

Andrzej SZYSZKA
Jolanta FAŁDYGA
Lilianna RELIGA

Palenie papierosów a choroby układu krążenia

Cigarette smoking and cardiovascular disease

II Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego Poznań
Kierownik Kliniki:
Prof. nadzw. dr hab. med. *Andrzej Szyszka*

Dodatkowe słowa kluczowe:

palenie papierosów
choroby układu krążenia

Additional key words:

cigarette smoking
cardiovascular disease

Kliniczne i doświadczalne badania wskazują, że zarówno czynne jak i bierne palenie papierosów zaburza czynność rozkurczową naczyń, stymuluje rozwój miażdżycy oraz zwiększa ryzyko zakrzepicy w układzie krążenia. Mechanizm uszkadzającego działania palenia papierosów nie jest do końca znany, ale wydaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za zmiany w układzie krążenia jest stres oksydacyjny. Wolne rodniki mogą pochodzić bezpośrednio z dymu papierosowego i pośrednio ze źródeł endogennych. Prozakrzepowe i antyfibrynolityczne działanie dymu papierosowego sprzyja występowaniu zakrzepicy wewnątrznaczyniowej jako przyczyny ostrych zespołów wieńcowych. Wyniki obserwacji epidemiologicznych oraz badań klinicznych i doświadczalnych sugerują nieliniowy charakter wpływu palenia papierosów na rozwój zmian w układzie krążenia.

Wstęp

Palenie papierosów jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych a zerwanie z tym nałogiem może przynieść efekt porównywalny z wynikami farmakologicznej prewencji pierwotnej i wtórnej tych zdarzeń. Dotyczy to zarówno czynnych jak i biernych palaczy. Warto również dodać, że nie wykazano istotnej zależności pomiędzy liczbą wypalonych papierosów a nasileniem zmian sercowo-naczyniowych [24]. Pomimo jednoznacznej wymowy wyników obserwacji epidemiologicznych nadal istnieje wiele pytań dotyczących mechanizmów negatywnego wpływu palenia papierosów na układ krążenia.

Czynniki odpowiedzialne za związane z paleniem papierosów zmiany w układzie krążenia

Z ponad 4000 składników dymu papierosowego tylko kilka zostało ocenionych osobno. Jednym z tych składników jest tlenek węgla. O ile wcześniejsze badania sugerowały możliwość wpływu tlenku węgla na rozwój zmian naczyniowych, o tyle w późniejszych badaniach nie wykazano bezpośredniego związku pomiędzy tlenkiem węgla a miażdżycą lub zakrzepicą [37]. Natomiast w badaniach doświadczalnych wykazano, że wielopierścieniowe wodorowęglany aromatyczne dymu papierosowego mogą przyspieszać rozwój zmian miażdżycowych [22].

Clinical and experimental studies indicate that either active or passive cigarette smoke exposure promotes vasomotor dysfunction, atherogenesis, and thrombosis in multiple vascular beds. Although the precise mechanisms responsible remain undetermined, free radical-mediated oxidative stress appears to play a central role in cigarette smoking mediated athero-thrombotic diseases. These free radicals could potentially arise directly from cigarette smoke and indirectly from endogenous sources as well. Furthermore, potentiated by multiple prothrombotic and antifibrinolytic effects, intravascular thrombosis is the predominant cause of acute cardiovascular events. Epidemiologic, clinical, and experimental data also suggest that the pathophysiologic effects of cigarette smoke exposure on cardiovascular function may be nonlinear.

Najwięcej badań poświęcono nikotynie. Chociaż odpowiada ona za związane z paleniem zmiany hemodynamiczne (wzrost rzutu minutowego, podwyższenie ciśnienia tętniczego, przyspieszenie tętna) to jej bezpośredni wpływ na rozwój zmian miażdżycowych i zaburzenia krzepnięcia krwi nie został wykazany [3,33]. Należy jednak pamiętać, że związane z nikotyną uzależnienie może pośrednio przyczyniać się do rozwoju tych zmian.

Obecnie uważa się, że związane z paleniem papierosów zmiany sercowo-naczyniowe powstają w następstwie stresu oksydacyjnego wywołanego przez wolne rodniki [19]. Faza stała dymu papierosowego zawiera >1017 wolnych rodników na gram a faza gazowa >1015 wolnych rodników na jedno zaciągnięcie się [25]. Dodatkowym źródłem wolnych rodników są aktywowane przez palenie makrofagi i granulocyty obojętnochłonne oraz syntaza tlenku azotu oraz oksydaza ksantyny. Reakcja wolnych rodników z tlenkiem azotu nie tylko hamuje jego aktywność, ale dodatkowo generuje nadtlenoazotyn, który dalej nasila stres oksydacyjny [15].

