

A dohányzás hatása a szívinfarktus utáni túlélésre – dohányzási paradoxon Magyarországon?

El-Meouch Nedim Márton¹ ■ Ferenci Tamás dr.² ■ Jánosi András dr.³

¹Budapesti Corvinus Egyetem, Közgazdaságtudományi Kar, Budapest

²Óbudai Egyetem, Neumann János Informatikai Kar, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

³Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A dohányzás és az infarktus bekövetkezése közötti szoros, pozitív kapcsolatot már az 1960–70-es években bebizonyították. A dohányzás prognosztikus jelentősége az infarktus akut szakában, illetve az akut szakot túlélte betegek esetén nem egyértelműen tisztázott. Számos tanulmány foglalkozik az úgynevezett „smoker’s paradox” (dohányzási paradoxon) jelenségével, vagyis azzal, hogy a szívinfarktust elszenvedő betegek körében a dohányosok alacsonyabb halálzási kockázattal rendelkeznek a nem dohányosokhoz képest. Noha a confounderekre való kontrollálás után ez a hatás több esetben eltűnt, a kérdésben még nem alakult ki nemzetközi konszenzus.

Célkitűzés: A tanulmány célja a dohányzás hatásának vizsgálata volt akut szívinfarktus miatt kezelt magyarországi betegek prognózisára, oly módon, hogy a betegek kockázati profiljára kontrolláltuk.

Módszer: A kutatás adatforrását a Gottsegen György Kardiológiai Intézet által működtetett Nemzeti Szívinfarktus Regiszter 2014 és 2016 közötti adatai jelentették (n = 20 811). Az elemzés többváltozós statisztikai eljárásokat alkalmaz a confounding szűrésére. A rövid távú túlélés vizsgálatánál logisztikus regresszióra, a hosszú távú túlélésnél – Cox-regresszióval, illetve „Accelerated Failure Time” (AFT-) modellekkel megvalósított – túléléselemzésre került sor. A többváltozós modellekben életkorra, nemre, az infarktus típusára (ST-elevációval vagy nem ST-elevációval járó esemény), a kezelés módjára (PCI igen versus nem), kreatinineltérésre, a prehospitális reanimáció és a kardiogén sokk tényére, valamint többféle társbetegségre, illetve kórelőzményi adataira kontrolláltunk.

Eredmények: Mind a rövid távú – 30 napos – halálozás (OR = 1,517, 99% konfidenciaintervallum: 1,229–1,872), mind a hosszabb távú túlélés (HR = 1,395, 99% konfidenciaintervallum: 1,232–1,579) tekintetében rosszabbak voltak a dohányzó betegek életkilátásai a nem dohányzókkal egybevetve az említett változókra történő kontrollálás után.

Következtetés: A dohányzási paradoxon nem figyelhető meg a magyar betegek esetében, sőt a dohányzás önmagában rontja az adott beteg túlélési esélyét.

Orv Hetil. 2018; 159(14): 557–565.

Kulcsszavak: smoker’s paradox, dohányzás, szívinfarktus, túlélés, mortalitás

Effect of smoking on survival after myocardial infarction – smoker’s paradox in Hungary?

Introduction: The strong, positive relationship between smoking and myocardial infarction was proven in the 1960s and 1970s. The prognostic significance of smoking in the acute phase of the infarction, and later in patients who survive the acute phase is, however, not clear. Numerous international studies focus on the phenomenon called the „smoker’s paradox”, which means that smokers have a lower mortality rate after suffering myocardial infarction than non-smokers. Although in many cases smoking does not have a positive effect on survival after controlling for confounders, an international consensus has not been reached regarding this issue.

Aim: The aim of this paper was to investigate whether the paradox effect exists in the case of Hungarian patients after controlling for the patients’ risk profiles.

Method: The database used for the research was based on the 2014–2016 data of the Hungarian Myocardial Infarction Registry (n = 20 811) supervised by the Gottsegen György National Institute of Cardiology. The present analysis uses multivariate methodology to adjust for confounding: logistic regression is used for the short-term survival and survival analysis – with Cox proportional hazards model and Accelerated Failure Time models – is used for the long-term survival. Age, sex, performing of PCI, type of infarction (ST-elevation or not), creatinine abnormality,

need for prehospital reanimation, cardiogenic shock and the presence of several comorbidities and medical history data were controlled for in the multivariate analysis.

