Na tomto procesu se podílí přímé ovlivnění exprese endoteliální NOS, enzymu nezbytného pro tvorbu NO v buňkách endotelu. V klinické studii byl nalezen přímý vztah mezi kouřením jednoho balíčku cigaret za týden a snížením produkce NO v endotelu, ke snížení tvorby NO u kuřáků dochází i v trombocytech, které tak mají zvýšenou pohotovost k aktivaci a k agregaci. Nověji popsaným mechanismem působení kouře z cigaret na vasomotorickou funkci endotelu je vliv na funkci proteinázou aktivovaných receptorů prvního typu (PAR-1). Aktivace PAR-1 za normálních okolností vede k arteriální vasodilataci a k uvolnění endogenních fibrinolytických faktorů, při kouření cigaret je tento účinek významně snížen.¹⁷

Změny poddajnosti stěny cévní

Kouření cigaret má také jednoznačný vliv na fyzikální vlastnosti stěny cévní – vede ke snížení její poddajnosti. Bylo prokázáno, že ke zvýšení tuhosti (tedy ke snížení poddajnosti) stěny tepen dochází již po 15 minutách pobytu v místnosti, kde bylo vykouřeno 15 cigaret.¹⁸ Dlouhodobá expozice kouři cigaret tedy ovlivňuje nepříznivě poddajnost stěny tepen, dochází k negativnímu ovlivnění poměru tloušťky vrstev intimy a medie na karotidách (intima-media thickness – IMT).¹⁹ Také průtokem ovlivňovaná vasodilatace (flow-mediated vasodilation) brachiální arterie je při kouření cigaret významně narušena. V letošním roce pak byly publikovány výsledky práce, které svědčí pro normalizaci průtokem ovlivněné vasodilatace při ročním přerušení kouření.²⁰ Průkaz reverzibility vasomotorické funkce při skončení kouření je tedy významným faktorem podporujícím hypotézu o snížení rizika vzniku KVO po skončení kuřáckého návyku.

Strukturální poškození endotelu

Kouření cigaret vede ve stěně tepen až k přímému poškození buněk endotelu – již při dvacetiminutové expozici kouři cigaret je možné v cirkulující krvi nalézt části odlupujících se endotelií. Experimentální práce pak potvrdily změny v endoteliích karotid u krys, vystavených působení cigaretového kouře – v cytoplazmě byla přítomna vakuolizace a změny mikrotubulů. Při hojení poškozeného endotelu má význam tzv. cytoskeleton endotelu, který je tvořen mimo jiné mikrovlákný aktinu. Cigaretový kouř vede k narušení struktury tohoto cytoskeletonu, což bylo prokázáno již po 24hodinové expozici nikotinu.²¹

Změny spektra krevních lipidů, inzulinová rezistence

Riziko vzniku a akcelerace aterosklerotického poškození tepen u kuřáků zvyšují změny metabolismu cholesterolu. Kouření cigaret má totiž přímý vliv na sérové lipidy – obecně je častěji přítomna vyšší koncentrace celkového cholesterolu, triglyceridů a LDL cholesterolu, naopak koncentrace HDL cholesterolu je u kuřáků snížena. Mechanismy uvedených změn nejsou zatím jednoznačně vysvětleny, mají pravděpodobně vazbu na současně přítomnou inzulinovou rezistenci. Její význam ve vztahu kouření a rozvoje aterosklerózy je v poslední době v popředí pozornosti a dosavadní poznatky svědčí pro to, že inzulinová rezistence je pro iniciaci aterosklerotického procesu u kuřáka jedním ze základních faktorů.

Kouření nepochybně ovlivňuje také jeden z důležitých pochodů metabolismu lipoproteinů, kterým je oxidační modifikace LDL cholesterolu. Tzv. modifikace LDL peroxidací vede k jejich snazšímu vychytávání makrofágy a k následné tvorbě pěnových buněk. U kuřáků jsou popsány významně zvýšené cirkulující produkty peroxidace lipidů a titr protilátek proti oxidovanému LDL cholesterolu.²² V zakouřeném prostředí současně dochází ke snížení aktivity enzymu paraoxonázy, který má protektivní vliv proti LDL oxidaci.

