

Mitja Letonja¹

Alkohol in obolenja srca

Alcohol and Heart Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: alkohol pitje, alkoholizem, kardiomiopatija alkoholna

Majhne količine zaužitega alkohola zmanjšajo tveganje za nastanek koronarne bolezni in zmanjšujejo tudi umrljivost zaradi drugih bolezni, medtem ko so večje količine povezane s pogostejšim pojavljanjem koronarne bolezni in z večjo umrljivostjo. Zloraba alkohola ob koncu tedna ali ob praznikih vodi do t. i. poprazničnega sindroma, ki ga označujejo motnje srčnega ritma, predvsem atrijska fibrilacija, in motnje prevajanja. Dolgoletna zloraba alkohola pa je vodilni vzrok za nastanek neishemične dilatativne kardiomiopatije. Alkoholna kardiomiopatija je specifična bolezen srčne mišice znanega vzroka, ki zaradi dolgeletne zlorabe alkohola napreduje od asimptomatskega do simptomatskega stanja z znaki in simptomi popuščanja srca. Označujejo jo povečanje srčne mase in dilatacija prekatov. Stopnja srčne disfunkcije je odvisna od stopnje kardiomiopatije: pri asimptomatski alkoholni kardiomiopatiji opazamo diastolno disfunkcijo, pri simptomatski kardiomiopatiji pa se ji pridruži sistolna disfunkcija. Za izboljšanje funkcije srca in preživetje teh bolnikov sta ključnega pomena prenehanje uživanja alkohola in farmakološko zdravljenje popuščanja srca.

ABSTRACT

KEY WORDS: alcohol drinking, alcoholism, cardiomyopathy alcoholic

Small amounts of alcohol consumption are associated with a decrease in the incidence of coronary artery disease and total mortality, whereas with higher alcohol consumption an increase in total and cardiovascular mortality is observed. Heavy drinking on weekends and during holidays leads to arrhythmias, particularly atrial fibrillation and conduction defects, which has been termed the »holiday heart syndrome«. Long-term alcohol consumption is the leading cause of nonischemic, dilated cardiomyopathy. Alcoholic cardiomyopathy is a specific heart muscle disease with a known cause, which progresses because of continuous drinking, from the asymptomatic to the symptomatic stage with signs and symptoms of heart failure. Alcoholic cardiomyopathy is characterised by increased myocardial mass and dilatation of the ventricles. Changes in ventricular function depend on the stage, in that asymptomatic alcoholic cardiomyopathy is associated with diastolic dysfunction, whereas systolic dysfunction is a common finding in symptomatic patients. Alcohol abstinence, along with the use of specific heart failure pharmacotherapies, is critical in improving ventricular function and outcomes in these patients.

¹ Doc. dr. Mitja Letonja, dr. med., Interni oddelek, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva 23–25, 2250 Ptuj.

UVOD

V drugi polovici 18. stoletja so opisovali, da lahko z vinom ali opijem lajšajo težave zaradi angine pektoris (1). V dvajsetem stoletju so prvič opazili povečanje ateroskleroze ob večjem vnosu alkohola, kar so kasneje potrdile številne retrospektivne in tudi prospektivne študije (2–4). Prvi je izraz alkoholna kardiomiopatija (AKMP) v letu 1902 opisal Mackenzie. Že pred tem je Walshe leta 1873 opisal dva bolnika, pri katerih je le s prenehanjem pitja alkohola izzvenelo akutno srčno popuščanje. Zatem je Bollinger leta 1884 opisal »münchensko srce pivcev piva«, tj. hipertrofijo prekata pri pivcih piva (5). Poleg vpliva na koronarno bolezen (KB) in na nastanek AKMP ter z njo povezanim popuščanjem srca so raziskave poročale o vplivu alkohola tudi na številne ostale kardiovaskularne bolezni, npr. na arterijsko hipertenzijo, nenadno smrt, možgansko kap, demenco in Raynaudov sindrom. Pivci alkohola oziroma alkoholiki se v mnogih pogledih razlikujejo od ostale populacije, tako da je težko posplošiti ugotovitve med vnosom alkohola in njegovim vplivom na populacijo. Ne glede na to so s proučevanjem splošne populacije, lokalnih skupnosti, prostovoljcev, preiskovancev, zajetih v klinične študije in v posamezne etične skupine ali različne poklicne skupine, dobili vpogled v to problematiko.

