

## KOUŘENÍ JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR NEMOCÍ ORL

Všechny patologické procesy vyvolané nebo podporované kouřením mají poškozující účinky na všechny tkáně: klinická manifestace následků kouření pak záleží na tom, kde se v těle kuřáka nachází *locus minoris resistentiae*, neboli cílový, nejvíce vnímavý orgán. U většiny prací, které našly horší zdravotní stav u kuřáků, se obvykle projevil i vztah mezi dávkou (počet cigaret/den, počet let kouření) a účinkem (zvýšením rizika, horším průběhem, častějším výskytem v mladších věkových skupinách). Podle současných znalostí přispívá kouření prokazatelně k rozvoji cca 25 různých onemocnění: k nim náleží i nemoci orgánů ušních nosních a krčních. Mnohá poškození zdraví jsou dokumentována i u pasivních kuřáků. Samozřejmě jsou mezi onemocněními souvisejícími s kouřením i ty, které jsou předmětem specifického zájmu odborníků ORL.

### UŠNÍ:

V experimentech byly prokázány vlivy expozice cigaretovému kouři na **poruchy funkce Eustachovy trubice**: zvýšený tlak při pasivním otevření i zavření, delší čas mukociliární clearance i změny aktivní clearance při pozitivním a negativním tlaku.

Mnoho studií dokumentuje vliv prenatální a postnatální expozice dětí pasivnímu kouření na vznik **zánětů středního ucha**, zejména opakovaných, a zánětů s výpotkem u kojenců do 1 roku věku: vztah mezi počtem denně vykouřených cigaret matkou a frekvencí výskytu otitis media byl vysoce signifikantní. Vztahy prokázala i studie ELSPAC u populace brněnských a znojenských dětí.

Bez námitek je dnes přijímán názor, že u kuřáků dochází dříve a rychleji k **presbyakusii**, samozřejmě při standardizaci dalších přispívajících faktorů, jako je expozice hluku, opakovaná zánětlivá a jiná ušní onemocnění a chirurgické zákroky. Kouření je významným rizikovým faktorem podporujícím škodlivé účinky hluku na sluch při profesionální expozici. I tato epidemiologická pozorování jsou podpořena experimentálními nálezy kochleárních poškození u exponovaných zvířat a klinickými nálezy poruch citlivosti sluchu u prenatální a postnatálně pasivně exponovaných dětí. V novějších studiích byly u experimentálních zvířat nalezeny struktury podobné nikotinovým receptorům na vlasových buňkách vnitřního ucha, což naznačuje možnost přímého ototoxického účinku.

### NOSNÍ:

Kuřáci a pasivní kuřáci mívají významně častěji **snížení citlivosti čichu**, což je fakt nejen všeobecně tušený, ale i objektivně prokázáný při studiích na dobrovolnících.

Poslední studie používající metody molekulární biologie prokázaly, že acetylcholinové receptory se nevyskytují jen na nervových buňkách, ale i na buňkách epiteliálních, meso a endoteliálních: byly m.j. nalezeny i v buňkách sliznice dutiny nosní. Soudí se, že nikotin se účastní na aktivaci těchto receptorů, což má za následek mobilizaci vápníku z intracelulárních depo a jeho prostup buněčnými membránami. Nikotin v dutině nosní tak může přispívat hyperpolarizaci s následným **chronickým zánětem**, poruchou funkce řasinek a poruchami buněčné diferenciaci. Obdobné mechanismy se mohou uplatňovat i v dolních cestách dýchacích.

Kouření se vyskytuje rovněž v etiopatogenezi **nosních polypů**, vedle dalších možných rizikových faktorů jako současný výskyt astmatu a alergické rhinitidy či profesní expozice prachu.

Velmi rozsáhlá americká studie zahrnující více než 20 tisíc osob starších 17 let našla vztah kouření k četnosti výskytu **sinusitis**: akutních, opakovaných i chronických. Další velmi významný vztah mělo sociální postavení a vzdělání vyšetřovaných osob. Tyto asociace se objevují velmi často i při jiných šetřeních a potvrzují, že kouření je spojeno s dalšími a pro zdraví významnými odlišnostmi životního stylu (především abusus alkoholu, nesprávná výživa), které škodlivý vliv kuřáctví dále podporují.