Změny funkce krevních destiček a trombofilie

Kouření cigaret je jednoznačně provázeno zvýšeným rizikem vzniku AKS. Naopak, po ukončení kouření dochází k významnému snížení tohoto rizika. Příznivý vliv – snížení výskytu akutního infarktu myokardu – byl prokázán až do pěti let po skončení kouření.²³ V patofyziologii AKS se vliv kouření uplatňuje na několika úrovních. Na prvním místě je zvýšení rizika ruptury povrchové vrstvy aterosklerotických plátů. Bylo prokázáno, že tyto mechanismy jsou různé u mužů a žen. U mužů kuřáků je typickým místem ruptury plátu tenká fibrózní čepička plátu, pod kterou je v plátu oblast bohatá na lipidy. U žen kuřáček je při AKS častěji zjištěna povrchová eroze plátu s nasedající trombózou. Na destabilizaci aterosklerotických plátů se u kuřáků podílí také zvýšená exprese enzymů metaloproteinázové matrix. Nikotin již v minimálních koncentracích zvyšuje expresi enzymu kolagenázy I, působením tohoto enzymu dochází k oslabení povrchové fibrózní vrstvy aterosklerotických plátů s vyšším rizikem jejich eroze a ruptury.²⁴ Uvedené změny jsou současně u kuřáků obou pohlaví provázeny významnou dysfunkcí trombocytů. Ty mají u kuřáků cigaret významně nižší práh pro jejich aktivaci a následnou spontánní agregaci. Při expozici trombocytů nekuřáků séru od kuřáků byl pozorován rychlý vznik hyperagregačního stavu těchto trombocytů.²⁵ Současně se změnami funkce trombocytů dochází u kuřáků cigaret k řadě změn v oblasti antitrombotických a protrombotických faktorů. Zjištěny jsou zvýšené koncentrace fibrinogenu, tkáňového faktoru (TF) se současným snížením koncentrace inhibitoru tkáňového faktoru-1 (TF pathway inhibitor-1). Například ke zvýšení koncentrace TF dochází již za dvě hodiny po vykouření dvou cigaret.

Kouření cigaret vede také ke zvýšení počtu erytrocytů, ke zvýšení hematokritu – to má za následek zvýšení viskozity krve, které se také může podílet na zvýšení rizika vzniku AKS. Přispívá k tomu také narušení procesů fibrinolýzy, u kuřáků cigaret bylo prokázáno snížení koncentrace substance P, která za normálních okolností stimuluje uvolňování tkáňového aktivátoru plasminogenu. Všechny uvedené faktory a narušené mechanismy procesů koagulace, agregace a fibrinolýzy zvyšují tedy u kuřáků cigaret riziko vzniku trombózy a AKS. Japonští autoři naopak ve své studii ukázali, že již po dvou týdnech bez kouření cigaret dochází ke snížení agregability destiček a ke snížení markerů oxidačního stresu.²⁶

Působení volných kyslíkových radikálů, snížení koncentrací antioxidantů

Oxidační hypotéza vzniku aterosklerózy předpokládá, že částice lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) uložené v intímě a vázané na proteoglykany jsou oxidačně modifikovány. Kromě toho jsou oxidovány také lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL) a intermediární lipoproteiny. Na oxidaci se podílejí volné kyslíkové radikály, které vznikají v enzymatických a neenzymatických reakcích v cévní stěně. Modifikované lipidy – například lysofosfatidylcholin – mají výrazně prozánětlivé vlastnosti. Jejich působením dochází na buňkách endotelu k expresi adhezních molekul, současně je stimulována produkce cytokinů. Předpokládá se, že tyto lipoproteinové částice mohou samy aktivovat zánětlivé procesy v buňkách endotelu.²⁷ Významnou roli má rovněž bílkovinná složka lipoproteinů – apolipoproteiny, které po modifikaci ve stěně cévní získávají antigenní vlastnosti. Vyvolávají proto imunitní reakci, další významnou složku zánětlivého procesu v aterogenezi.

