

## **Белялов Ф.И. Алкоголь и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2004;4:78-82.**

### **Реферат**

Проведен анализ результатов крупных эпидемиологических исследований последних лет по проблеме алкоголя и сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что небольшие дозы алкоголя способны снизить риск развития ИБС, сердечной недостаточности, перемежающейся хромоты и ишемического инсульта, а также общую летальность. Тем не менее, побочные эффекты неадекватных доз не позволяют рекомендовать алкоголь для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной летальности во всем мире [1]. В этой связи актуальной представляется задача изучения модифицируемых факторов, влияющих на риск сердечно-сосудистых заболеваний и летальность. Особое место среди этих факторов принадлежит алкоголю, употребление которого весьма распространено во всем мире. Актуальность проблемы подчеркивает опубликованная недавно позиция Американской ассоциации сердца и обсуждение роли алкоголя в современных рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Целью данного обзора является анализ и обобщение результатов крупных исследований по влиянию алкоголя на сердечно-сосудистую патологию.

Чаще всего для изучения потребления алкоголя использовались опросники (самоотчеты) частоты и дозы употребления алкоголя за определенный период времени. По этим данным рассчитывалось среднее потребление алкоголя в день или неделю. В исследованиях использовались различные меры количества алкоголя. Для сопоставления результатов напомним, что 1 дринок примерно соответствует 12 г (15 мл) или 0.5 унции чистого алкоголя, 30-40 мл крепких напитков, 120-150 мл вина, 360 мл пива. При сравнении исследуемых параметров (АД, частота развития ИБС или инсульта) группу контроля обычно составляли непьющие - люди не употреблявшие алкоголь или употреблявшие его очень редко.

### **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

В проспективном исследовании 70891 женщин в возрасте 25-42 лет изучали связь приема алкоголя и риска развития артериальной гипертензии на протяжении 8 лет. Была выявлена J-форма зависимости со снижением риска при умеренном употреблении алкоголя и повышением риска в случае приема значительных количеств алкоголя. При дозе алкоголя до 1 дринка в сутки риск гипертензии снижался на 4-14%, употребление 1-1.5 дринок в сутки не изменили риск, а прием более 2 дринок в сутки увеличил риск на 20-31% [3]. Риск развития гипертензии не зависел от вида алкогольного напитка (пиво, вино, крепкие напитки) и не возрастал в случае эпизодического потребления (более чем 10.5 дринка за период менее 3 дней в неделю).

Аналогичные данные были получены при 6-летнем наблюдении за мужчинами и женщинами в исследовании ARIC, где было показано, что прием бо-

лее 30 г алкоголя в сутки сопровождался повышением риска гипертензии у женщин на 20%, а у мужчин - в 2 раза [4].

Повышение риска артериальной гипертензии при умеренном потреблении алкоголя показано в крупном эпидемиологическом исследовании среди 58218 женщин в возрасте 39-59 лет. Прием 20-34 г алкоголя в сутки ассоциировался с повышением риска развития артериальной гипертензии на 40%, а при ежедневном приеме 35 г алкоголя и более - на 90% [5].

Прием 30 мл алкоголя в сутки или более мужчинами старше 35 лет сопровождался повышением риска артериальной гипертензии в 1.5-2 раза [6]. При многофакторном анализе была показана независимость влияния алкоголя от возраста, ожирения, курения, физической активности, образования и приема гормонозаместительной терапии у женщин.

Влияние алкоголя на уровень АД изучалось в исследовании Kaiser Permanente study. У мужчин и женщин, выпивающих 6-8 дринок в сутки, по сравнению с непьющими АДс было выше на 9.1 мм рт. ст., а АДд - на 5.6 мм рт. ст. [7].

Вышеописанные исследования проводились в основном в странах, где принято принимать алкоголь «часто, но умеренно» в отличие от России, где распространен тип «редко, но помногу». В последнем случае, по данным исследования PRIME, более выражены колебания АД в течение недели с максимумом в понедельник [8].

Может ли уменьшение дозы алкоголя у сильно выпивающих снизить АД? Для ответа на этот вопрос было проведено проспективное исследование PATHS, в котором у 641 мужчины с артериальной гипертензией уменьшение дозы алкоголя в среднем на 1.3 дринка в сутки или на 50% в течение 2 лет не снизило достоверно АД [9,10]. Тем не менее, по данным мета-анализа 15 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что ограничение алкоголя достоверно снижает систолическое и диастолическое АД на 3.3 и 2.0 мм рт. ст. соответственно [11].

