

PUŠENJE I ULKUSNA BOLEST

Dragan Čeliković, Slavko Knežević, Anda Mosurović
Interna Klinika KC Kragujevac, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju

SMOKING AND ULCER DISEASE

Dragan Celikovic, Slavko Knezevic, Anda Mosurovic
Clinic of Internal Medicine CC Kragujevac, Department of Gastroenterology and Hepatology

SAZETAK

Pušenje predstavlja jedan od faktora rizika u nastanku hroničnih bolesti želuca i dvanaestopalačnog creva u raznim stepenima intenziteta do ulkusne bolesti. Dva su osnovna mehanizma negativnog uticaja na acido-baznu ravnotežu na površini sluznice: stimulisanje nekontrolisane hipersekrecije i smanjenje alkalno mukusne odbrane. Nikotin ima sledeća dejstva: ometa dejstvo antagonista histamin-2 receptora, stimuliše muskarinske M-1 receptore ubrzavajući peristaltiku i želudačni tranzit, stimuliše duodenalno-gastrični refluks, inhibiše bikarbonatnu sekreciju sluznice želuca, smanjuje bikarbonatnu sekreciju pankreasa, stimuliše splahnličnu vazokonstrikciju smanjujući protok krvi u digestivnim sluznicama i smanjuje sekreciju prostaglandina u sluznici želuca. Svi ovi efekti su u upravnoj srazmeri sa intenzitetom pušenja i količinom unetog nikotina, a prestanak pušenja je direktno povezan sa brzim oporavkom odbrambenih potencijala digestivnih sluznica. Svaka redukcija ili prestanak unošenja duvanskih toksina bi koristila u lečenju zapaljenske i hipersekrecione bolesti želuca kao i efikasnijem lečenju ulkusne bolesti, u koliko bi korišćenje cigareta bilo manje od 10 cigareta dnevno, ili da vremenski razmak između cigareta bude veći od 90 min.

Ključne reči: Pušenje, ulkusna bolest.

CILJ RADA

Cilj ovog pregleda je da pokaže sve savremene aspekte etiološkog uticaja mnogobrojnih smola duvanskog dima na digestivnu sluznicu želuca i duodenuma. Poseban značaj je dat mnogim patofiziološkim mehanizmima poremećaja ravnoteže agresivnih i odbrambenih mehanizama na epitelu digestivne sluznice. Kada se velikom procentu pušača u našoj populaciji doda i sve veći procenat *Helicobacter* infekcija u opštoj populaciji, problem dramatično dobija na značaju.

UVOD

Negativan uticaj pušenja na ulkusnu bolest potkrepljen je sa više epidemioloških studija. Pušači su više skloni nastanku ulkusne bolesti u odnosu na nepušače. (1) Peptički ulkus se kod pušača duže i teže leči, zahteva veće doze antisekretornih lekova, a može

ABSTRACT

Summary and conclusions: Cigarette smoking appears to be a risk factor for the development, maintenance and recurrence of ulcer disease. Smoking has no consistent clinically important effect on gastric acid secretion, but it interferes with the action of histamine-2 antagonists and IPP, accelerates gastric emptying of liquids, promotes duodenogastric reflux, inhibits pancreatic bicarbonate secretion, reduces mucosal blood flow and inhibits mucosal prostaglandin production. These adverse effects of smoking are related directly to the act of smoking. Cessation of smoking is associated with those functions in minutes to hours. Ulcer patients - smokers will benefit immediately by stopping smoking entirely or limiting daily consumption to 10 cigarettes or less (90 minutes between each cigarette).

Key words: Cigarette smoking, ulcer disease.

biti i refraktaran na terapiju (2) Ako je postignuto zalečenje ulkusa, recidivi se javljaju brže i češće. (3)

Pušenje na više načina deluje na funkciju gornjeg dela gastrointestinalnog trakta što može doprineti patogenezi ulkusne bolesti. tab (1)

Tabela 1 - delovanje pušenja na funkcije gornjeg gastrointestinalnog trakta

1. Nema određen uticaj na kiselu sekreciju želuca
2. Ometa dejstvo histamin-2 antagonista
3. Ubrzava pražnjenje želudačnog sadržaja
4. Povećava duodeno-gastrični refluks
5. Inhibira pankreasnu bikarbonatnu sekreciju
6. Smanjuje protok krvi kroz sluzicu
7. Smanjuje sintezu prostaglandina u sluznici

Kisela želudačna sekrecija: Pušenje nema određen, klinički značajan, uticaj na kiselu želudačnu sekreciju.