EPIDEMIOLOŠKE RAZISKAVE

Opazili so različne povezave med povečanim vnosom alkohola in KB: linearno, v obliki črke J, črke U, ali pa povezave sploh niso opazili. Linearno povezavo so odkrili med petletno raziskavo na Finskem, kjer so imeli moški, ki niso uživali alkohola, najnižjo umrljivost zaradi KB, povečanje vnosa alkohola pa je bilo povezano z naraščajočo umrljivostjo zaradi KB (4). Nasprotno je pokazala raziskava zmanjšanje številnih dejavnikov tveganja (ang. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*) pri bolnikih z velikim tveganjem. Ugotovili so, da je povečanje vnosa alkohola povezano z manjšo umrljivostjo zaradi KB (6). Povezavo med uživanjem alkohola in KB v obliki črke U sta dokazali prospektivna raziskava ameriškega združenja za boj proti raku (ang. *American Cancer Society Prospective Study*) (7) in raziskava lipidnih kli-

nik (ang. *Lipid Research Clinics Follow-up Study*) (8). V tem primeru so ob majhnem vnosu alkohola ugotovili pomembno začetno znižanje umrljivosti zaradi KB, ki pa se prevesi v strm porast pri večjem vnosu alkohola. Največ raziskav pa je pokazalo na odnos med vnosom alkohola in KB v obliki črke J, torej znižanje umrljivosti KB glede na vzdržnost od alkohola v povprečju za 30–35 % ob zaužitju ene enote alkohola na dan pri ženskah in ene ali dveh enot alkohola pri moških. Pri večji količini zaužitega alkohola pa so opazili porast umrljivosti (9–11).

Z raziskavo, v katero so bili vključeni finski moški, so dokazali povezavo med nastankom nenadne smrti in večjim vnosom alkohola (4). Pri zmernem vnosu alkohola številne študije tega niso potrdile (12, 13). Tudi izsledki angleške pokrajinske raziskave srčne umrljivosti (ang. *British Regional Heart Study*) kažejo na večjo pogostnost nenadne smrti (14) pri 11 % preiskovancev, ki so popili več kot šest enot alkohola na dan.

Osebe, ki zaužijejo več kot dve enoti alkoholne pijače na dan, imajo od 1,5- do 2-krat povečano verjetnost za nastanek arterijske hipertenzije. Učinek alkohola na hipertenzijo pa se stopnjuje s povečanjem doze (15).

Tretjina alkoholikov, tako moških kot žensk, razvije AKMP, ki je glavni vzrok neishemične dilatativne kardiomiopatije v zahodnem svetu. AKMP je vzrok za najmanj tretjino primerov dilatativne kardiomiopatije (16).

V nedavno objavljeni metaanalizi vpliva alkohola na umrljivost pri moških in ženskah (ang. *Alcohol dosing and total mortality in men and women*), v katero je bilo vključenih 34 študij z več kot milijon preiskovanci, so Di Castelnuovo in sodelavci potrdili J-obliko krivulje odnosa med vnosom alkohola in vsemi vzroki smrti. Najnižja umrljivost, ki je nižja kot pri ljudeh, ki alkohola ne uživajo, je bila pri vnosu 6 g alkohola na dan. Največje znižanje umrljivosti ob majhnem vnosu alkohola je bilo glede na vzdržnost od alkohola za 17 % pri moških in za 18 % pri ženskah. Zaužitje več kot štirih enot alkohola na dan pri moških in več kot dveh pri ženskah je imelo pridruženo povišano umrljivost, ki strmo narašča s količino zaužitega alkohola (17). Vzroki povišane umrljivosti ob zaužitju več kot štirih enot alkohola so jetrna ciroza, maligni tumorji prebavil,

rak dojke, alkoholna kardiomiopatija in možganska kap, pa tudi nenaravna smrt.