Таким образом, по данные эпидемиологических исследований показывают, что избыточное употребление алкоголя повышает риск развития артериальной гипертензии. Поэтому в современных рекомендациях ограничили прием алкоголя в сутки до 20-30 мл у мужчин и до 10-20 мл у женщин [12,13].

## **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Наблюдение за людьми без сердечной недостаточности во Фремингемском исследовании показало, что при употреблении умеренных доз алкоголя риск сердечной недостаточности был ниже по сравнению с принимавшими менее 1 дринка в неделю. Наименьший риск (-59%) определялся у мужчин, принимавших 8-14 дринок в неделю, а у женщин наименьший риск (-51%) отмечали при употреблении 3-7 дринок в неделю [14]. Однако эти изменения оказались недостоверными после коррекции других факторов.

Умеренное потребление алкоголя 1-20 и 21-70 унций в месяц у пожилых сопровождалось снижением риска развития сердечной недостаточности на 21 и 47% соответственно после контроля других факторов риска. Этот феномен нельзя было объяснить полностью влиянием алкоголя на риск инфаркта миокарда [15].

В исследовании SOLVD у пациентов с ФВ<35%, употреблявших от 1 до 14 дринок в неделю, по сравнению с непьющими летальность была достоверно ниже: 7.2 против 9.4 смертей на 100 пациентов-лет. При ишемической дисфункции левого желудочка общая летальность уменьшилась на 15%, а летальность от ИМ - на 45%, в то время как при неишемической дисфункции частота смертей не изменилась [16].

Известно, что употребление >100 г/сут алкоголя в течение  $\geq 10$  лет может вызвать алкогольную кардиомиопатию. Прогноз заболевания при алкогольной кардиомиопатии, по-видимому, аналогичен таковому при идиопатической дилатационной кардиомиопатии, что может быть связано с увеличением риска внезапной смерти [17]. Абстиненция улучшает функцию сердца при алкогольной кардиомиопатии [18].

Учитывая возможное улучшение прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, малое или умеренное употребление алкоголя допускается в современных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности [19].

### **ИБС**

В крупном проспективном исследовании 22 071 врачей мужского пола, употреблявших алкоголь около 1 дринка в сутки, риск стенокардии был ниже на 31%, а инфаркта миокарда - на 35% по сравнению с принимавшими менее 1 дринка в неделю [20].

В проспективном 12-летнем наблюдении за 38077 медицинскими работниками мужского пола без сердечно-сосудистых заболеваний при употреблении алкоголя 3-4 или 5-6 раз в неделю риск инфаркта миокарда был ниже на 32 и 37% соответственно, по сравнению с принимавшими алкоголь менее 1 раза в неделю [21].

У 1196 асимптомных людей с факторами риска ИБС при употреблении алкоголя риск коронарных событий был ниже на 42% после исключения влияния возраста, пола и других факторов риска [22].

Как показал анализ результатов 25 крупных исследований, потребление любых спиртных напитков (вино, пиво, крепкие напитки) может снизить риск развития ИБС [23].

Особое внимание исследователей привлекали пациенты с сахарным диабетом, у которых значительно повышен риск ИБС. В проспективном 12-летнем исследовании у пожилых с диабетом при употреблении алкоголя <2, 2-13 и  $\geq 14$  г/сут летальность от ИБС была ниже соответственно на 46%, 56% и 79% [24].

Умеренный прием алкоголя ассоциировался со снижением риска ИБС у 2149 мужчин с сахарным диабетом 2 типа в исследовании Tanasescu M. и соавт. [25]. При употреблении алкоголя до 0.5, 0.5-2 и >2 дринок в сутки риск ИБС снизился на 22, 38 и 52% соответственно после коррекции других факторов. Тип алкоголя достоверно не влиял на величину риска.

Аналогичные данные были получены в исследовании Nurses' Health Study, где прием алкоголя в дозе 0.1-4.9 г/сут снизил риск ИБС у женщин на 28% , а при употреблении  $\geq 5$  г/сут - на 55% [26].

