Izvorni rad
Original article

OŠTEĆENJE GASTRODUODENALNE SLUZNICE I TEŽINA KORONARNE ATEROSKLEROZE U BOLESNIKA S KORONARNOM BOLEŠĆU SRCA

GASTRODUODENAL MUCOSAL LESIONS AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

MARKO BANIĆ, DAMIR FABIJANIĆ, DUŠKO KARDUM, BRANIMIR ANIĆ, ŽELJKO SUTLIĆ, ŽELJKO ROMIĆ, LIDIJA PETRIČUŠIĆ, DAMIR BONACIN, MILAN KUJUNDŽIĆ*

Deskriptori: Koronarna ateroskleroza –radiografija, komplikacije; Želučana sluznica – patologija; Crijevna sluznica – patologija; Dvanaestnik – patologija; Peptički ulkus – komplikacije

Sažetak. *Cilj:* Zbog visokog stupnja metaboličke aktivnosti i zahtjeva za kisikom ishemija gastroduodenalne (GD) sluznice važan je čimbenik GD oštećenja. Uspoređujući težinu aterosklerotskih promjena na koronarnim arterijama, kao pokazatelj težine ateroskleroze s učestalošću i težinom GD oštećenja, željeli smo istražiti pridonosi li moguća ishemija GD sluznice njezinu oštećenju. *Bolesnici i metode:* U prospektivno istraživanje uključeno je 150 koronarnih bolesnika, 109 (72,7%) muškaraca i 41 (27,3%) žena, prosječne dobi 62,61±10,23 god. Bilježeni su kliničko-antropometrijski parametri, standardni laboratorijski parametri, liječenje do uključivanja u istraživanje i standardni čimbenici kardiovaskularnog rizika. Težina koronarne bolesti srca (KBS) određena je temeljem: 1) broja zahvaćenih koronarnih arterija, 2) modificiranog Gensinijeva skora i 3) broja stenoza >50%. Težina GD oštećenja određena je modificiranim skorom po Lanzi, a pozitivnost na *H. pylori* histološkom analizom bioptata GD sluznice. Logističkom regresijom procijenjena je prediktivna vrijednost niza nezavisnih varijabli u odnosu na prisutnost GD oštećenja. *Rezultati:* Težina KBS u bolesnika s GD oštećenjem i bez njega nije se razlikovala ni po jednom od načina skoriranja: 1) broju zahvaćenih koronarnih arterija (2,15±0,85 prema 2,00±0,87, P=0,292), 2) modificiranom Gensinijevu skoru (71,22±51,78 prema 69,89±54,18, P=0,881), 3) broju stenoza >50% (3,89±2,05 prema 3,47±2,25, P=0,244). Također, nije opažena pozitivna korelacija težine KBS-a i težine oštećenja GD sluznice. Koreliranje broja zahvaćenih koronarnih arterija s Lanzinim skorom rezultiralo je s r=0,029, P=0,721, Gensinijeva skora i Lanzina skora s r=–0,019, P=0,082, a broja stenoza >50% s Lanzinim skorom s r=0,079, P=0,337. *Zaključak:* Prema dostupnom načinu procjene težine KBS-a, u koronarnih bolesnika ishemija sluznice nema ili ima tek manju ulogu u patogenezi GD oštećenja.

Descriptors: Coronary artery disease – radiography, complications; Gastric mucosa – pathology; Intestinal mucosa – pathology; Duodenum – pathology; Peptic ulcer – complications

Summary. *Aim:* Due to high metabolic activity and oxygen demands, ischemia of gastroduodenal (GD) mucosa is an important factor in the pathogenesis of its impairment. Comparing the degree of coronary atherosclerosis, for evaluation of severity of atherosclerosis, with the prevalence and severity of GD mucosal lesions, we wanted to investigate the possible ischemia of GD mucosa could contribute to its impairment. *Patients and methods:* This prospective study included 150 coronary artery disease (CAD) patients, 109 (72.7 %) male and 41 (27.3 %) female, average age 62.61±10.23 years. We noted clinical and anthropometric parameters, standard laboratory findings, treatment until inclusion into the study and standard cardiovascular risk factors. The severity of CAD was assessed by several parameters: 1) number of coronary arteries affected with atherosclerosis, 2) modified Gensa score, and 3) number of coronary arteries with stenosis >50%. The severity of GD mucosal lesions was assessed by modified Lanza score, and Helicobacter pylori infection was confirmed by biopsy and pathohistological analysis of GD mucosa. Predictive value of different independent factors regarding the presence of GD mucosal lesions was assessed by multivariate analysis. *Results:* The severity of CAD in patients with or without GD mucosal lesions did not differ by any of used scoring methods: 1) number of coronary arteries affected by atherosclerosis (2.15±0.85 vs. 2.00±0.87, p=0.292), 2) modified Gensa score (71.22±51.78 vs. 69.89±54.18, p=0.881), 3) number of coronary arteries with stenosis >50% (3.89±2.05 vs. 3.47±2.25, p=0.244). We also noticed that there had been no correlation between severity of CAD and severity of GD mucosal lesions. Correlation of number of coronary arteries affected with atherosclerosis with Lanza score resulted in r=0.029, p=0.721, correlation of Genza score with Lanza score resulted in r=0.019, p=0.082, and correlation of the number of coronary arteries with stenosis >50% with Lanza score resulted in