### **KRČNÍ:**

Kouření zhoršuje vnímavost **chut'ových sensorů** jazyka i měkkého patra tím, že zvyšuje práh jejich citlivosti. Poruchy byly nalezeny u všech 4 základních chutí, u mužů i u žen.

Hlasoví odborníci studovali vliv kouření a expozice pasivnímu kouření na **kvalitu hlasu** pomocí akustických, aerodynamických a videostroboskopických analýz. Na hlasivkách pasivně exponovaných se vyskytoval mírný edém a erytém a středně silné funkční změny. U aktivních kuřáků byla změny struktury a funkce hlasivek výraznější.

Řada epidemiologických studií poukazuje na velké sexuální a geografické rozdíly v incidenci **zhoubných nádorů horních oddílů trávicího a dýchacího ústrojí**, (rakoviny hlavy a krku). Je odhadováno, že rakovina dutiny ústní, jazyka, hltanu a hrtanu postihuje ročně asi 6,4 miliony lidí: u mužů je 11%, u žen 4,4% všech nádorů tvořeno právě těmito lokalizacemi. Ve vyspělých zemích patří rakovina těchto orgánů mezi vedoucí případy zhoubných nádorů. Mezi jednotlivými geografickými oblastmi jsou rozdíly v incidenci nepřehlédnutelné. Již tyto odlišnosti svědčí o tom, že na vzniku onemocnění se podílejí různé zevní faktory: k hlavním rizikům patří konzumace alkoholu, kouření, žvýkání tabáku a betelu, snad i viry Epstein-Barrové. Epidemiologické studie odhalily vztah k alkoholu a kouření porovnáním korelací incidence nádorů hlavy a krku k incidenci nádorů plic a úmrtnosti na jaterní cirhózu: korelační koeficienty byly obvykle vysoké. Abusus alkoholu (42 a více drinků týdně) se pokládá za vedoucí příčinu nádorového bujení v oblasti hlavy a krku. U kouření byl jednoznačně prokázán vztah dávky a účinku a typ tabáku (tmavý je účinnější než světlý, cigarety s filtrem riziko snižují). Současný příjem obou drog riziko rakoviny hlavy a krku násobí. Nejnovější souborné zpracování 21 epidemiologických studií přineslo závažné svědectví o vysokém riziku, které pro rakovinu v dutině ústní představují různé formy tzv. bezdýmého tabáku.

Nižší výskyt zhoubných onemocnění hlavy a krku u žen v porovnání s muži ve vyspělých zemích je vysvětlován zejména nižší konzumací alkoholu a kuřiva ženami. Ovšem při vzájemném srovnání rizika pro kouřící muže a kouřící ženy se ukazuje opakovaně, že **ženy jsou vnímavější** (relativní riziko mívají dvakrát až čtyřikrát vyšší). I když příčiny těchto sexuálních rozdílů ve vnímavosti neznáme, byly vysloveny hypotézy o možných vlivech deficitu vitamínů a některých minerálů, zejména železa, které jsou častěji pozorovány u žen.

Ve většině studií, které se zabývaly sledováním úspěšnosti léčby rakoviny hlavy a krku, se frekvence pacientů přežívajících 5 let po léčbě nádorů v dutině ústní a faryngu pohybuje kolem 54%, u nádorů laryngu je to 67%. Prognózu pacientů se skvamocelulárními karcinomy hlavy a krku zásadně ovlivňuje **výskyt metastáz** v lymfatických krčních uzlinách,

extrakapsulární šíření a vývoj dalších primárních tumorů. Kouření metastatický proces podporuje: v jedné studii byl výskyt metastáz v uzlinách a extrakapsulárního šíření u 100% kouřících pacientů i u bývalých kuřáků a jen u 54%, resp. 19% nekuřáků. Metastázy rovněž souvisely s konzumací alkoholu. Při operativní léčbě těchto nádorů se u kuřáků častěji vyskytují různé komplikace při hojení ran, podobně jako u jiných chirurgických výkonů.