Palenie papierosów a miażdżycy

Zaburzenia czynności skurczowej i rozkurczowej naczyń, zmiany zapalne i modyfikacja lipidów poprzedzają wystąpienie strukturalnych zmian miażdżycowych. Istnieją dowody wskazujące na to, że palenie papierosów wpływa na rozwój tych wczes-

Adres do korespondencji:
Prof. nadzw. dr hab. med. Andrzej Szyszka
60-834 Poznań, ul. Mickiewicza 2
Tel.: (+61) 848 10 22
Fax: (+61) 848 10 22
e-mail: andrzejszyszka@wp.pl

nych objawów miażdżycy.

Szereg badań doświadczalnych i klinicznych wykazało, że zarówno czynne jak i bierne palenie papierosów wiąże się z istotnym zaburzeniem czynności rozkurczowej naczyń [1,7]. U ludzi ekspozycja na dym papierosowy upośledza zależną od śródbłonka wazodilatację naczyń wieńcowych, tętnic kończyn górnych oraz naczyń mikrokrążenia [1,7,8]. W modelach *in vitro* z użyciem komórek śródbłonka żył pępkowych i tętnic wieńcowych stwierdzono istotne upośledzenie syntezy tlenu azotu w tych komórkach [1]. Tlenek azotu, oprócz tego, że odpowiada za czynność rozkurczową śródbłonka, dodatkowo reguluje procesy zapalne, adhezję leukocytów, czynność płytek krwi oraz krzepnięcie krwi [18].

Zmiany zapalne są zasadniczą składową procesów inicjujących i podtrzymujących rozwój miażdżycy. Palenie papierosów zwiększa średnio o 25% liczbę leukocytów we krwi [31]. Palenie papierosów wiąże się ze wzrostem poziomu szeregu markerów zapalenia takich jak: białko-C reaktywne (CRP), interleukina-6, czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa) [35,4,17,34]. Gromadzenie się leukocytów na powierzchni śródbłonka jest wczesnym objawem miażdżycy. Palenie papierosów istotnie nasila ten proces przez wzrost poziomu molekuł adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1, selektyna-E) [4,16]. Wyciąg z dymu papierosów zwiększał w modelu doświadczalnym o 70-90% adhezję ludzkich leukocytów do komórek śródbłonka żył pępkowych oraz podwyższał aż o 200% migrację monocytów przez warstwę komórek śródbłonka żył pępkowych [14,30].

Palacze mają istotnie wyższy poziom całkowitego cholesterolu, jego frakcji LDL i trójglicerydów, natomiast niższy poziom frakcji HDL niż osoby niepalące [9]. Mechanizm odpowiedzialny za te zmiany nie jest dokładnie poznany. Nieprawidłowy poziom trójglicerydów i frakcji HDL jest wiązany z opornością na insulinę [26]. Palenie papierosów istotnie zwiększa oksydację LDL [12]. Zmodyfikowane LDL są aktywnie wychwytywane przez makrofagi w celu utworzenia komórek piankowatych [36]. Komórki śródbłonka izolowane z żył pępkowych palaczy istotnie zwiększały oksydację LDL w porównaniu do komórek osób niepalących. Dodatkowo, wyciąg z dymu papierosowego zmniejsza aktywność paraoksonazy, enzymu chroniącego LDL przed oksydacją [21].

Palenie tytoniu a zaburzenia krzepnięcia krwi

Zaprzestanie palenia tytoniu istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrego zespółu wieńcowego [27]. Badania sekcyjne związane z nagłym zgonem wieńcowym wskazują, że palenie papierosów zwiększa ryzyko pęknięcia blaszki miażdżycowej i wystąpienia ostrej zakrzepicy na bogatej w lipidy zmianie miażdżycowej u mężczyzn [5]. U palących kobiet dominującym mechanizmem nagłego zgonu wieńcowego jest erozja blaszki miażdżycowej z następową zakrzepicą [6]. Palenie papierosów zwiększa oporność naczyń wieńcowych zmniejszając istotnie przepływ krwi, nasila również ten-

dencje do spazmu tych tętnic [10,32]. Prozakrzepowe działanie dymu papierosowego jest wynikiem zmian funkcji płytek krwi i zachwiania równowagi w układzie krzepnięcia krwi.