* **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti KB Dubrava Zagreb** (prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.; dr. sc. Duško Kardum, dr. med.; Lidija Petričušić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Kujundžić, dr. med.), **Odjel za kardiologiju, Interna klinika KBC-a Split** (doc. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.), **Odjel za kardiokirurgiju, KB Dubrava Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Sutlić, dr. med.), **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KB Dubrava Zagreb** (prof. dr. sc. Željko Romić, dipl. ing. med. biokem.), **Odjel za gastroenterologiju i hepatologiju, Interna klinika, KBC-a Split** (Damir Bonacin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Banić, Klinička bolnica Dubrava, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 26. lipnja 2008., prihvaćeno 29. kolovoza 2008.

r=0.079, p=0.337. *Conclusion:* According to available method for evaluating the severity of CAD, in CAD patients ischemia has no or very minor role in pathogenesis of GD mucosa impairment.

Liječ Vjesn 2008;130:228–233

Brojna istraživanja su tijekom posljednja 4 desetljeća upozorila na povezanost koronarne bolesti srca (KBS) i oštećenja gastroduodenalne (GD) sluznice.[1–5] Kao moguća etiopatogenetska objašnjenja razmatrana su kronična primjena niskih doza acetilsalicilne kiseline (ASK),[6,7] infekcija bakterijom *Helicobacter pylori (H. pylori)*,[8,9] pušenje,[10–12] a tek je manji broj istraživanja razmatrao mogućnost da u nastajanju GD oštećenja sudjeluje ishemija sluznice uzrokovana aterosklerotskim promjenama na arterijama koje GD sluznicu opskrbljuju krvlju.[13–17] Naime, zbog visokog stupnja metaboličke aktivnosti i znatnijeg zahtjeva za kisikom, održavanje normalnog krvotoka GD sluznice važna je sastavnica njezine otpornosti na ozljedu.[18] Protivno tomu, smanjenje krvne opskrbe GD sluznice zajedno s povratnom difuzijom iona vodika iz lumena želuca važno je za nastanak njezina oštećenja.[18] Budući da je ateroskleroza generalizirani proces, moguće je pretpostaviti da su aterosklerotske promjene istodobno i u približno jednakom stupnju izražene na više arterijskih sustava. U tom je slijedu razmišljanja moguće pretpostaviti da su u bolesnika s težim aterosklerotskim promjenama koronarnih arterija istodobno prisutne i teže aterosklerotske promjene GD arterija, zbog čega bi ishemija sluznice u tih bolesnika mogla imati važnu ulogu u nastanku GD oštećenja.

Polazeći od navedenih spoznaja i pretpostavki, u provedenom istraživanju željeli smo usporediti težinu KBS-a s učestalošću i težinom GD oštećenja te tako, posredno, odgovoriti na pitanje pridonosi li ishemija GD sluznice njezinu oštećenju.

Ispitanici i metode

U prospektivno istraživanje bilo je uključeno 150 bolesnika sa stabilnom pektoralnom anginom i prethodno koronarografski potvrđenim KBS-om. U svih bolesnika zabilježeni su kliničko-antropometrijski parametri (spol, dob, indeks tjelesne mase, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka), standardni laboratorijski parametri (kompletna krvna slika i biokemijski parametri), liječenje do uključivanja u istraživanje (kronična primjena ASK, NSAR, antisekretorni i/ili antiulkusni lijekovi, hipolipemici), standardni čimbenici kardiovaskularnog rizika (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, pušenje), težina KBS-a, prisutnost i težina endoskopski utvrđenih oštećenja GD sluznice i prisutnost infekcije *H. pylori*. Istraživanje je provedeno na Odjelu za kardiokirurgiju Kliničke bolnice Dubrava Zagreb, u razdoblju od 1. lipnja 2005. godine do 30. lipnja 2006. godine. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobreno je od bolničkog etičkog povjerenstva, a svi su bolesnici prije uključivanja u istraživanje dali pismenu suglasnost.

Kronična primjena NSAR i antisekretornih/antiulkusnih lijekova definirana je kao primjena ≥3 definirane dnevne doze (DDD) na tjedan, a kronična primjena niskih (kardioprotektivnih) doza ASK je definirana kao primjena ASK u dnevnoj dozi od 50 do 325 mg. Arterijska hipertenzija definirana je vrijednostima arterijskog tlaka >140/90 mmHg zabilježenih u ≥2 mjerenja, ili primjenom antihipertenziva prilikom uključivanja u istraživanje; šećerna bolest definirana je kao glikemija natašte >6,5 mmol/l ili kao glikemija ≥11 mmol/l zabilježena u bilo koje vrijeme, odnosno kao primjena inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje; hiperlipidemija je definirana vrijednostima kolesterola >5 mmol/l i/ili triglicerida >2 mmol/l i/ili primjenom hipolipemika prilikom uključivanja u istraživanje, dok je pušenje definirano kao dnevno konzumiranje duhanskih proizvoda više od 1 mjeseca prije uključivanja u istraživanje.