Интересно отметить, что при умеренном употреблении алкоголя риск развития гипергликемии натощак или сахарного диабета 2 типа также снижается [27]. При анализе зависимости риска сахарного диабета от дозы алкоголя выявлена U-форма зависимости с минимальным риском в диапазоне 23.0-45.9 г/сут.

Снижение риска развития диабета 2 типа при употреблении алкоголя показано также в проспективном исследовании 20951 врачей мужчин [28]. По сравнению с непьющими или выпивающими редко при употреблении 1, 2-4, 5-6 и  $\geq 7$  дринок в неделю риск диабета был достоверно ниже на 11, 26, 33 и 43% соответственно.

Ранее пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, рекомендовали отказаться от приема алкоголя. В то же время имеющиеся данные не в полной мере поддерживают эту рекомендацию.

Так у 1913 пациентов госпитализированных с инфарктом миокарда и употреблявших алкоголь в течение предшествующего года  $< 7$  дринок в неделю смертность в течение 3.8 года была ниже на 21%, а кто употреблял  $\geq 7$  дринок в неделю - на 32% по сравнению с непьющими после коррекции других факторов [29].

Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 4-летнего проспективного периода наблюдения частота осложнений при употреблении алкоголя (в основном вина) в среднем 2 дринка в сутки была ниже на 59%, а при употреблении 4 дринок в сутки - на 52% [30].

Несмотря на многочисленные доказательства позитивного эффекта умеренных доз алкоголя (до 1-2 дринок в сутки), в современных рекомендациях по лечению и профилактики ИБС тем не менее не советуют начинать прием алкоголя с профилактической целью [31,32,33].

## **ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ХРОМОТА**

Во Фремингемском исследовании наименьший риск развития перемежающейся хромоты наблюдался при приеме от 13 до 24 г/сут алкоголя (преимущественно вина и пива) у мужчин и от 7 до 12 г/сут у женщин со снижением риска на 33% и 56% соответственно по сравнению с непьющими [34].

В Роттердамском исследовании мужчин и женщин при приеме алкоголя до 10 г/сут, 11-20 г/сут и более 20 г/сут риск был ниже на 14%, 25% и 32% соответственно [32].

Таким образом, оба крупных эпидемиологических исследования свидетельствуют о снижении риска перемежающейся хромоты, вызываемой обычно атеросклерозом, при употреблении умеренных доз алкоголя.

## **ИНСУЛЬТ**

В проспективном исследовании 22071 мужчины врачей после 12.2 лет наблюдения при употреблении более 1 дринка в неделю риск инсульта любого типа был ниже на 21%, ишемического инсульта - на 23%, а риск геморрагического инсульта изменился недостоверно по сравнению с принимавшими меньшее количество алкоголя. Изучение дозозависимого эффекта алкоголя показало снижение риска инсульта на 22%, 25%, 17% и 20% при употреблении 1, 2-4, 5-6 и  $\geq 7$  дринок в неделю [36].

Умеренное употребление алкоголя до 2 дринков в сутки после контроля других факторов ассоциировалось со снижением на 29% риска ишемического инсульта, но при употреблении 7 или более дринков в сутки риск возрос в 2 раза [37].

В копенгагенском исследовании, включавшем 13 329 мужчин и женщин, выявлена U-форма зависимости между приемом алкоголя и риском инсульта. При ежемесячном употреблении алкоголя риск был ниже на 16%, еженедельном - на 34%, а ежедневном - на 32%. Эффект был выявлен только для вина, но не для пива или крепких напитков [38].

Во Фремингемском исследовании среди непьющих, употреблявших алкоголь в дозе 0.1-11, 12-23 или  $\geq 24$  г/сут риск ишемического инсульта составил 6.5, 5.9, 4.9, 5.0 случаев на 1000 пациентов-лет для мужчин и 5.9, 4.1, 4.1 и 4.3 случаев для женщин. После коррекции по возрасту прием алкоголя ассоциировался со снижением ишемического инсульта только в возрасте 60-69 лет, а среди алкогольных напитков эффект давало только употребление вина [39].