Oxidační stres navozený volnými kyslíkovými radikály patří k základním pochodům, které spojují negativní vliv kouření cigaret a vznik aterosklerotických změn. Volné kyslíkové radikály jsou tvořeny v respiračním procesu v buňkách, za normálních okolností je jejich tvorba v rovnováze s antioxidačními ochrannými mechanismy. Volné kyslíkové radikály jsou u kuřáků zjištěny v nadměrném množství z více důvodů. Jsou totiž přímo přítomny v plynné části cigaretového kouře, dále se uvolňují z cirkulujících makrofágů a neutrofilů, dalším jejich zdrojem jsou pak pěnové buňky uložené v aterosklerotických lézích. Jejich negativní vliv je pak uplatňován na enzymatické úrovni – snižují například koncentraci endoteliální NOS a xanthin-oxidázy, dochází ke snížení dostupnosti NO s již dříve uvedenými negativními důsledky. Kromě vlivu na metabolismus NO (tedy na vznik endoteliální dysfunkce) se volné kyslíkové radikály uplatňují v peroxidaci lipidů, ve zvýšení reaktivity trombocytů, snížení endogenní fibrinolýzy a v navození prozánětlivého prostředí ve stěně tepen. Oxidační stres vede u kuřáků cigaret také k poškození funkce mitochondrií v myokardu – v experimentu bylo prokázáno, že působením kouře z cigaret dochází již po 30 minutách k poklesu hodnot enzymu cytochromové oxidázy až o 25 %. Tento enzym se uplatňuje v tvorbě energetického substrátu – adenosintrifosfátu (ATP) – v mitochondriích myokardu. U kuřáků cigaret dochází kromě zvýšené tvorby volných kyslíkových radikálů také ke snížení vlivu antioxidačních mechanismů. K látkám, které vykazují antioxidační působení, patří například kyselina askorbová, dále skupina karotenoidů (α - a β -karoteny, cryptoxanthin, lycopene) a foláty. Řada prací experimentálních i klinických prokázala u kuřáků významně nižší koncentrace uvedených antioxidantů.^{28,29} Naopak exogenní podávání antioxidačních látek může vést ke snížení oxidačního stresu, ke zvýšení dostupnosti NO a k zastavení negativních pochodů, vedoucích ke vzniku aterosklerotických lézí.³⁰

Uvedené dva mechanismy – tedy na jedné straně zvýšená tvorba volných kyslíkových radikálů a na druhé straně snížení jejich inhibice – tak vedou k narušení rovnováhy směrem k proaterogennímu a protrombotickému prostředí.

Přítomnost zánětlivých změn a infekce v cévní stěně

Zánětlivý proces, přítomný jak lokálně v aterosklerotickém plátu, tak systémově, má v iniciaci a progresi aterosklerózy hlavní úlohu.³¹ Kromě již zmíněného prozánětlivého vlivu volných kyslíkových radikálů a modifikovaných lipoproteinů má pro rozvoj aterosklerózy význam přítomná infekce ve stěně tepny. Již v sedmdesátých letech 20. století bylo prokázáno infekční agens přímo v aterosklerotických plátech, současně byly prokázány vyšší koncentrace protilátek proti těmto agens v cirkulující krvi. Jako první byly studovány herpes simplex viry (HSV), později cytomegalovirus (CMV). Některé experimentální práce sice prokazovaly vyšší titry protilátek jak proti HSV, tak proti CMV, později však nebyl předpokládáný vztah těchto infekčních agens, stejně jako *Helicobacter pylori*, k aterogenezi potvrzen. Největší pozornost v této problematice je však po řadu let věnována mikrobu *Chlamydia pneumoniae*.³² Od samotného počátku však jsou pochybnosti o příčinném vztahu mezi infekčním agens v plátu a aterosklerózou. Jako alternativa je možná současná přítomnost infekčního agens v plátu. Tuto teorii navíc podpořila zjištění vysoké prevalence vyšších koncentrací protilátek v populačních studiích, bez vztahu k manifestaci aterosklerotického procesu. V nedávné době byla stanovena zcela nová hypotéza možné účasti infekce v aterogenezi. Zatímco jedno infekční agens může zvýšit riziko vzniku aterosklerózy jen málo, přítomnost více patogenů současně by mohla toto riziko zvýšit vícenásobně.³³ Podíl infekce na aterogenezi je tedy podle současných poznatků velmi pravděpodobný, vztah ke kouření cigaret je v tomto směru prokazován pouze nepřímo. U kuřáků byly opakovaně prokazovány zvýšené hodnoty proteinů akutní fáze – například C-reaktivního proteinu, C3 složky komplementu, haptoglobinu, α -glykoproteinu a interleukinu-6.³⁴ Je také známo, že již za tři hodiny po pobytu v místnosti, kde se kouří, dochází ke zvýšení počtu leukocytů, především neutrofilů. Mechanismy působení kouření pro iniciaci a udržování zánětlivých pochodů ve stěně cévní jsou velmi komplexní a z větší části ještě nejsou objasněny.