Selektivna angiografija koronarnih arterija u svih je bolesnika izvršena Judkinsovom tehnikom korištenjem femoralnog pristupa. Težinu i proširenost koronarne ateroskleroze procjenjivala su dva kardiologa koji nisu bili upoznati s drugim karakteristikama bolesnika, analiziranjem promjena na četiri osnovne epikardijalne koronarne arterije: 1) deblo lijeve koronarne arterije, 2) lijeva silazna koronarna arterija, uključujući i dijagonalne ogranke, 3) cirkumfleksna arterija, uključujući i marginalne ogranke, 4) desna koronarna arterija. Analizirani su sljedeći angiografski parametri: 1) broj zahvaćenih koronarnih arterija: koronarna bolest sa zahvaćanjem jedne, dviju ili triju koronarnih arterija. Stenoza debla lijeve koronarne arterije, ako istodobno nisu zahvaćene i druge koronarne arterije, tretirana je kao jednožilna koronarna bolest. 2) kvantitativna procjena težine koronarne bolesti prema modificiranom Gensinijevu bodovnom sustavu (Gensini severity scoring system):[19] stenoza <25% = 1 bod; stenoza od 25 do 50% = 2 boda; stenoza od 51 do 74% = 4 boda; stenoza od 75 do 90% = 8 bodova; stenoza 91 do 99% = 16 bodova; okluzija lumena =32 boda. Bodovi su potom množeni s koeficijentom koji označava poziciju stenoze u pojedinom segmentu koronarne arterije: koeficijent 5 za stenozu debla lijeve koronarne arterije; koeficijent 2,5 za stenozu/okluziju proksimalnog segmenta lijeve koronarne arterije, cirkumfleksne ili desne koronarne arterije; koeficijent 1,5 za stenozu/okluziju srednjeg segmenta lijeve silazne koronarne arterije; koeficijent 1 za stenozu/okluziju distalnog segmenta lijeve silazne koronarne arterije, srednjeg ili distalnog segmenta cirkumfleksne ili desne koronarne arterije. Konačni broj bodova predstavlja zbroj bodova svakog zahvaćenog segmenta. 3) broj stenoziranih (>50%) ili okludiranih segmenata.

Ezofagogastroduodenoskopija je izvođena standardnom tehnikom uz uporabu endoskopskog sustava Olympus Exera 180, Olympus, Japan. U sklopu pripreme bolesnika za endoskopiju primjenjivala se je isključivo lokalna anestezija ždrijela ksilokainom u spreju (Xylocain sprej; Astra, Wedel, Njemačka). Tijekom postupka bilježene su: 1) akutne i kronične erozije sluznice (definirane kao defekti sluznice promjera do 5 mm koji ne prodiru kroz muskularis mukoze), 2) peptični ulkus želuca i/ili duodenuma (definiran kao defekt sluznice veći od 5 mm u promjeru koji prodire kroz muskularis mukoze). Težina oštećenja GD sluznice procjenjivana je na temelju modificiranoga bodovnog sustava prema Lanzi *(Lanza gastric mucosal injury score)*:[20] stupanj 0: bez erozija / krvarenja; stupanj 1: erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; <2 lezije; stupanj 2: erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; 3–5 lezija; stupanj 3: erozije i krvarenja nastala u dva segmenta želuca ili duodenuma. Iako se u cijelom želucu ili duodenumu nalazi < 10 lezija, u jednom segmentu želuca ili duodenuma nalazi ih se >6; stupanj 4: erozije i krvarenja nastaju u tri ili više segmenata želuca ili duodenuma; stupanj 5: ulkus želuca ili duodenuma.

Infekcija *Helicobacter pylori* određivana je histološkom obradom bioptata sluznice, koji su uzimani iz antruma želuca (4 cm od pilorusa; dva uzorka) i korpusa želuca (dva uzorka). Bioptati su potom fiksirani u puferiranom formalinu i uklopljeni u parafin; rezovi su bojeni hematoksilinom i eozinom za histološku analizu, te po Giemsi radi prikaza *H. pylori* ispod i u sluzi iznad epitela sluznice želuca.

Statistička analiza. Kontinuirane varijable iskazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SV±SD), a dihotomne varijable kao frekvencije i postotci, odnosno distribucija u određenoj podskupini. Statistička značajnost opaženih razlika za kontinuirane varijable izračunana je Studentovim t-testom i Mann-Whitneyevim U-testom, dok je za dihotomne varijable korišten χ^2-test s Yatesovom korekcijom ili Fisherov egzaktni test. Razlike između grupa testirane su analizom varijance – ANOVA, a povezanost parametara Pearsonovim testom korelacije s izračunavanjem faktora korelacije r. Multivarijatna analiza (logistička regresija) korištena je za procjenu prediktivne vrijednosti niza varijabla (nezavisne varijable) u odnosu na pojavu oštećenja GD sluznice. Rezultati multivarijatne analize iskazani su kao standardizirani koeficijent β i pripadajuća vrijednost P. Kao razina statističke značajnosti određen je P<0,05. U obradi podataka korišten je statistički program SPSS Statistics (verzija 12.0, SPSS Inc, Chicago, SAD).