В проспективном исследовании, включавшем 128934 человек, по сравнению с непьющими риск геморрагического инсульта у принимавших алкоголь в дозе  $< 1$  и 1-2 дринков в сутки риск был ниже на 30 и 20%, при употреблении 3-5 дринков в сутки риск не изменился, а в случае приема 6 и более дринков в сутки риск инсульта был выше на 90%. Эти закономерности были сходными при субарахноидальных и паренхиматозных геморрагиях, у мужчин и женщин и не зависели от вида алкоголя (вино, пиво, крепкие напитки) [40].

При употреблении алкоголя в дозе  $> 50$  г/сут риск субарахноидальных геморрагий был выше в 3.2 раза, а при меньшей дозе риск достоверно не менялся [41].

В недавнем мета-анализе исследований связи употребления алкоголя и частоты инсульта было показано, что по сравнению с непьющими прием более 60 г алкоголя в сутки ассоциируется с повышением риска инсульта на 64%, в том числе ишемического на 69% а геморрагического более чем в два раза [42]. В то же время у принимавших 12 г/сут и менее общий риск инсульта снизился на 17%, а ишемического - на 20%.

Следует отметить, что в рекомендациях Европейской инициативной группы по проблеме ишемического инсульта среди методов первичной профилактики отмечены умеренные дозы алкоголя [43].

## **ЛЕТАЛЬНОСТЬ**

В нескольких исследованиях показана U или J-форма зависимости приема алкоголя и летальности. Наименьшая летальность регистрируется при умеренном употреблении алкоголя, а у трезвенников и мало выпивающих с одной стороны и сильно пьющих с другой, летальность повышается [44,45,46].

В крупном проспективном исследовании в США исследовали летальность среди 490000 мужчин и женщин употребляющих алкоголь по крайней мере 1 дринк в сутки по сравнению с непьющими. Летальность от сердечно-сосудистой патологии у мужчин была ниже на 30%, а среди женщин - на 40%. Наименьшая летальность наблюдалась у мужчин и женщин принимавших около 1 дринка в день, а у сильно пьющих летальность была значительно выше [47].

В проспективном исследовании 90150 врачей после контроля различных факторов при умеренном потреблении алкоголя среди мужчин, перенесших инфаркт миокарда, выявлено достоверное снижение летальности. По сравнению с редко пьющими или трезвенниками при приеме алкоголя в дозе 1-4 дринка в месяц, 2-4 дринка в неделю, 1 дринк в сутки, 2 и более дринок в сутки летальность была ниже соответственно на 15%, 28%, 21% и 16% [48].

В копенгагенском исследовании, включавшем 13 064 мужчин и 11 459 женщин, выпивавшие небольшое количество алкоголя (не вина), имели общую летальность на 10% ниже, а кто пил вино - на 34% ниже по сравнению с трезвенниками. У сильно выпивающих употребление вина также снижало летальность по сравнению с избегавшими вино. Кроме того, употреблявшие вино имели достоверно более низкую летальность от ИБС и рака, чем непьющие [49].

В популяционном исследовании 7169 мужчин с ИБС на протяжении 12.8 года по сравнению с мало пьющими у тех, кто выпивал 1-14 дринок в неделю общая летальность и летальность от ИБС не изменялась, а в случае приеме  $\geq 3$  дринок в неделю летальность была выше в подгруппе пациентов, перенесших инфаркт миокарда [50].

Прием больших доз алкоголя был изучен в проспективном наблюдении за 5766 мужчинами в течение 21 года. При употреблении 15-21, 22-34 и более 35 единиц алкоголя в неделю (в 1 пинте пива (570 мл) 2 единицы, в 1 бутылке вина - 6 единиц) летальность была выше соответственно на 34%, 49% и 74%. Контроль других факторов ослабил негативное влияние алкоголя, но летальность тем не менее осталась повышенной для употреблявших 22 или более единиц алкоголя в неделю [51].

Влияет ли характер употребления алкоголя на летальность. Попытка ответить на этот вопрос была предпринята новосибирскими исследователями в рамках программы MONICA [52]. Среди имевших запои не менее раза в месяц общая летальность была выше на 5%, а летальность от ИБС и внешних причин - на 27 и 108%. В небольшой группе часто пьющих общая летальность была выше на 61%, а летальность от сердечно-сосудистых заболеваний - на 105%.