ALI LAHKO GOVORIMO O VARNEM PITJU ALKOHOLA

Najnižja umrljivost je pri zaužitju 6 g alkohola na dan, tj. ene enote alkohola vsak drugi dan (ena enota alkohola je približno 10 do 15 gramov etanola, kar je prisotno v kozarcu vina ali 3 dcl piva ali eni žgani pijači). Več raziskav je pokazalo večjo toleranco za alkohol pri moških kot pri ženskah, tako da je najnižja umrljivost pri ženskah ob zaužitju 4 g alkohola na dan in pri moških ob zaužitju 6 do 7 g alkohola na dan (17). Razliko med spoloma upoštevajo tudi priporočila o varnem pitju alkohola, česar nikakor ne smemo enačiti z »idealnim«*»* pitjem alkohola, in svetujejo zaužitje ne več kot dveh enot alkohola dnevno za moške in ne več kot ene enote alkohola dnevno za ženske (16). Za nekatere skupine ljudi ne moremo govoriti o varni količini popitega alkohola, saj alkohol poleg somatskih boleznih povzroča tudi odvisnost z vsemi psihosocialnimi posledicami. Zaradi tega odsvetujemo pitje alkohola nosečnicam, bivšim alkoholikom ali osebam z družinsko nagnjenostjo k alkoholizmu, bolnikom, ki so preboleli hemoragično možgansko kap, in bolnikom z boleznijo jeter ali trebušne slinavke. Ne glede na zmanjšano umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja ob zaužitju manjše količine alkohola le-tega ne moremo priporočati kot del preventive oziroma zdravljenja bolnika. Uživanje alkohola je lahko le del pogovora o tveganju za nastanek bolezni srca in ožilja med bolnikom in zdravnikom.

ETIOLOGIJA POŠKODBE MIOKARDA

Poškodbo miokarda pri zlorabi alkohola pojasnjujejo s tremi mehanizmi. Ti so neposredna toksičnost, pomanjkljiva prehrana in dodatki alkoholnim pijačam. Znano je, da tako akutni kot kronični vnos alkohola povzroči toksičnost miokarda. Akutno zaužitje dveh žganih pijač je povzročilo znižanje krčljivosti miokarda pri zdravih preiskovancih. Akutni toksičen učinek alkohola pa je bil še bolj izražen pri alkoholikih z AKMP (18). Alkohol povzroči tako akutno

kot kronično zmanjšanje količine proteinov v srčni mišici (sarkoplazmatskih, miofibrilnih in stromalnih) zaradi patoloških sprememb v delovanju proteinaz in povišanja prostih radikalov ter sprememb v sintezi proteinov. Alkohol ima preko svojih presnovkov, npr. acetaldehida, ki nastaja v jetrih, tudi toksični in zavorni učinek na mitohondrijsko oksidativno fosforilacijo. Prav tako na oksidativno fosforilacijo zavorno vpliva nastanek etilnih estrov maščobnih kislin (19). Sprva so menili, da je AKMP le posledica srčne bolezni beri-beri, torej pomanjkanja tiamina, kot je prvi leta 1929 opisoval Wenckenbach (20). Te oblike srčne bolezni danes srečamo le izjemoma, in to le pri alkoholikih z zelo okrnjeno prehrano. Dodatki alkoholnim pijačam, kot je na primer kobalt, lahko delujejo toksično na miokard. Kobaltov sulfat, ki so ga v sredini 60-ih let dodajali nekaterim vrstam piva, je sedaj v proizvodnem postopku prepovedan.

ALKOHOLNA KARDIOMIOPATIJA

Nastanek AKMP je tesno povezan s količino zaužitega alkohola in trajanjem pitja. Vendar pa količina zaužitega alkohola in trajanje pitja, ki privedeta do asimptomatske AKMP (brez kliničnih znakov popuščenja srca in s prisotnimi EKG- in ehokardiografskimi spremembami) ali do klinično izražene AKMP (prisotno popuščenje srca in lahko tudi motnja ritma ali prevajanja), nista jasno opredeljeni. Tako kot za druge kardiomiopatije sta tudi za AKMP značilni sistolna in diastolna disfunkcija, ki pripeljeta do popuščenja srca in motnje ritma ter motnje prevajanja. Večina bolnikov, pri katerih so ugotovili AKMP, je vsaj 5 let uživala en liter vina ali ustrežno količino druge alkoholne pijače na dan, medtem ko se popuščenje srca ponavadi pojavi pri več kot 10-letni zlorabi alkohola. Najpogosteje jo ugotovimo pri moških, starih od 30 do 55 let (21). Pri ženskah so opazili povečano občutljivost za kardialno toksičnost, saj so AKMP razvile pri manjši dozi zaužitega alkohola (16). Polovica bolnikov s cirozo jeter ima razvito AKMP, ciroza jeter pa je prisotna v 43% bolnikov z AKMP. Menijo, da so v nastanek tako AKMP kot ciroze jeter vpleteni različni genetski dejavniki, saj je genotip delecija/delecija (DD) polimorfizma