Rezultati

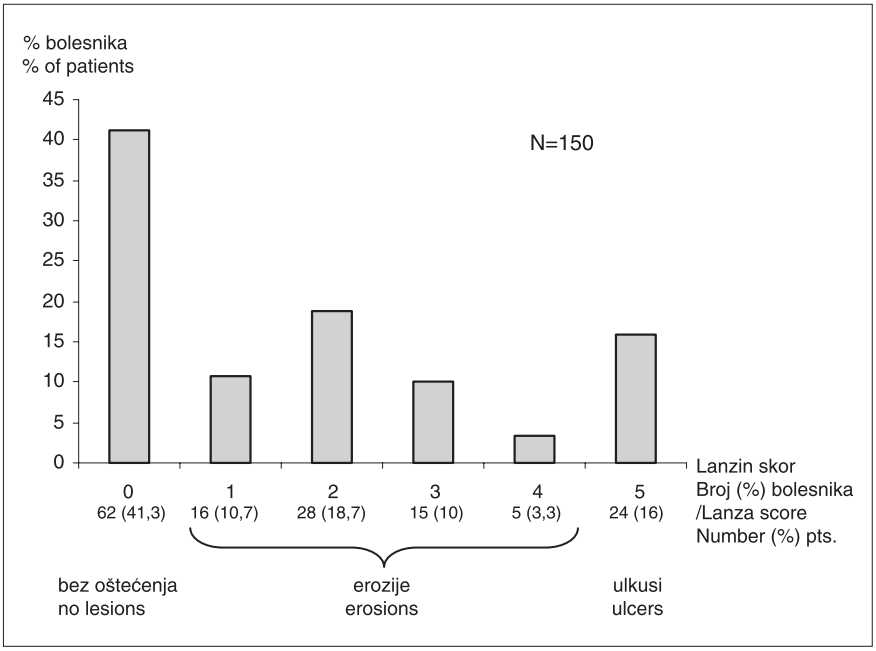
U istraživanje je uključeno 150 koronarnih bolesnika, 109 (72,7%) muškaraca i 41 (27,3%) žena, prosječne dobi 62,61± 10,23 god. U 88 (58,7%) bolesnika endoskopski je zabilježeno oštećenje GD sluznice. Oštećenje sluznice se značajno češće prezentiralo erozijama nego ulkusima (42,7% prema 16%). Također, oštećenja sluznice su značajno češće zabilježena u želucu nego u duodenumu (53,3% prema 16,7%).

Oblik i težina oštećenja GD skorirana prema Lanzi prikazani su na slici 1. U bolesnika s oštećenjem GD sluznice najčešće su zabilježeni Lanzin stupanj 2 (erozije i krvarenja lokalizirana u jednom segmentu želuca ili duodenuma; 3–5 lezija), koji je opažen u 28 (18,7%) bolesnika i Lanzin stupanj 5 (ulkus želuca ili duodenuma), koji je opažen u 24 (16%) bolesnika (slika 1.).

Na tablici 1. prikazane su demografske i kliničke karakteristike bolesnika s GD oštećenjem i bez njega. Bolesnici s

Tablica 1. *Kliničke karakteristike ispitanika*
Table 1. *Characteristics of the study population*

	broj (%) bolesnika / number (%) of patients		P
	oštećenje / lesion 88 (58,7)	bez oštećenja /no lesion 62 (41,3)	
dob (godine; M±SD) age (year; M±SD)	61,7±11	63,9±9,4	0,191
muškarci/males	70 (79,5)	39 (62,9)	**0,027**
indeks tjelesne mase (kg/m^2; M±SD) body mass index (kg/m^2; M±SD)	27,8±3,4	27,8±4,1	0,910
pušenje/smoking	32 (36,4)	11 (17,7)	**0,017**
arterijska hipertenzija arterial hypertension	67 (76,1)	51 (82,3)	0,422
hiperkolesterolemija hypercholesterolemia	56 (63,6)	43 (69,4)	0,489
šećerna bolest/diabetes mellitus	29 (33)	15 (24,2)	0,278
acetilsalicilna kiselina (ASK) acetylsalicylic acid (ASA)	86 (97,7)	50 (80,6)	**0,001**
srednja doza ASK (mg/d; M±SD) ASA mean dose (mg/d; M±SD)	98,8±15,3	99±7,1	0,944
nesteroidni protuupalni lijekovi nonsteroidal antiinflammatory drugs	5 (5,7)	1 (1,6)	0,401
inhibitori protonske crpke proton pump inhibitors	36 (40,9)	13 (21)	**0,013**
antagonisti H_2-receptora H_2-receptor antagonists	8 (9,1)	4 (6,5)	0,762
H. pylori-pozitivnost H. pylori positivity	56 (63,6)	31 (50)	0,130
broj zahvaćenih koronarnih arterija number of diseased coronary arteries	2,15±0,85	2,00±0,87	0,292
Gensinijev skor Gensini score	71,22±51,78	69,89±54,18	0,881
broj stenoza > 50% number of stenosis > 50%	3,89±2,05	3,47±2,25	0,244



Slika 1. *Oštećenje gastroduodenalne sluznice procijenjeno prema Lanzi*
Figure 1. *Gastroduodenal mucosa lesion according to Lanza score*

oštećenjem GD sluznice u odnosu na bolesnike bez GD oštećenja značajno su češće bili muškarci, pušači, korisnici ASK i inhibitora protonske crpke (IPP). Nije opažena razlika između skupina u težini aterosklerotskih promjena koronarnih arterija ni po jednom od primijenjenih načina skoriranja težine KBS-a (tablica 1.).