С чем может быть связано меньшее влияние алкоголя на общую летальность при снижении риска ИБС и инсульта? При мета-анализе около 200 достаточно разнородных исследований при употреблении умеренных доз алкоголя (около 25 г/сут) выявлено достоверное повышение частоты цирроза, алкоголизма, рака (верхних ДП, органов пищеварения, груди), геморрагического инсульта, панкреатита [53].

В крупном исследовании Nurses' Health Study у 44187 женщин в постменопаузе при употреблении более 20 г алкоголя ежедневно риск рака груди был повышен на 28%, а у тех кто проводил гормональную заместительную терапию - в 2 раза [54]. Повышение риска рака груди при употреблении алкоголя выявлено также и в других исследованиях [55,47].

## **МЕХАНИЗМЫ**

Как показано выше, в настоящее время достаточно много исследований, свидетельствующих о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний при умеренном употреблении алкоголя по сравнению с непьющими. По-видимому,

основная протективная роль принадлежит этиловому спирту, а не другим компонентам спиртных напитков [56].

Эффект алкоголя при сердечно-сосудистых заболеваниях связывают во многом с повышением холестерина липопротеинов высокой плотности [57,58,59,60]. Описана ассоциация этого феномена с генетическими особенностями метаболизма алкоголя. В частности, умеренно выпивающие гомозиготные по аллелю алкоголь-дегидрогеназы 3 типа, ассоциированному с медленной оксидацией алкоголя (гамма-2), имеют выше уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и значительно сниженный риск инфаркта миокарда [61].

Важное значение придают также противотромботическому эффекту: ингибированию тромбоцитарного тромбообразования [62,63], повышению концентрации тканевого активатора пламиногена и активации фибринолиза [64,65,66,67].

В некоторых исследованиях показано, что вино обладает преимуществом перед другими видами алкогольных напитков [49,56,68].

Именно приемом вина объясняют «Французский парадокс», когда при не менее высокой распространенности факторов риска у мужчин во Франции летальность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже на 36% чем в США и на 39% - чем в Великобритании [69].

Если удастся более надежно доказать, что вино обладает большим профилактическим эффектом, то это можно будет связать с антиоксидантными, дезагрегирующими и вазодилатирующими компонентами содержащимися в вине [70,71,72].

Таким образом, имеются многочисленные исследования, показывающие способность алкоголя снизить риск ИБС, сердечной недостаточности, инсульта и перемежающейся хромоты. Тем не менее, прием алкоголя в современных рекомендациях не включен прямо в мероприятия по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Осторожное отношение к приему алкоголя обусловлено во многом нерандомизированным характером исследований. Полезно вспомнить, что снижение риска сердечно-сосудистых осложнений выявлялось и в эпидемиологических исследованиях бета-каротинов, витамина Е и гормонально-заместительной терапии. Однако, эти результаты не были подтверждены в последующих крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [73,74,75].

Кроме того, нежелательно рекомендовать профилактический прием алкоголя, так как многие люди не могут контролировать эффективно дозу, а превышение дозы 1-2 дринка может привести к резкому учащению осложнений. В России алкоголизм является серьезной социальной и медицинской проблемой, актуальность которой обычно возрастает в периоды экономического спада [76].