Pasivní kouření a kardiovaskulární onemocnění

Již před řadou let bylo prokázáno významné riziko pasivního kouření – nejprve to bylo u karcinomu plic.³⁵ Vztah kouření a vzniku nádorů plic byl potvrzen relativně brzy, do doby rozšíření kouření cigaret byl totiž karcinom plic vzácným onemocněním. Výskyt tohoto onemocnění se až dramaticky zvýšil právě od doby masivního rozšíření kouření cigaret. U KVO byl v patofyziologii většinou uváděn v popředí vliv aktivního kouření cigaret, spolu s řadou dalších tradičních rizikových faktorů. První práce, které jednoznačně prokazovaly velký význam pasivního kouření pro rozvoj KVO, jsou z 90. let minulého století.^{36,37} V té době bylo publikováno deset epidemiologických studií, které vyhodnocovaly vztah mezi expozicí nekuřáků tabákovému kouři v rodinách kuřáků a rizikem úmrtí na srdeční choroby, dalších pět studií pak prokázalo vztah mezi pasivním kouřením a výskytem nefatálních infarktů myokardu.³⁸

Krátkodobá pasivní expozice kouři z cigaret vede ke zvýšení nároků myokardu na kyslík při současně snížené dodávce kyslíku do myokardu. Zvýšené požadavky myokardu na kyslík při expozici kouři z cigaret vznikají především ze zrychlení klidové srdeční frekvence a při zvýšení systolického i diastolického krevního tlaku. Snížení dodávky je pak výsledkem snížení vazebné kapacity hemoglobinu působením oxidu uhelnatého (krátkodobá expozice cigaretovému kouři zvyšuje karboxyhemoglobin o 1 %), podílí se také vazokonstrikce věnčitých tepen. McMurray a spol. hodnotili vliv expozice cigaretovému kouři na výkon při zátěžovém testu u mladých žen.³⁹ Prokázali, že ve skupině, která cvičila v zakouřeném prostředí, je srdeční frekvence rychlejší již v klidu, při zátěži našli větší zrychlení srdeční akce, snížilo se vychytávání kyslíku v myokardu a zkrátila se významně také doba cvičení (v průměru o více než dvě minuty). Významně se také zvýšila koncentrace laktátu v žilní krvi, což potvrzovalo větší závislost na anaerobním metabolismu myokardu. V souhrnu pak autoři konstatovali, že pasivní expozice cigaretovému kouři již v časně fázi expozice vede ke snížení aerobní kapacity myokardu, které je provázeno současně probíhající sníženou schopností myokardu tuto sníženou kapacitu nahrazovat. Gvozdičková a spol. později v experimentu prokázali, že při pasivní expozici cigaretovému kouři dochází ke změnám na úrovni metabolismu v mitochondriích buněk myokardu.⁴⁰ Při dlouhodobé expozici kouři z cigaret tak postupně vznikají změny na úrovni ultrastruktury myokardu, především v oblasti mitochondrií. Kromě přímého působení na věnčité tepny má však pasivní kouření vliv na řadu dalších fyziologických a patofyziologických pochodů, které jsou uvedeny v další části tohoto sdělení.