Results: Both the short term – 30 day – mortality (OR = 1.517, 99% confidence interval: 1.229–1.872) and the long term mortality (HR = 1.395, 99% confidence interval: 1.232–1.579) were worse for smokers than non-smokers after adjusting for the abovementioned factors.

Conclusion: The “smoker’s paradox” cannot be observed in the case of Hungarian patients, moreover smoking in itself is associated with worse prognosis.

Keywords: smoker’s paradox, smoking, myocardial infarction, survival, mortality

El-Meouch Nedim M, Ferenci T, Jánosi A. [Effect of smoking on survival after myocardial infarction – smoker’s paradox in Hungary?]. *Orv Hetil.* 2018; 159(14): 557–565.

(Beérkezett: 2017. december 20.; elfogadva: 2018. január 18.)

Rövidítések

ACS = (acute coronary syndrome) akut coronariaszindróma; AFT = Accelerated Failure Time; AIC = Akaike információs kritérium; AMI = akut myocardialis infarctus; AUC = area under curve; NEAK = Nemzeti Egészségügyi Adatkezelő Központ; NSTEMI = nem ST-elevációs myocardialis infarctus; NSZR = Nemzeti Szívinfarktus Regiszter; PCI = percutan coronariaintervenció; STEMI = ST-elevációs myocardialis infarctus

A dohányzás és az infarctus bekövetkezése közötti szoros, pozitív kapcsolatot már az 1960–70-es években bebizonyították [1, 2]. Az akut myocardialis infarctus (AMI) – ideértve az ST-elevációval járó (STEMI) és a nem ST-elevációs infarctust (NSTEMI) – elszívése utáni túlélés és a dohányzási szokások között azonban nem egyértelmű a kapcsolat. Számos irodalmi adat igazolja, hogy a dohányosok jobb prognózissal rendelkeznek, ám az is ugyanilyen biztos, hogy ennek meghatározó oka egyszerűen a confounding, ezen belül is mindenekelőtt az életkor szerepe: a dohányosok hamarabb kapnak infarctust, márpedig a növekvő életkor nagyon drámaian rontja az életkilátásokat, így könnyen elképzelhető, hogy ez elfedi, vagy akár ellenkezőjére fordítja a dohányzás hatását, tehát a dohányosok kedvezőbb halálzási adatai ezen betegcsoport alacsonyabb átlagos életkorával magyarázhatók. Az igazi kérdés az, hogy az életkor és az egyéb confounderek teljes mértékben magyarázzák-e a tapasztalt túlélési előnyt, vagy esetleg a dohányzásnak tényleg van valamilyen kedvező szerepe önmagában is? A tanulmányok egy részében továbbra is megfigyelhető a paradox hatás, tehát a dohányzás önmagában pozitív hatással rendelkezik a túlélést tekintve, míg sok esetben ez a hatás a confounder változókra való kontrollálás után már nem szignifikáns.

Ezt az esetleges jobb prognózist „smoker’s paradox” (dohányzási paradoxon) néven említik. *Aune és mtsai* [3] 17 vizsgálat metaanalízise során azt találták, hogy hat tanulmányban volt kimutatható a dohányzási paradoxon. *Takagi és mtsai* [4] egy nagyobb anyagot vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy a dohányzás paradox ha-

tása a rövid távú (<30 nap) túlélés esetében figyelhető meg, míg a késői túlélés vizsgálatok a dohányzás kedvező hatása már nem igazolható. Mindkét szerzőcsoport a szisztematikus hibákban, a residualis confoundingban és a patogenezisek különbözőségében látja az ellentmondásos eredmények lehetséges magyarázatát. A jelen kutatás célja annak vizsgálata volt, hogy a dohányzási paradoxon kimutatható-e a hazai adatbázis vizsgálatok, illetve hogyan befolyásolja a dohányzás a szívinfarktusos betegek rövid és hosszabb távú életkilátásait. Az elemzés megvalósíthatóságát a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet által működtetett Nemzeti Szívinfarktus Regiszter biztosította, amelyben a szívinfarktus miatt kezelt betegek klinikai adatait, kezelésük részleteit 2014. január 1-je óta az ellátók kötelező jelleggel rögzítik.