angiotenzinske konvertaze prisoten pri 57 % bolnikov z AKMP in le pri 7 % bolnikov brez AKMP.

Patologija

Makroskopska in mikroskopska slika sta pri AKMP in idiopatski dilatativni kardiomiopatiji (IDKMP) na splošno podobni, vendar AKMP označujejo strukturne spremembe mitohondrijskega retikuluma.

Klinični simptomi

Dispneja, ortopneja in paroksizmalna nočna dispneja se pojavljajo postopoma, le pri redkih bolnikih se simptomi pojavijo akutno. Občasno so prisotne palpitacije ali sinkope, ob pridruženih KB je prisotna angina pectoris.

Klinična preiskava

Pogosto opazimo manjši pulzni tlak kot posledico periferne vazokonstrikcije. Pulzacija srčne konice (ictus cordis) je pomaknjena v levo in navzdol. Prisoten je lahko tudi tretji ter četrti srčni ton. Šum mitralne insuficience je pogost. Stopnja desnostranskega popuščenja srca je različna, vendar lahko opazimo čezmerno polnjene vratne vene, ascites in periferne edeme.

EKG

Pri poprazničnem sindromu so z viskoločljivostnim EKG opazili podaljšanje dobe PR, QRS, QTc in srčne frekvence (22). Pri izraženi AKMP je pogosta sprememba vala P zaradi hipertrofije levega ali desnega preddvora. Opisali so tudi patološke valove Q in vzorec, ki ustreza tako voltažnim (spremembe v voltaži tako zobcev R kot S) kot oblikovnim kriterijem za hipertrofijo levega prekata (inverzija T-vala, ki je lahko tako simetrična kot asimetrična, in spremembe veznice ST). Prav tako so pogosti levi sprednji fascikularni blok in levokračni ali desnokračni blok (23).

Ehokardiografija

Pri polovici asimptomatskih alkoholikov, pri katerih je ohranjena sistolna funkcija, opazimo asimetrično hipertrofijo levega prekata z največjo zadebelitvijo medprekatnega pretina ali pa tudi hipertrofijo zadnje stene ter povečano maso levega prekata (24, 25). Pri

alkoholikih so prav tako kot začetne spremembe opažali moteno diastolno funkcijo (vzorec motene relaksacije ali z napredovanjem bolezni psevdonormalizacijski in nato restriktivni vzorec) in dilatacijo levega prekata, preden so ugotavljali zmanjšan iztisni delež levega prekata. Trajanje in količina zaužitega alkohola pa je v značilni negativni povezavi z iztisnim deležem levega prekata, kot pozno sprememba posledice zlorabe alkohola (26).

Postavitev diagnoze

Diagnozo AKMP postavimo na podlagi anamneze dalj časa trajajočega večjega vnosa alkohola, klinične ugotovitve popuščenja srca, elektrokardiograma, radiograma pljuč in srca ter ehokardiografije. Za endomiokardno biopsijo se odločimo le izjemoma, ko poskušamo etiološko opredeliti vzrok nastanka sprva neopredeljene dilatativne kardiomiopatije. Diagnozo potrjujejo tudi laboratorijski kazalci zlorabe alkohola, kot npr. povečan MCV, trombocitopenija, povišana γ -GT in albuminoglobulinska inverzija. Encimi srčnomišičnega razpada pri AKMP ali akutni zlorabi alkohola niso povišani, prav tako ne ugotavljamo anti- α -miozinskih ali anti- β -1-adenoreceptorskih protiteles.