V roce 2005 byla publikována práce zaměřená na vliv pasivního kouření na kardiovaskulární systém, která byla následně zařazena mezi deset nejdůležitějších publikací v lékařských časopisech toho roku.⁴¹ V této práci autoři uvádějí, že pasivní kouření zvyšuje riziko vzniku onemocnění srdce přibližně o 30 %, tento údaj je podložen výsledky

29 studií, které se problematikou zabývaly od roku 1980. Z hlediska negativních účinků na kardiovaskulární systém je nepochybné, že kromě uvedeného vlivu na věnčité tepny se pasivní kouření uplatňuje v následujících oblastech: dochází k aktivaci krevních destiček, je negativně ovlivněna vasodilatační funkce endotelu, po 20 minut trvající expozici cigaretovému kouři bylo prokázáno i přímé poškození buněk endotelu se zvýšenou permeabilitou cévní stěny, spolu s tím dochází ke snížení poddajnosti cév.⁴² Jiné práce pak potvrdily neúplné obnovení funkce endotelu po skončení uvedené expozice, vysvětlení toho, proč není obnova funkce úplná, našli autoři v tom, že expozice kouři cigaret narušuje i standardní reparační mechanismy v buňkách endotelu.⁴³ Mezi významné negativní vlivy pasivního kouření dále patří ovlivnění koncentrací HDL cholesterolu, které jsou při srovnání s nepostíženou populací nižší. Také v oblasti iniciace a udržování zánětlivých změn, které se na procesu aterosklerózy jistě podílejí, má pasivní kouření významné postavení. U dětí z rodin kuřáků byly prokázány zvýšené hodnoty proteinů akutní fáze, například haptoglobinu, C3 složky komplementu. Již po třech hodinách expozice kouři z cigaret dochází ke zvýšení neutrofilů, C-reaktivního proteinu a homocysteinu.⁴⁴

Jeden z významných vlivů pasivního kouření představuje destabilizace aterosklerotických plátů. Nikotin v koncentracích nacházených u pasivních kuřáků zvyšuje koncentrace enzymů metaloproteinázové matrix, které přispívají k oslabení povrchu plátů.⁴⁵ Z dalších vlivů pasivního kouření jen v souhrnu uvádíme snížení koncentrací antioxidantů, snížení variability srdeční frekvence (se zvýšením rizika vzniku fibrilace komor), zvýšení inzulinové rezistence a již výše uvedené poškození mitochondrií, nově potvrzené i na úrovni poškození DNA buněk myokardu.³⁹

Závěry

Kouření cigaret – aktivní i pasivní – se podílí na iniciaci a progresi aterosklerózy a jejích nestabilních forem řadou různých mechanismů na mnoha úrovních tohoto komplexního onemocnění. Vliv různých složek cigaretového kouře i pevných součástí vznikajících při kouření se v cévním systému uplatňuje od počátečních stadií aterosklerózy až po její nejzávažnější akutní komplikace. Z uvedeného přehledu je patrné, že samotné kouření zaujímá mezi rizikovými faktory aterosklerózy z hlediska závažnosti zcela jistě první místo. Vzhledem k tomu, že v populaci patnáctiletých dětí v České republice kouří 25 % dívek a 23 % chlapců (druhé a čtvrté místo na světě, data z roku 2009), je v této problematice na prvním místě především snaha o ovlivnění tohoto nesmírně nepříznivého stavu.

Závěrem je tedy možné konstatovat, že významný negativní vliv aktivního i pasivního kouření na rozvoj aterosklerózy a následně na manifestaci všech forem ischemické choroby srdeční je nepochybný. V souvislosti s uvedenými velmi nepříznivými statistickými údaji vyplývajícími z trendů kouření v zemích EU a v Evropě obecně je tedy namísto konstatovat, že je nezbytné pokračovat ve všech

aktivitách, které povedou k ovlivnění těchto nepříznivých trendů. Kromě preventivních programů pro všechny věkové kategorie sem patří i podpora a léčba kuřáků, kteří chtějí přestat kouřit. V České republice tento projekt realizuje Česká koalice proti tabáku s centry léčby závislosti na tabáku, ČKS se chce na těchto aktivitách v dalších letech aktivněji podílet.