Različiti podaci iz literature navode da pušenje stimuliše (4), inhibira (5) ili nema uticaja na kiselu sekreciju (6), odnosno, podstiče početni prolazni porast bazalnog aciditeta (BAO) sa kasnijim padom (7).

Dejstvo H₂ antagonista iIPP-a - Pušenje ometa dejstvo H₂ antagonista i IPP. Lečeni pušači H₂ antagonistima i IPP imaju veću noćnu hipersekreciju u periodu pušenja nego u periodu apstinencije. IPP i H₂ blokatori receptora imaju manji efekat kod pušača nego kod nepušača. Pušači sa ulkusnom bolešću imaju niži stepen zaceljivanja ulkusa nego nepušači. To zahteva povećanje doze inhibitora želudačne acidne sekrecije, dopunski režim terapije da bi se nadvladali nepovoljni uticaji duvanskih smola. Pušenje štetno utiče na zaceljivanje duodenalnog ulkusa na terapiji IPP i H₂ blokatorima i povećava procenat recidiva (8). U istoj studiji je pokazano da je stopa zaceljivanja ulkusa kod pušača na terapiji IPP veća nego na terapiji H₂-blokatorima. Posle zaceljenja ulkusa period remisije kod pušača lečenih IPP je dvostruko duži nego lečenih H₂ blokatorima. Inhibitori sekrecije koji ne remete odbrambene mehanizme digestivne sluznice mogu predstavljati izbor u lečenju ulkusne i hipersekrecione bolesti kod pušača, na smanjenje negativnog uticaja duvanskih polimera na odbrambene potencijale digestivne sluznice.

Želudačno pražnjenje: Brzina želudačnog pražnjenja zavisi od konzistencije sadržaja. Kod pušača je pražnjenje tečnog sadržaja želuca ubrzano (5), dok je pražnjenje čvrste hrane usporeno. To dovodi do priliva veće količine kiseline u duodenum i uz smanjenje pancreasne bikarbonatne sekrecije doprinosi nastanku ulkusa duodenuma, u njegovom početnom delu, do koga pankreasni sok najmanje dolazi.

Duodeno-gastrični refluks: Polimeri duvanske smole smanjuju tonus i kontraktilnost sfinktera pilorusa olakšavajući refluks duodenalnog sadržaja. Posle pušenja samo jedne cigarete pilorusni sfinkter je relaksiran (10). Posle pušenja barijum se iz duodenuma antiperistaltikom vraća u želudac (6). Duodenalni sadržaj pun žučnih kiselina, pankreasnih proteolitičkih, lipolitičkih fermenta razlaže mukusnu barijeru sluznice želuca omogućavajući resorpciju H⁺ jona povećanje njegove koncentracije u sluznici, edem mukoze, nekrozu submukoznih ćelija, nadražaj neuralnih receptora za bol što sve ima ulogu u etiologiji i kliničkoj slici ulkusne bolesti.

Pankreasna bikarbonatna sekrecija Pankreasna bikarbonatna sekrecija se trenutno smanjuje posle nekoliko cigareta (11). Kiselost duodenalnog sadržaja u bulbusu postaje kiseliya kao posledica smanjenja pankreasne bikarbonatne sekrecije, kao i posledica stalno otvorenog pilorusa i ubrzanog želudačnog

pražnjenja. Izleda da nikotin usporava peristaltiku duodenuma što dovodi do usporene pasaže kiselog sadržaja kroz bulbus i produženja kontaktnog vremena. Svi ovi parametri mogu biti predispozicija za ulkusnu bolest

Protok krvi kroz sluznicu: u eksperimentalnim uslovima parenteralna primena nikotina dovodi do smanjenja mezenteričnog protoka i povećanja intestinalnog vaskularnog otpora. Eksperimentalno, nikotin smanjuje intestinalni protok krvi indirektno, kao rezultat sistemskih delovanja. U svakom slučaju, pušenje utiče na smanjenje protoka krvi u digestivnoj sluznici što ima uticaja na smanjenje regenerativnog potencijala i stepena mitoze digestivnog epitela i reparacije mikrooštećenja i takođe može biti predispozicija za ulkusnu bolest

Delovanje nikotina i pušenja na sintezu prostaglandina u sluznici želuca: Prostaglandini E i I su značajni za zaštitu od oštećenja sluznice gornjih delova digestivnog trakta (8) Prostaglandini dovode do stabilizacije integriteta endotela kapilara digestivne sluznice, regulišu stalan protok krvi u sluznici, stimulišu produkciju bikarbonata i zaštitnog mukusa na epitelu digestivne sluznice. U testu stimulacije želudačne sluznice sa istovremenim pušenjem tri cigarete određivana je količina PGE₂, zapremina sekrecije i Ph. Nađeno je trenutno smanjenje PGE₂ i zapremine sekrecije kao odgovor na nikotinski stimulus, i nije bilo uticaja na pH u želucu. Vrednost PGE₂ se normalizovala posle 45 min.