Płytki krwi uzyskane od palaczy papierosów mają zwiększoną skłonność do agregacji i zmniejszoną reaktywność na tlenek azotu [11,13,29]. Poziom fibrynogenu wzrasta u palaczy wprost proporcjonalnie do liczby wypalonych papierosów. Dwie godziny po wypaleniu dwóch papierosów wzrasta w osoczu poziom czynnika tkankowego [28]. Komórki śródbłonka żył pępkowych po kontakcie z osoczem palaczy papierosów wykazują istotnie zmniejszone uwalnianie tkankowego aktywatora plasminogenu (t-PA) [2]. W próbkach pobranych z tętnicy ramiennej i wieńcowej wykazano mniejszą aktywność t-PA po stymulacji farmakologicznej [20,23]. Dodatkowo, zwiększona liczba krwinek czerwonych, wyższy hematokryt i większa lepkość krwi sprzyjają procesom zakrzepowym u palaczy.

Piśmiennictwo

1. Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.J. et al.: Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001, 104, 1905.
2. Barua R.S., Ambrose J.A., Saha D.C. et al.: Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: An *in vitro* demonstration. *Circulation* 2002, 106, 905.
3. Benowitz N.L.: The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev. Med.* 1997, 26, 412.
4. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J.E. et al.: Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am. J. Cardiol.* 2002, 89, 1117.
5. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al.: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 1276.
6. Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al.: Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998, 97, 2110.
7. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. et al.: Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 150.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al.: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. *Circulation* 1993, 88, 2149.
9. Craig W.Y., Palomaki G.E., Haddow J.E.: Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: An analysis of published data. *BMJ* 1989, 298, 784.
10. Czernin J., Sun K., Brunken R. et al.: Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995, 91, 2891.
11. Fusegawa Y., Goto S., Handa S. et al.: Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb. Res.* 1999, 93, 271.
12. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. et al.: Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996, 9, 1346.
13. Ichiki K., Ikeda H., Haramaki N., Ueno T. et al.: Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996, 94, 109.
14. Kalra V.K., Ying Y., Deemer K. et al.: Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J. Cell. Physiol.* 1994, 160, 154.
15. Kojda G., Harrison D.: Interactions between NO and reactive oxygen species: Pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1999, 43, 562.
16. Mazzone A., Cusa C., Mazzucchelli I. et al.: Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001, 39, 822.
17. Mendall M.A., Patel P., Asante M. et al.: Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997, 78, 273.
18. Napoli C., Ignarro L.J.: Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001, 5, 88.
19. Nedeljkovic Z.S., Gokce N., Loscalzo J.: Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad. Med. J.* 2003, 79, 195.
20. Newby D.E., Wright R.A., Labinjoh C. et al.: Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999, 99, 1411.
21. Nishio E., Watanabe Y.: Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 236, 289.
22. Penn A., Snyder C.: Arteriosclerotic plaque development is promoted by polynuclear aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* 1988, 9, 2185.
23. Pretorius M., Rosenbaum D.A., Lefebvre J. et al.: Smoking impairs bradykinin-stimulated t-PA release. *Hypertension* 2002, 39, 767.
24. Price J.F., Mowbray P.I., Lee A.J. et al.: Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh artery study. *Eur. Heart J.* 1999, 20, 344.
25. Pryor W.A., Stone K.: Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993, 686, 12.
26. Reaven G., Tsao P.S.: Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: The key player between cigarette smoking and cardio-vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 1044.
27. Rosenberg L., Kaufman D.W., Helmrich S.P. et al.: The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N. Engl. J. Med.* 1985, 313, 1511.
28. Sambola A., Osende J., Hathcock J. et al.: Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003, 107, 973.
29. Sawada M., Kishi Y., Numano F. et al.: Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002, 40, 571.
30. Shen Y., Rattan V., Sultana C. et al.: Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am. J. Physiol.* 1996, 270, H1624.
31. Smith C.J., Fischer T.H.: Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001, 158, 257.
32. Sugishima M., Takatsu F.: Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993, 87, 76.
33. Sun Y.P., Zhu B.Q., Browne A.E. et al.: Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001, 104, 810.
34. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C. et al.: Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. *Clin. Sci.* 1995, 88, 485.
35. Tracy R.P., Psaty B.M., Macy E. et al.: Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 7, 2167.
36. Yokode M., Kita T., Arai H. et al.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 2344.
37. Zevin S., Saunders S., Gourlay S.G. et al.: Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 1633.