Literatura

- Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control* 2004;13:388–395.
- Hammond EC, Garfinkel L. Coronary artery disease, stroke, and aortic aneurysm. *Arch Environ Health* 1969;19:167–182.
- Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
- Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progr Cardiovasc Dis* 2003;46:91–111.
- Burns DM. Epidemiology of smoking induced cardiovascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 2003;46:11–29.
- Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995;91:1749–1756.
- Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, et al. Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser multiphasic health checkup cohort study. *Ann Epidemiol* 2007;17:669–678.
- Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-age women. *N Engl J Med* 1988;318:937–941.
- Králiková E, Býma S, Cífková R, et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2005;144:327–333.
- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Brit Med J* 2004;328:1519–1527.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
- Procházka B, Stožický F. Výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u dětí. *Cor Vasa* 2009;51:397–403.
- Kallio K, Jokinen E, Härmäläinen M, et al. Decreased aortic elasticity in healthy 11-year-old children exposed to tobacco smoke. *Pediatrics* 2009;123:e267–e273.
- Wang XL, Greco M, Sim AS, et al. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002;162:391–397.
- Malík J, Melenovský V, Wichterle D. Funkce a dysfunkce endotelu. *Čas Lék Čes* 2000;139:197–202.
- Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar vasodilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:H2337–H2342.
- Lang NN, Gudmundsdóttir IJ, Boon NA, et al. Marked impairment of protease-activated receptor type 1-mediated vasodilation and fibrinolysis in cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:33–39.
- Mahmud A, Feely J. Effects of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183–187.
- Howard G, Burke GL, Szklo M, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid artery wall thickness: the Atherosclerosis Risk in Community Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1277–1282.
- Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and cessation on endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1988–1995.
- Cucina A, Sapienza P, Corvino V, et al. Nicotine induces platelet derived growth factor release and cytoskeletal alteration in aortic smooth muscle cells. *Surgery* 2000;127:72–78.
- Urbich C, Dernbach E, Aicher A, et al. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increased production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002;106:981–986.
- Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–1514.
- Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque. Pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:125–138.
- Blache D. Involvement of hydrogen and peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol* 1995;268:H679–H685.
- Morita H, Ikeda H, Haramaki N, et al. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:589–594.
- Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79:195–200.
- Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress in atherosclerosis. *Progr Cardiovasc Dis* 2003;46:79–90.
- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A–11A.
- Jacob RA. Passive smoking induces oxidant damage preventable by vitamin C. *Nutr Rev* 2000;58:239–241.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
- Chesebro BB, Blessing E, Kuo C-C, et al. Nitric oxide synthase plays a role in Chlamydia pneumoniae-induced atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2003;60:170–174.
- Ludewig B, Zinkernagel RM, Hengartner H. Arterial inflammation and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:154–159.
- Shima M, Adachi M. Effects of environmental tobacco smoke on serum levels of acute phase proteins in schoolchildren. *Prev Med* 1996;25:617–624.
- Hirayama T. Nonsmoking wives of heavy smokers have higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Br Med J* 1981;282:183–185.
- Wells A. An estimate of adult mortality in the United States from passive smoking. *Environ Int* 1988;14: 249–265.
- Helsing K, Sandler D, Comstock G, Chee E. Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988;127:915–922.
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease. *Circulation* 1991;83:1–12.
- McMurray R, Hicks L, Thompson D. The effects of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 1985;54:196–200.
- Gvozdičková A, Kucharská J, Sáry L, et al. Smoke cardiomyopathy: disturbance of oxidative process in myocardial mitochondria. *Cardiovasc Res* 1984;18:229–232.
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoking. *Circulation* 2005;111:2684–2698.
- Mullick AE, McDonald JM, Melkonian G, et al. Reactive carbonyls from tobacco smoke increase arterial endothelial layer injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H591–H597.
- Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, et al. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999;130:578–581.
- Shima M, Adachi M. Effect of environmental tobacco smoke on serum levels of acute phase proteins in schoolchildren. *Prev Med* 1996;25:617–625.
- Carty CS, Soloway PD, Kayastha S, et al. Nicotine and cotinine stimulation secretion of basic fibroblast growth factor and affect expression of matrix metalloproteinases in cultured human smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 1996;24:927–934.

Došlo do redakce 30. 8. 2010

Přijato 30. 8. 2010