Pearsonovim testom korelacije nije opažena povezanost između težine aterosklerotskih promjena iskazane na tri načina skoriranja težine KBS-a i težine i oblika oštećenja GD sluznice iskazane skoriranjem po Lanzi. Naime, koreliranje broja zahvaćenih koronarnih arterija s Lanzinim skorom rezultiralo je s r=0,029, P=0,721, Gensinijeva skora i Lanzina skora s r=–0,019, P=0,082, a broja stenoza >50% s Lanzinim skorom s r=0,079, P=0,337.

Multivarijatna analiza (logistička regresija) potvrdila je nezavisnu korelaciju oštećenja GD sluznice s primjenom ASK, H_2-receptorskih blokatora i pušenjem (tablica 2.).

Tablica 2. *Prediktori oštećenja gastroduodenalne sluznice – multivarijatna analiza*
Table 2. *Gastroduodenal mucosa lesion predictors – multivariate analysis*

varijable/variables	standardizirani koeficijent β standardized coefficient β	P
acetilsalicilna kiselina/acetylsalicylic acid	17,423	0,001
antagonisti H_2-receptora/H_2-receptor antagonists	5,171	0,044
pušenje/smoking	3,265	0,024

Varijable uključene u analizu: spol, indeks tjelesne mase, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori protonske crpke, statini, hipertenzija, dijabetes, hiperkolesterolemija, pušenje, *H. pylori*-pozitivnost, težina koronarne bolesti (Gensinijev skor).
/ *Variables included in the analysis:* gender, body mass index, acetylsalicylic acid, nonsteroidal antiinflammatory drugs, proton pump inhibitors, statins, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking, H. pylori positivity, coronary artery disease severity (Gensini score).

Rasprava

Osnovno opažanje prikazanog istraživanja je da težina KBS-a ne korelira s učestalošću niti težinom oštećenja GD sluznice. No jednako važna opažanja su da je oštećenje GD sluznice zabilježeno u više od 50% koronarnih bolesnika te da je najvažniji čimbenik GD oštećenja kronična primjena niskih doza ASK.

Unatoč morfološkoj heterogenosti, oštećenja GD sluznice povezuje zajednička patogeneza koja se temelji na spoznaji da su sva oštećenja GD sluznice prouzročena prevagom agresivnih čimbenika – ponajprije želučane kiseline i pepsina, nad obrambenim čimbenicima – u prvom redu mukusnom barijerom sluznice, intaktnim epitelom i primjerenom opskrbom sluznice krvlju.[18,21] Stoga unatoč činjenici da novija istraživanja u prvom planu etiopatogeneze oštećenja GD sluznice ističu infekciju *H. pylori* i kroničnu upotrebu niskih doza ASK i/ili NSAR,[6,9] na temelju niza prethodnih istraživanja[13–17] moguće je pretpostaviti da u nastanku oštećenja GD sluznice u bolesnika s aterosklerotskom bolešću – tako i u koronarnih bolesnika, sudjeluje i ishemija sluznice prouzročena aterosklerotskim promjenama na arterijama koje GD sluznicu opskrbljuju krvlju. Naime, Sternby je još 1976. godine objavio rezultate patoanatomskog istraživanja provedenog u 5 europskih gradova na više od 50 000 bolesnika umrlih naglom smrću, u dobi od 40 do 59 godina.[1] U navedenom istraživanju zabilježeno je da je vrijed želuca ili dvanaesnika bio 5 puta češći u bolesnika u kojih je zabilježena opstrukcija lijeve koronarne arterije nego u bolesnika bez značajne KBS.[1] Iste je godine Canino u 85% bolesnika koje je podvrgao Billrothovoj II. operaciji na želučanim arterijama opazio izražene opstruktivne promjene aterosklerotskog karaktera, morfološki identične promjenama zabilježenim na koronarnim arterijama.[2] Na temelju 10-godišnjeg istraživanja u kojem je uspoređivana učestalost peptičnog vrijeda u bolesnika operiranih zbog akutne opstrukcije ilijakalnih i/ili femoralnih arterija i bolesnika operiranih zbog preponske kile, vaskularni kirurg Raso opazio je značajno veću učestalost želučanog ili duodenalnog vrijeda u bolesnika operiranih zbog akutne opstrukcije ilijakalnih i/ili femoralnih arterija, nego u bolesnika operiranih zbog preponske kile.[3] U navedenom je istraživanju peptični vrijed zabilježen u 18% bolesnika operiranih zbog akutne arterijske opstrukcije i u samo 3,3% bolesnika koji su operirani zbog preponske kile.[3] Povezanost peptičnog vrijeda i arterijske opstruktivne bolesti protumačena je aterosklerotskim promjenama potenciranim većim unosom masti zbog češćeg konzumiranja mlijeka, što je u to doba bio dio standardnog liječenja ulkusne bolesti.[3] S današnjega gledišta, za tumačenje rezultata navedenih istraživanja, od osobitog je značenja činjenica da u periodu u kojem su navedena istraživanja provedena ASK nije bila dio obaveznog liječenja bolesnika s KBS-om. Stoga značajno veću učestalost GD oštećenja u bolesnika s aterosklerotskom bolešću nije moguće objasniti isključivo štetnim učincima ASK na GD sluznicu. Potporu povezanosti KBS-a i GD oštećenja daje i naše ranije istraživanje u kojem je zabilježena nezavisna korelacija multiploga peptičnog ulkusa i signifikantne stenoze lijeve silazne koronarne arterije.[4]