Dvojnásobně až téměř čtyřnásobně vyšší riziko rakoviny hlavových a krčních orgánů bylo nalezeno i u středně a silně exponovaných pasivních kuřáků.

**Mechanismus účinků kouření** na nádorové bujení v oblasti hlavy a krku neznáme ještě zcela přesně. Kouřící pacienti mívají mnohem častěji tumory s p53 mutacemi než nekuřáci, což by mohlo znamenat, že u kuřáků probíhá proces karcinogenéze jinak než u nekuřáků. Za slibné markery karcinogenního rizika jsou pokládány metabolity vysoce reaktivních nesaturovaných aldehydů, jako akroleinu a crotonaldehydu, jejichž addukty na DNA jsou u kuřáků s nálezy prekarcinogenních lézí v dutině ústní několikanásobně zvýšené. V tumorózních tkáních také byly nacházeny DNK addukty 4-aminobifenyly, karcinogenu přítomnému v cigaretovém kouři (a některých plastických hmotách).

Při zkoumání vlivu kouření na zdraví obvykle rozlišujeme, zda nalezená poškození vyvolává **izolovaný nikotin**, který se používá při léčbě kuřácké závislosti ve farmaceutických přípravcích náhradní nikotinové terapie. Dosavadní výzkumy ukazují, že tablety ani žvýkačky nepoškozují sliznici dutiny ústní a jsou proto pro terapeutické použití zcela bezpečné. Naopak, použití nosních sprejů či inhalátorů může přispět k chronickému zánětu, i když názory zatím ještě nejsou jednoznačné.

Pro úplnost je třeba dodat, že kouření ukazuje vztah i k poměrně vzácnějším nádorům slinných žláz – tzv. **Warthinovu tumoru**: ve studiích z Pekingu a z Hustonu bylo shodně nalezeno mezi pacienty s tímto tumorem 94%, resp. 96% kuřáků.

**Zanechání kouření** je pro prevenci orofaciálních nádorů zcela zásadní. Pokles relativního rizika, resp. odds ratio je výrazný, prokázáný v mnoha studiích a podobný jako u rizika rakoviny plic. Význam má i zanechání kouření při diagnostice zhoubného nádoru: zvýší se šance, že anestézie a chirurgický zákrok bude bez vedlejších komplikací, organismus nebude nadále zatěžován tisíci chemických látek, k jejichž metabolismu musí vynaložit značné úsilí, že nebude ohrožován vasokonstrikčními a hemokoagulačními změnami, které zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací.

Při protikuřáckém poradenství u onkologických pacientů je třeba pomýšlet na tyto specifické okolnosti:

- šok, s nímž se pacient musí vyrovnat po sdělení diagnózy, může způsobit, že rady lékaře k zanechání kouření nevnímá
- proto rada k zanechání kouření musí být rutinní součástí každého rozhovoru s anesteziologem a chirurgem jako součást předoperační přípravy
- nekouření musí být samozřejmou součástí nemocničního režimu: proto má význam program tzv. „non-smoking hospitals – v nichž je kouření zakázáno všem
- pokud se léčba zahajuje ozařováním, dostává se pacient k chirurgovi až za 6 či více týdnů. Tento medicínský postup není tak dramatický jako operace a proto životní návyky pacientů, včetně kuřáctví, se často v tomto období nemění. Je proto nutné, aby rady k zanechání kouření poskytovali i odborníci pro radioterapii
- stres, který pomáhá zvládat nikotin, je u onkologických pacientů enormní. Pokud je to

pro pacienta nutné, je možno poskytovat nikotin formou náhradní nikotinové terapie.

Řada epidemiologických studií zaznamenala i **protektivní** význam výživy, konkrétně konzum dostatečného množství **ovoce a zeleniny** (alespoň 5x, lépe 9x denně), v prevenci prekarcinózních epitheliálních dysplázií i samotných nádorů v dutině ústní, hrtanu, hltanu, a jícnu: jejich účinky se vysvětlují bohatým obsahem antioxidantů.