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные о способности небольших доз алкоголя предупреждать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, прием алкоголя, по-видимому, не может быть рекомендован в качестве средства профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Murray C.J.L.,Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276
2. Goldberg I.J.,Mosca L.,Piano M.R.,Fisher E.A. Wine and Your Heart. AHA Medical/Scientific Statement. *Circulation*. 2001;103:472-475.
3. Thadhani R.,Camargo C.A.,Stampfer M.J. et al. Prospective Study of Moderate Alcohol Consumption and Risk of Hypertension in Young Women. *Arch Intern Med* 2002;162:569-574.
4. Wittteman J.C., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol* 1990;65:633-637.
5. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK et al. Alcohol Consumption and the Incidence of Hypertension : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2001;37:1242.
6. Criqui M.H., Wallace R.B., Mishkel M. et al. Alcohol consumption and blood pressure. The lipid research clinics prevalence study. *Hypertension* 1981;3:557-565
7. Klatsky A.L., Friedman G.D., Armstrong M.A. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986;73:628-636.
8. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A et al. Different Alcohol Drinking and Blood Pressure Relationships in France and Northern Ireland: The PRIME Study. *Hypertension*. 2001;38:1361.
9. Cushman W.C.,Cutler J.A.,Hanna E. et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS). Effects of an Alcohol Treatment Program on Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1998;158:1197-1207
10. Bulpitt C.J., Shipley M.J. Failure of Alcohol Reduction to Lower Blood Pressure in the PATHS Trial. *Arch Intern Med* 1999;159:195-201.
11. Xin X, He J, Frontini MG et al. Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2001;38:1112.
12. National High Blood Pressure Education Program. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-6) 1997.
13. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypert* 1999;17:151-183.
14. Walsh C.R.,Larson M.G.,Evans J.C. et al. Alcohol Consumption and Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002;136:181-191.
15. Abramson J.L.,Williams S.A.,Krumholz H.M.,Vaccarino V. Moderate Alcohol Consumption and Risk of Heart Failure Among Older Persons. *JAMA* 2001;285:1971-1977.
16. Cooper H.A.,Exner D.V.,Domanski M.J. et al. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. *JACC* 2000;35:1753-759.
17. Fauchier L.,Babuty D.,Poret P. et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:306-314.
18. Nicolas J.M.,Fernandez-Sola J.,Estruch R. et al. The Effect of Controlled Drinking in Alcoholic Cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;136:192-200.
19. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22:1527-1560.
20. Camargo C.A.,Stampfer M.J.,Glynn R.J. et al. Moderate Alcohol Consumption and Risk for Angina Pectoris or Myocardial Infarction in U.S. Male Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:372-375.
21. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA et al. Roles of Drinking Pattern and Type of Alcohol Consumed in Coronary Heart Disease in Men. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:109-118.
22. Yang T.,Doherty T.M.,Wong N.D.,Detrano R.C. Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events. *AJC* 1999;84:802-806
23. Rimm E.B.,Klatsky A.,Groblee D.,Stampfer M.J. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer,wine or spirits? *BMJ* 1996;312:731-737
24. Valmadrid CT,Klein R,Moss SE,et al. Alcohol Intake and the Risk of Coronary Heart Disease Mortality in Persons With Older-Onset Diabetes Mellitus. *JAMA*. 1999;282:239-246



25. Tanasescu M.,Hu F.B.,Willett W.C. et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *JACC* 2001;38:1836-1842.
26. Solomon C.G., Hu F.B., Stampfer M.J. et al. Moderate Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease Among Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2000;102:494-499.
27. Nakanishi N., Suzuki K., Tatara K. Alcohol Consumption and Risk for Development of Impaired Fasting Glucose or Type 2 Diabetes in Middle-Aged Japanese Men. *Diabetes Care* 2003;26:48-54.
28. Ajani U.A.,Hennekens C.H.,Spelsberg A. et al. Alcohol Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus Among US Male Physicians. *Arch Intern Med* 2000;160:1025-1030.
29. Mukamal K.J.,Maclure M.,Muller J.E. et al. Prior Alcohol Consumption and Mortality Following Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2001;285:1965-1970.
30. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. et al. Wine Drinking and Risks of Cardiovascular Complications After Recent Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106:1465-1469.
31. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the ACC/AHA Association Task Force on Practice Guidelines.
32. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
34. Djousse L., Levy D., Murabito J.M. et al. Alcohol Consumption and Risk of Intermittent Claudication in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2000;102:3092-3097.
35. Vliegenthart R., Geleijnse J.M., Hofman A. et al. Alcohol Consumption and Risk of Peripheral Arterial Disease : The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:332-338.
36. Berger K.,Ajani U.A.,Kase C.S. et al. Light-To-Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Stroke among U.S. Male Physicians. *N Engl J Med* 1999;341:1557-1564.
37. Sacco R.L., Elkind M.,Boden-Albala B. et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281(1):53-60
38. Truelsen T., Gronbæk M., Schnohr P. et al. Intake of Beer, Wine, and Spirits and Risk of Stroke : The Copenhagen City Heart Study. *Stroke*. 1998;29:2467-2472.
39. Djousse L., Ellison R.C., Beiser A. et al. Alcohol Consumption and Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 2002;33:907-912.
40. Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D., Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2002;21(3):115-122
41. Kubota M., Yamaura A., Ono J. Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results of a Japanese multicentre case control study for stroke. *Br J Neurosurg* 2001;15(6):474-478.
42. Reynolds K,Lewis LB,Nolen JDL et al. Alcohol Consumption and Risk of Stroke. *JAMA*. 2003;289:579-588
43. Bogousslavsky J.,Kaste M.,Olsen T.S. et al. Risk Factors and Stroke Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(suppl 3):12-21.
44. Renaud S.C., Gueguen R., Schenker J., d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998;9(2):184-188.
45. Doll R., Peto R., Hall E. et al. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:911-918.
46. Poikolainen K. Alcohol and mortality: a review. *J Clin Epidemiol* 1995;48(4):455-465.
47. Thun M.J.,Peto R.,Lopez A.D. et al. Alcohol Consumption and Mortality among Middle-Aged and Elderly U.S. Adults. *NEJM* 1997;337:1705-1714
48. Muntwylera J.,Hennekens C.H.,Buringac J.E.,Gaziano J.M. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998;352:9144:1882-1885
49. Gronbak M.,Becker U.,Johansen D. et al. Type of Alcohol Consumed and Mortality from All Causes, Coronary Heart Disease, and Cancer. *Ann Int Med* 2000;133:411-419.
50. Shaper A.G., Wannamethee S.G. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. *Heart*. 2000;83:394-399.