Prema danas prihvaćenim spoznajama, zbog visokog stupnja metaboličke aktivnosti i znatnijeg zahtjeva za kisikom, održavanje normalnog krvotoka sluznice želuca važna je sastavnica otpornosti sluznice na ozljedu.[21] Nasuprot tomu, smanjenje opskrbe sluznice krvlju značajno pridonosi nastanku oštećenja želučane sluznice koja je zbog potpune odsutnosti enzima nužnih za anerobni put glikolize neprilagođena na anaerobni metabolizam.[21] Na temelju ovih spoznaja te rezultata navedenih istraživanja koja su upućivala na povezanost KBS-a i peptičnog vrijeda, u svojem smo istraživanju pošli od pretpostavke da težina aterosklerotskih promjena koronarnih arterija kao odraz generaliziranog aterosklerotskog procesa pozitivno korelira s učestalošću i težinom oštećenja GD sluznice. Navedenu pretpostavku također su podupirala ranija istraživanja u kojima je u bolesnika s pektoralnom anginom i preboljelim infarktom miokarda zabilježena značajno veća učestalost peptičnog vrijeda u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika.[13–17] Također, u prethodnim je istraživanjima u koronarnih bolesnika zabilježena značajno veća učestalost atipičnih, asimptomatskih ulkusa, najčešće smještenih u želucu, koji su često bili praćeni komplikacijama bolesti i smanjenom sekrecijom želučane kiseline.[13–17] Iz navedenih opažanja proizlazi da GD oštećenja u bolesnika s KBS-om mogu nastati slabljenjem obrambenih mehanizama prouzročenih poremećajima u terminalnoj cirkulaciji na razini GD sluznice u sklopu generaliziranih promjena mikrocirkulacije i homeostaze. Prema navedenim istraživanjima, nastanku ulcerozних i erozivnih lezija sluznice pridonosi smanjeno stvaranje mukoproteina i smanjena motorika želuca, koje su također uzrokovane promjenama na razini želučane cirkulacije.[13–17] Suprotno spomenutim rezultatima iz literature, a s obzirom na dokazanu epidemiološku povezanost, u našem istraživanju nije zabilježena očekivana korelacija težine aterosklerotskih promjena koronarnih arterija s učestalošću, oblikom i teži-

nom GD oštećenja. U tom je kontekstu moguće pretpostaviti da u koronarnih bolesnika ishemija GD sluznice nema ili ima tek manju ulogu u patogenezi GD oštećenja. Međutim nužno je spomenuti nekoliko odrednica koje su mogle značajno utjecati na rezultate ovog istraživanja. Težina koronarne ateroskleroze izražena u dostupnom skoriranju koje se koristi u literaturi, budući da predstavlja dogovorenu procjenu, ne mora vjerno odražavati stupanj poremećaja mikrocirkulacije i posljedične ishemije GD sluznice. Valja pretpostaviti da je narušena homeostaza sluznice u bolesnika s koronarnom bolesti kompleksan rezultat ishemije, kongestije, upale i djelovanja lijekova, ponajprije ASK.

Većina epidemioloških, opservacijskih i prospektivnih istraživanja kontroliranih placebom pokazala je da je kronična primjena ASK u dnevnoj dozi ≤325 mg praćena 2–4 puta većim rizikom od GD komplikacija u odnosu na primjenu placeba.[6,7] Iako je pokazano da sniženje doze ASK rezultira manjom učestalošću GD oštećenja, napose krvarenja iz ulkusa, u navedenim je istraživanjima opaženo da i vrlo niske doze ASK djeluju štetno na GD sluznicu. Naime, primjena ASK već u dnevnoj dozi od 10 mg smanjuje razinu prostaglandina u sluznici želuca za 60% i uzrokuje pojavu ulkusa.[22] Jednako tako, ako se ASK primjenjuje svaki treći dan u dozi od 81 mg, stvaranje prostaglandina u želučanoj sluznici suprimira se tijekom najmanje 5 dana od posljednje primjene ASK.[23] U tom je kontekstu moguće promatrati rezultate našeg istraživanja prema kojima je kronična primjena kardioprotektivnih doza ASK najvažniji nezavisni čimbenik oštećenja GD sluznice.