**Závěr: Kouření představuje samostatný nezávislý rizikový faktor pro poškození smyslových funkcí (sluchu, čichu, chutě), pro akutní i chronická zánětlivá onemocnění a zejména pro zhoubné nádory v této lokalizaci. Vliv kouření je potencován zejména konzumací alkoholu a profesionální expozicí hluku a prachu. Výsledky četných epidemiologických pozorování jsou podporovány i biologicky přijatelným vysvětlením mechanismů účinku kouření na tkáně a orgány hlavy a krku, které byly prokázány v různých experimentálních studiích. Po zanechání kouření se riziko nemocí ORL významně snižuje. Protikuřácké poradenství se proto musí stát nedílnou součástí práce odborníků ORL.**

#### Literatura

**Bennett, KE, Haggard, MP:** Accumulation of factors influencing children's middle ear disease: risk factor modelling on a large population cohort. *J Epidemiol Comm Health*, 1998; 52: 786-793

**Collins, MM, Hawthorne, M, Elhmed, K, Gray, J:** The subjective effects of smoking on nasal symptoms. *Clin Otolaryngology*, 1999; 24: 324-327

**Collins, MM, Pang, YT, Loughran, S, Wilson, JA:** Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otorhinolaryngology*, 2002; 27: 314-317

**Cruikshanks, KJ, Klein, R, Klein, BEK aj.:** Cigarette smoking and hearing loss: The epidemiology of hearing loss study. *JAMA*, 1998; 279: 1715-1719

**Dubin, MG, Pollock, HW, Ebert, DS aj.:** Eustachian tube dysfunction after tobacco smoke exposure. *Otolaryngology, Head, Neck Surgery*, 2002; 126: 14-19

**Gryczynska, D, Kobos, J, Zakrzewska, A:** Relationship between passive smoking, recurrent respiratory tract infections and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology*, 1999; 49, Suppl 1: S275-S278

**Hindle, I, Downer, MC, Speight, PM:** The association between intra-oral cancer and surrogate markers of smoking and alcohol consumption. *Community Dental Health*, 2000; 17: 107-113

**Itoh, A, Nakashima, T, Arao, H aj.:** Smoking and drinking habits as risk factors for hearing loss in the elderly: epidemiological study of subject undergoing routine health checks in Aichi, Japan. *Publ Health*, 2001; 115: 192-196

**Keiger, CJH, Case, LD, Kendal-Reed, M aj.:** Nicotinic cholinergic receptor expression in the human nasal mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003; 112: 77-84

**Lee, L, Stemple, JC, Geiger, D, Goldwasser, R:** Effects of environmental tobacco smoke on objective measures of voice production. *Laryngoscope*, 1999; 109: 1531-1534

**Lieu, JEC, Feinstein, AR:** Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. *Arch Otolaryngology, Head, Neck Surgery*, 2000; 126: 940-946

**Mansour, OI, Snyderman, CH, D'Amico, F:** Association between tobacco use and metastatic neck disease. *Laryngoscope*, 2003; 113: 161-166

**Mizoue, T, Miyamoto, T, Shimizu, T:** Combined effect of smoking and occupational exposure to noise on hearing loss in steel factory workers. *Occup Environ Med*, 2003; 60: 56-61

**Morse, DE, Pendrys, DG, Katz, RV** aj.: Food group intake and the risk of oral epithelial dysplasia in a United States population. *Cancer Causes and Control*, 2000; 11: 713-720

**Muscat, JE, Richie Jr. JP, Thompson, S, Wynder, EL**: Gender differences in smoking and risk for oral cancer. *Cancer Res*, 1996; 56: 5192-5197

**Sato, K, Endo, S, Tomita, H**: Sensitivity of three loci on the tongue and soft palate to four basic tastes in smokers and non-smokers. *Acta Oto—Laryngologica*, 2002, 122, Suppl 4: 74-82

**Vories, AA, Ramirez, SG**: Warthin's tumor and cigarette smoking. *Southern Medical J*, 1997; 90: 416-418

**Zavras, AI, Douglass, CW, Joshipura, K** aj.: Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncology*, 2001; 37: 28-35

**Zhang, ZF, Morgenstern, H, Spatz, MR** aj.: Environmental tobacco smoking, mutagen sensitivity, and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000; 9: 1043-1049