Motnje srčnega ritma in prevajanja ter popraznični sindrom

Po večji zlorabi alkohola so pogosti izolirani prezgodnji utripi in atrijska fibrilacija. Redkeje so opisane tudi prevodne motnje. Letonja in sodelavci so prvi poročali o popolnem atrioventrikularnem bloku pri 41-letnem bolniku brez AKMP, ki je nastal po hudi zlorabi alkohola in je izzvenel po tednu dni le z vzdržnostjo od alkohola (27). Aritmije se pogosteje pojavljajo pri pivcih, ki v krajšem času popijejo večje količine alkoholnih pijač, npr. ob koncu tedna, med prazniki ali med počitnicami, čemur tudi pravimo popraznični sindrom (ang. *holiday heart syndrome*). Sindrom je definiran kot akutno nastala motnja ritma ali motnja prevajanja pri bolnikih, kjer ni klinično prisotne AKMP, in izzveni brez posledic le s prenehanjem pitja alkohola. Najverjetneje je nastanek motenj ritma ali prevajanja pri poprazničnem sindromu posledica akutnega

toksičnega učinka alkohola, ki se pogosto združi s predklinično disfunkcijo srca pri zlorabi alkohola (28). V eni od opravljenih analiz novo nastale atrijske fibrilacije je bil alkohol vzrok za nastanek atrijske fibrilacije pri dveh tretjinah od 40 bolnikov, mlajših od 65 let (29). Po zlorabi alkohola so tako motnje ritma kot motnje prevajanja pogostejše pri bolnikih z AKMP kot pa pri bolnikih, ki nimajo izraženih morfoloških sprememb miokarda. Hipomagneziemija in hipokaliemija, ki sta pogosto prisotni pri kroničnih alkoholikih, sta lahko pomembni sprožilni dejavniki v nastanku aritmij. Več študij je potrdilo večjo pogostnost nenadne smrti pri bolnikih po zlorabi alkohola, ki so najverjetneje posledica prekatne tahikardije, ki preide v prekatno fibrilacijo (30, 31). Niso pa opazili značilnih razlik v pogostnosti tako predvornih kot prekatnih aritmij pri AKMP glede na IDKMP.

Zdravljenje in prognoza

Prenehanje uživanja alkohola je temelj zdravljenja pri AKMP, le tej pa dodamo terapijo za srčno popuščanje (32) glede na funkcionalni razred po NYHA (zaviralec ACE, zaviralec β , sartan ali aldosteronski antagonist ter po potrebi diuretik in digoksin). Tudi zmanjšanje količine zaužitega alkohola se je pokazalo kot napovedno ugodno. Pri bolnikih, kjer je bilo le kratek čas prisotno srčno popuščanje,

je bila napoved bolezni ugodna. Prav tako so pri polovici bolnikov ehokardiografsko opazili normalizacijo iztisnega deleža levega prekata in zmanjšanje končnega diastolnega premera prekata že po 6 mesecih prenehanja uživanja alkohola (33). Pri bolnikih, kjer ni prišlo do izboljšanja, so zaključili, da postanejo spremembe v poteku bolezni od določene točke dalje ireverzibilne zaradi fibroze in strukturnih sprememb miokarda (34). Prognoza AKMP pri bolnikih, ki niso uživali alkohola, je bila boljša kot pri bolnikih z IDKMP (enoletno preživetje 100% glede na 89%, petletno 81% glede na 48% in desetletno 81% glede na 30%). Slabša pa je bila napoved bolezni AKMP glede na IDKMP pri bolnikih, ki so naprej uživali alkohol, saj je bilo sedemletno preživetje pri AKMP 27% glede na 53% pri IDKMP (35, 36). V zdravljenje pri AKMP dodamo tudi tiamin. Za kronično antikoagulantno zdravljenje se le redko odločimo, ponavadi zaradi slabega sodelovanja bolnikov in povečane verjetnosti krvavitev ter poškodb.

ZAKLJUČEK

Osnova zdravljenja vseh kardiovaskularnih posledic alkoholizma je vzdržnost od alkohola, s katero dosežemo izboljšanje prognoze AKMP tako zaradi popuščanja srca kot nenadne smrti, in tej dodamo terapijo za zdravljenje srčnega popuščanja.