Prema rezultatima ranijih istraživanja primjena H_2-receptorskih antagonista pokazala se neučinkovitom u prevenciji GD oštećenja u bolesnika koji kronično primjenjuju NSAR/ASK.[24,25] Dapače, u nizu ranijih istraživanja istodobna primjena ovih lijekova i NSAR/ASK bila je praćena većom učestalošću GD oštećenja, osobito većom učestalošću njihovih komplikacija – krvarenja ili perforacije vrijeda.[24,25] Na temelju iznesenih rezultata pretpostavlja se da primjena H_2--receptorskih antagonista u uobičajenim terapijskim dozama ne postiže zalječenje GD oštećenja, a istodobnim ublažavanjem simptoma dispepsije omogućava napredovanje neprepoznatog GD oštećenja do kompliciranih oblika bolesti. Stoga naši rezultati prema kojima su H_2-receptorski antagonisti nezavisno korelirali s oštećenjem GD sluznice potvrđuju navedena opažanja te, istodobno, podupiru stav da se primjena ovih lijekova u uobičajenim terapijskim dozama ne preporučuje u profilaksi oštećenja GD sluznice uzrokovanih kroničnom primjenom NSAR/ASK.

Naše opažanje o nezavisnoj povezanosti GD oštećenja i pušenja podudarno je s ranijim istraživanjima.[10–12] Slabeći zaštitne mehanizme GD sluznice, pušenje usporava cijeljenje i potencira ponovnu pojavu ulkusa nakon njegova uspješnog zacjeljenja. Pušenje, naime, slabi izlučivanje sluzi i stvaranje prostaglandina u sluznici, smanjuje protok krvi u sluznici, koči lučenje faktora rasta iz slinovnica te naposljetku koči lučenje bikarbonata iz gušterače i GD sluznice.[10–12]

Opažanja o sudjelovanju infekcije *H. pylori* u riziku od nastanka GD oštećenja potaknutog primjenom NSAR/ASK još su uvijek kontradiktorna. Ranije je opaženo da infekcija *H. pylori* ima sinergistični učinak u nastajanju GD oštećenja samo u bolesnika koji kronično primjenjuju niske doze ASK, dok se taj učinak ne nalazi u bolesnika koji primjenjuju neaspirinske NSAR.[26] Ipak, u skladu s ranijim izvješćem,[27] naše istraživanje nije pokazalo značajan utjecaj infekcije *H. pylori* u nastajanju GD oštećenja u koronarnih bolesnika, unatoč istodobnoj kroničnoj primjeni niskih doza ASK.

Zaključak

Oštećenje GD sluznice u našem je istraživanju zabilježeno u više od 50% bolesnika s KBS-om. Najvažniji čimbenik rizika od GD oštećenje bila je kronična primjena kardioprotektivnih doza ASK. Nije zabilježena korelacija težine aterosklerotskih promjena koronarnih arterija s učestalošću, oblikom i težinom oštećenja GD sluznice. Navedeni rezultat implicira da u koronarnih bolesnika ishemija GD sluznice možda ima manju ulogu u patogenezi GD oštećenja, uz napomenu da dogovorna procjena težine ateroskleroze ne mora vjerno odražavati sveukupni stupanj narušene homeostaze sluznice. Treba pretpostaviti da u velikoj skupini koronarnih bolesnika s oštećenjem GD sluznice postoji podskupina koja posjeduje posebnu sklonost nastanku oštećenja sluznice. Moguće je da navedenu sklonost, u svjetlu epidemiološke i vjerojatne patogenetske poveznice između ateroskleroze i oštećenja GD sluznice, određuju specifični okolišni činitelji, uključivši i uzimanje antiagregacijskih lijekova i činitelji nasljeđa, uključivši i »proupalni« genotip (polimorfizam za interleukin 1β i C-reaktivni protein). Sukladno navedenomu, autori nastavljaju istraživanje.

Zahvala: Istraživanje je provedeno u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju te na Odjelu kardiokirurgije Kliničke bolnice Dubrava Zagreb, kao dio projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske pod naslovom »C-reaktivni protein i gastroduodenalno oštećenje u koronarnih bolesnika« br. 198-0000000-3103.