51. Hart C.L.,Smith G.D.,Hole D.J.,Hawthorne V.M. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *BMJ* 1999;318:1725-1729.
52. Malyutina S.,Bobak M.,Kurilovitch S. et al. Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1448-1454.
53. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999;94(10):1551-1573.
54. Chen W.Y.,Colditz G.A.,Rosner B. et al. Use of Postmenopausal Hormones, Alcohol, and Risk for Invasive Breast Cancer. *Ann Intern Med.* 2002;137:798-804.
55. Singletary K.W.,Gapstur S.M. Alcohol and Breast Cancer. *JAMA.* 2001;286:2143-2151.
56. Rimm E.B.,Williams P.,Fosher K. et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-1528
57. Paunio M., Heinonen O.P., Virtamo J. et al. HDL cholesterol and mortality in Finnish men with special reference to alcohol intake. *Circulation.* 1994;90:2909-2918.
58. Langer R.D., Criqui M.H., Reed D.M. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:910-915.
59. Suh I., Shaten B.J., Cutler J.A., Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1992;116:881-887
60. Gaziano J.M., Buring J.E., Breslow J.L. et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1829-1834.
61. Hines L.M., Rimm E.B. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001;77:747-752.
62. Renaud S., de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339(8808):1523-1526
63. Lacoste L.,Hung J.,Lam J.Y.T. Acute and delayed antithrombotic effects of alcohol in humans. *Am J Card* 2001;87:82-5.
64. Djousse L.,Zhang Y.,Ellison C. et al. Alcohol Consumption and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2000;139(4):704-709.
65. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994;272:929-933.
66. Kluff C., Veenstra J., Schaafsma G., Pikaar N.A. Regular moderate wine consumption for five weeks increases plasma activity of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in healthy young volunteers. *Fibrinolysis* 1990;4(suppl 2):69-70.
67. Mukamal K.J., Jadhav P.P., D'Agostino R.B. et al. Alcohol Consumption and Hemostatic Factors: Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Circulation.* 2001;104:1367-1373.
68. Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L. et al. Meta-Analysis of Wine and Beer Consumption in Relation to Vascular Risk. *Circulation* 2002; 105(24):2836-2844.
69. Renaud S., Gueguen R. The French paradox and wine drinking. *Novartis Found Symp* 1998;216:208-217.
70. Frankel E.N., Waterhouse A.L., Kinsella J.E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993;341:1103-4.
71. Maxwell S., Cruickshank A., Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 1994;344:193-194.
72. Fitzpatrick D.F., Hirschfield S.L., Coffey R.G. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol* 1993;265:H774-H788.

73. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
74. Grady D.,Herrington D.,Bittner V. et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA* 2002;288:49-57
75. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-08.
76. Luoto R., Poikolainen K., Uutela A. Unemployment, sociodemographic background and consumption of alcohol before and during the economic recession of the 1990s in Finland. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):623-629