U drugoj studiji je rađena biopsija sluznice pušača nakon tri cigarete, nakon 12h apstinencije i biopsija sluznice nepušača. Procenom sinteze prostaglandina nađeno je da aktivni pušaci imaju znatnu redukciju PGI₂ i PGE₂ u poređenju sa nepušačima. U periodu apstinencije od duvana 12h, vrednosti PG su bile normalne. Pušenje izaziva trenutno i prolazno smanjenje lučenja prostaglandina gornjeg gastrointestinalnog trakta. Sluznica želuca proizvodi više prostaglandina od duodenalne i ima važnu ulogu i u zaštiti duodenalne sluznice. Nikotin ima indirektnu ulogu u etiologiji ulkusne bolesti

Koje su koristi od ograničenja pušenja u ulkusnoj bolesti: Prestanak pušenja u ulkusnoj bolesti trenutno donosi povoljne rezultate. Ako prestanu sa pušenjem, recidivi ulkusa kod njih su u istom procentu kao i kod nepušača. Prestankom pušenja brzo nestaju štetni efekti nikotina na: duodeno-gastrični refluks, na brzinu pražnjenja želuca, pankreasnu bikarbonatnu sekreciju, smanjenje protoka krvi u sluznici, količinu sinteze prostaglandina u sluznici. Pehvatljiv rizik pušenja u nastanku komplikacija u toku lečenja je do desetak cigareta dnevno, ili u proseku na svakih sat i po, što bi davalo dovoljno vremena za sintezu prostaglandina i

znatno manji uticaj na druge narušene funkcije (9) Poželjno je da ulkusni bolesnici sasvim prekinu sa pušenjem, ali ako to ne mogu, ograničenje na manje od 10 cigareta dnevno bilo bi koliko toliko prihvatljivo uz terapiju antisekretornim i citoprotektivnim lekovima.

ZAKLJUČAK

Pušenje je veoma čest uzročnik bolesti želuca i duodenuma povezano sa hipersekrecionim sindromom i smanjenom odbrambenom otpornošću digestivne sluznice. U pljuvački rastvoren duvanski dim i nikotin su značajni uzročnik želudačne hipersekrecije hlorovodonične kiseline i smanjene alkalno mukusne bikarbonatne odbrambene sekrecije na površini sluznice. Ako se svemu ovome doda i učestalost *Helicobacter* infekcija od oko 50% u opštoj populaciji, problem postaje alarmantan.

LITERATURA

1. Harison AR, Elashoff JD. Cigarette smoking and ulcer disease. In: Smoking and health: A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Washington, D.C. Government Printing Office, 1999: 9.3-9.21.
2. Doll R, Jones FA. Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers. *Lancet* 1998; 1: 657-62.
3. Korman MG, Hansky j. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 2003; 185: 871-4.
4. Piper DW, Raine JM Effect of smoking on gastric secretion 1999; 1: 696-8.
5. Grimes DS, Goddard J. Effect of smoking on gastric empty ng. *Br Med J* 1998; 2: 460-1.
6. Read NW, Grech P. Effect of cigarette smoking on competence of the pylorus. *Br Med J* 2003; 3: 313.
7. Gallvan RH, Tsuchiya Y. Effects of nicotine on canine intestinal blood flow and oxygen consumption. *Am J Physiol* 2004; 246: G 195-G 203.
8. Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage. Current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 2003; 245: G 601-G623.
9. McCarthy DM. Smoking and ulcer - Time to quit. *N Engl J Med* 2004; 311: 726-8.
10. Valenzuela JE, Difilipi C. Manometric studies on the human pyloric sphincter. Effect of cigarette smoking. *Gastroenterology* 1996; 70: 481-3.
11. Bynum TE, Solomon TE. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking *Gut* 2002; 13: 361-5.