LITERATURA

1. *Sternby NH.* Atherosclerosis and peptic ulcer. Bull WHO 1976;53:571–7.
2. *Canino V, Massa F, Bonardi L.* Morphological studies of gastric arteries in patients with gastro-duodenal ulcer. Arch Sci Med (Torino) 1976; 133:109–13.
3. *Rasso AM, Rispoli P, Sisto G, Castagno PL.* Direct surgery of lesions of the femoropopliteal tract. Indications and treatment. Minerva Cardioangiol 1998;36:295.
4. *Banić M, Sutlić Z, Biočina B i sur.* Peptic ulcer disease in dyspeptic patients with ischemic heart disease: search and treat? Z Gastroenterol 2005;43:581–6
5. *Fabijanić D, Banić M, Sutlić Ž i sur.* Gastroduodenal lesions in coronary artery disease patients: frequency, endoscopic characteristics and risk factors. S Med J 2007;28:447–9.
6. *Sapoznikov B, Vilkin A, Hershkovici M, Fishman M, Eliakim R, Niv Y.* Minidose aspirin and gastrointestinal bleeding – a retrospective, case-control study in hospitalized patients. Dig Dis Sci 2005;50:1621–4.
7. *Niv Y, Battler A, Abuksis G, Gal E, Sapoznikov B, Vilkin A.* Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. Dig Dis Sci 2005;50:78–80.
8. *Kinjo K, Sato H, Sato H i sur.* Prevalence of Helicobacter pylori infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. Circ J 2002;66:805–10.
9. *Kanabay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Muderrisoglu H.* Helicobacter pylori seroprevalence in patients with coronary artery disease. Dig Dis Sci 2005;50:2071–4.
10. *Wang JY, Liu SB, Chen SY, Dobson A.* Risk factors for peptic ulcer in Shanghai. Int J Epidemiol 1996;25:638–43.
11. *Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT.* Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. Gastroenterology 1983;85:871–4.
12. *Eastwood GL.* Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? J Clin Gastroenterol 1997;25 (Suppl. 1):1–7.
13. *Gorunovsiaia IG.* Features of ulcer disease in elderly patients with ischemic heart disease. Eksp Klin Gastroenterol 2002;117:16–21.
14. *Loginov AS, Zvenigorodskaia LA, Potapova VB, Arbuzova VG, Korzhikov VV, Nilova TV.* The characteristics of peptic ulcer in subjects with concomitant ischemic heart disease. Ter Arkh. 1998;70:9–13.
15. *Baena Diez J, Lopez Gosp D, De La Poza AM, Raido Quintana E, Vila Capdevila M, Martinez Martinez J.* Association between ischemic heart disease and peptic ulcer. A case-control study. Gastroenterol Hepatol 2001;24:421–6.
16. *Korzihov VV, Zvenigorodskaia LA, Arbuzova VC.* The characteristics of the clinical picture and course of gastric and duodenal peptic ulcer in patients with ischemic heart disease. Ter Arkh 1990;62:50–2.

17. *Chernin VV, Bazhenov DV, Osadechii VA.* Clinico-morphological features of acute gastroduodenal erosion and ulcers in an unstable course of myocardial ischemia and role in disturbances of microcirculation, stomach function and their development. Ter Arkh 2003;75:14–8.
18. *Bi LC, Kaunitz JD.* Gastroduodenal mucosal defense: an integrated protective response. Curr Opinn Gastroenterol 2003;19:526–532.
19. *Gensini GG.* A more meaningful scoring system for determing the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983;51:606.
20. *Lanza FL, Royer GL, Nelson RS, Chen TT, Sechman CE, Rack MF.* A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. Am J Gastroenterol 1981;75:17–21.
21. *Louw JA, Marks IN.* Peptic ulcer disease. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:533–7.
22. *Cryer B, Feldman M.* Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. Gastroenterology 1999;117:17–25.
23. *Feldman M, Shewmake K, Cryer B.* Time course inhibition of gastric and platelet COX activity vs acetilsalicylic acid in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;272:G113–G120.
24. *Taha AS, Hundal O, Hawkwy CJ.* Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcer caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1996;34:1435–9.
25. *Yeomans ND, Tullasay Z, Juhasz L.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflamatory drugs. N Engl J Med 1998;338:719–26.
26. *Chan FKL, Chung SCS, Suen BY i sur.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001; 344:967–73.
27. *Hawkey CJ, Tuillasay Z, Szczepanski L.* Helicobacter pylori eradication in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the HELP NSAIDs study. Lancet 1998;352:1016–21.

* * *

Vijesti
News

HRVATSKO INTERNISTIČKO DRUŠTVO
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

organizira

5. HRVATSKI INTERNISTIČKI KONGRES

Opatija, 25.—28. rujna 2008.
Hotel »Kvarner«, Opatija, Hrvatska

Kontakt: prof. dr. Izet Aganović,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta,
KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
fax: +385-1-2420517,
e-mail: info@ik-2008.com, web: www.ik-2008.com

Hotelski smještaj: Turistička agencija DA RIVA,
M. Tita 162, 51410 Opatija,
tel: 051/272-990; fax: 051/272-482;
e-mail: da-riva@da-riva.hr; web: www.da-riva.hr

Informacije: Kotizacija iznosi 1200,00 kn i uključuje prisustvovanje kongresu, bodove liječničke komore, kongresne materijale, koktel dobrodošlice i društveni program. *Hrvatska liječnička komora* boduje ovaj skup: za aktivno sudjelovanje (predavači, posteri) 15 bodova, a za pasivno sudjelovanje 10 bodova.

Prijava za kongres biti će omogućena u Kongresnom uredu od 25. do 28. rujna 2008. godine od 8 do 20 sati. Sudionici koji su kotizaciju uplatili ranije svakako trebaju ponijeti kopiju uplatnice. Prijava će se također moći izvršiti putem interneta.

Prijava i prezentacija radova (pozvani predavači, mini simpozij, posteri). Rok za prijavu je 1. srpnja 2008. godine. Prijava rada moći će se izvršiti isključivo putem interneta. Sažeci svih prihvaćenih radova biti će objavljeni u suplementu Liječničkog vjesnika. Posteri će biti izloženi u dvorani hotela »Imperijal« od 26. do 28. listopada 2008. godine. Dimenzije postera moraju biti 120 cm (visina) × 90 cm (širina). Ocjenjivački žiri će nagraditi 10 najboljih radova.