LITERATURA

1. Liao Y, Mc Gee D, Cooper R. Alcohol and cardiovascular disease: Large population studies. In: Ross RW, Myers K, eds. Alcohol and heart disease. New York: Taylor & Francis; 2002. p. 1-14.
2. Cabot RC. Relation of alcohol to arteriosclerosis. JAMA 1904; 43: 774-5.
3. Pell S, D'Alonzo CA. A five-year mortality study of alcoholics. J Occupat Med 1973; 15: 120-5.
4. Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, et al. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. Acta Med Scand 1987; 221: 335-41.
5. Bing JR, Tillmanns H, Ikeda S. Metabolic effects of alcohol on the heart. In: Seixas FA, Williams K, Eggleston S, eds. Medical consequences of alcoholism. Annals of the New York Academy of sciences; 1975. p. 243-9.
6. Suh I, Shaten BJ, Culter JA, et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. Ann Intern Med 1992; 116: 881-7.
7. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in a American Cancer Society Prospective Study. Epidemiology 1990; 1: 342-8.
8. Criqui MH, Cowan LD, Tyröler HA, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the lipid research Clinics Follow-up Study. Am J Epidemiol 1987; 126: 629-37.
9. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U. S. male physician. Ann Intern Med 1997; 126: 372-5.

10. Wells S, Broad J, Jackson R. Alcohol consumption and its contribution to the burden of coronary heart disease in middle-aged and older New Zealanders: a population-based case-control study. *N Z Med J* 2004; 117: U793.
11. Mukamal KJ, Girota S, Mittleman MA. Alcohol consumption, atherosclerotic progression and prognosis among patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 2006; 151: 368-72.
12. Kozarevic D, Demirovic J, Gordon T, et al. Drinking habits and coronary heart disease: the Yugoslavia Cardiovascular Disease Study. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 748-58.
13. Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 105: 667-73.
14. Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. *Br Heart J* 1992; 68: 443-8.
15. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, et al. Alcohol consumption and blood pressure: Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. *N Engl J Med* 1997; 296: 1194-200.
16. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-54.
17. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bergnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2437-45.
18. Delgado CE, Fortuin NJ, Ross RS. Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. *Circulation* 1975; 51: 535-40.
19. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, et al. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. *Br Heart J* 1993; 69: 197-200.
20. Aalsmeer WC, Wenckenbach KF. The heart and circulatory system in beriberi. *Am Heart J* 1929; 4: 630.
21. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristic, and pathophysiology. *Chest* 2002; 121: 1638-50.
22. Gould L, Reddy R, Becker W, et al. Electrophysiologic properties of alcohol in man. *J Electrocardiol* 1978; 11: 219-26.
23. Bashour TT, Fahdul H, Cheng OT. Electrocardiographic abnormalities in alcoholic cardiomyopathy. *Chest* 1975; 68: 24-7.
24. Mathews E, Gardin JM, Henry WL. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 570-8.
25. Lazarević AM, Nakatani S, Neškovič AN, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1599-1606.
26. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navaro-Lopez F, et al. The effect of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989; 320: 409-15.
27. Letonja M, Petrovič D. Complete atrioventricular block induced by alcohol abuse. *PACE* 2003; 26: 2192-3.
28. Ettinger PO, Wu CF, DeLaCruz C, et al. Arrhythmias and the »Holiday Heart«: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978; 95: 555-62.
29. Lowenstein SR, Gabow PA, Cramer J, et al. The role of alcohol in new-onset atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1882-5.
30. Randal B. Sudden death and hepatic fatty metamorphosis: a North Carolina study. *JAMA* 1980; 243: 1723.
31. Kramer K, Kuller L, Fisher R. The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver in Baltimore (1957-1966). *Ann Intern Med* 1968; 69: 273-82.
32. Keber I, Lainščak M, Ružič Medvešček N, et al. Smernice za diagnostiko in zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. *Slovenska kardiologija* 2007; III (Suppl 1): 3-26.
33. Masani F, Kato H, Sasagava Y. An Echocardiographic study of alcoholic cardiomyopathy after total abstinence. *J Cardiol* 1990; 20: 627.
34. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and history features of alcohol drinkers with congestive heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 808-17.
35. Prazak P, Pfisterer M, Osswald S, et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholics as compared to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17: 251-7.
36. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 306-14.

Prispelo 27. 3. 2008