Módszer

A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter (NSZR) működésének fontosabb szempontjait korábbi közleményünkben részletesen ismertettük [5]. Jelen feldolgozásunkban az NSZR-ben 2014. 01. 01. és 2016. 12. 31. között szívinfarktus miatt kezelt 47 412 beteg adatait elemeztük, akik közül a dohányzási szokással, illetve egyéb releváns tényezőkkel kapcsolatos teljes adatok 20 811 betegnél álltak rendelkezésre. Közülük 13 143 volt férfi (63,1%), életkoruk $65,2 \pm 12,7$ év volt, és az esetek közül 9374 (45,0%) volt STEMI. A dohányzási szokások tekintetében három kategóriát különböztettünk meg: soha nem dohányzott, dohányzott, de valamikor abbahagyta, a kórházi felvétel idején is rendszeresen dohányzott. (Az NSZR nem rögzíti, hogy a dohányzást abbahagyók mikor hagytak fel szokásukkal, így ezt tekintetbe vevő elemzést nem lehetett végezni.) A kutatás keretein belül végpontként vizsgáltuk a bármely okból bekövetkező halálzást (30 napon belüli mivoltát mint rövid távú halálzást és napi pontossággal feljegyzett mivoltát mint hosszú távú halálzást), amelyet a Nemzeti Egészségügyi Adatkezelő Központ (NEAK) nyilvántartásának felhasználásával határoztunk meg. A halálzást befolyásoló

tényezők között – a dohányzáson kívül – figyelembe vesszük a kórelőzményben szereplő betegségeket és beavatkozásokat, a társbetegségeket, az életkort, a nemet, az infarktus típusát (STEMI versus NSTEMI), a kezelés módját (PCI igen versus nem), a prehospitális időszakban végzett újraélesztést, a felvétel idején észlelt kardiogén sokkot, valamint a kezelés során észlelt vesefunkciót (a szérumkreatinin normális versus kóros). E potenciális confoundereket többváltozós statisztikai módszerek (regressziós modellezés) alkalmazásával kontrolláltuk. A többváltozós elemzés módszertanának lényege, hogy a lehetséges confounder változókra kontrollál, így általa képesek lehetünk a dohányzásnak a modellben szereplő magyarázó változóktól megtisztított hatását mérni. A többváltozós elemzésnél kétféle regressziós módszert választottunk ki ahhoz, hogy meg tudjuk becsülni a dohányzás valódi hatását: a logisztikus regressziót és a túléléselemzést. Mindkét regressziós módszer segítségével arra a kérdésre koncentráltunk, hogy a dohányzás önmagában, a confounder változókra való kontrollálás után, rendelkezik-e (és milyen irányban) szignifikáns prediktív hatással a túlélésre. A rendkívül nagy elemszámra való tekintettel az elemzés során azon hatásokat tekintettük statisztikai szempontból jelentősnek, amelyek egyszázalékos szinten szignifikánsak voltak. A modellezés során teszteltük, hogy az életkor változó lineáris kapcsolatban van-e a függő változóval (vagy nemlineáris a hatása), mégpedig köbös spline-okkal történő kibontás segítségével. Ezután megvizsgáltuk, hogy az összes magyarázó változó diagnózisváltozóval (STEMI/NSTEMI) vett interakciós tagjai összességükben jelentős hatással bírnak-e; ez azért fontos, mert felmerül a lehetőség, hogy a két diagnóziscsoport eltérően viselkedik a vizsgált kérdés szempontjából. A modellselekciónál a nem szignifikáns paraméterekkel rendelkező változókat nem vettük ki a modellből, hiszen a kutatás alapja egy kiemelt hatás felmérése volt (a dohányzás hatása), ebben az esetben a modellben hagyott nem szignifikáns – de potenciálisan confounder – változók megtartásával járó negatív hatás kisebb, mint a megtartásukkal járó pozitív hatás, hiszen növelik annak valószínűségét, hogy a vizsgált változó konfidenciaintervalluma megfelelő lesz [6].

A végső modellt penalizált maximum likelihood eljárás segítségével becsültük. Ezen kiigazítás mögött a túlilleszkedés elleni védelem áll, így – bár torzított lesz a becslés – az átlagos négyzetes hiba csökken, a becsült paraméter értéke közelebb kerül a keresett, ismeretlen paraméter értékéhez. Az optimális büntetőfaktor a – *Hurvich és mtsai* szerinti – Akaike információs kritérium (AIC) legmagasabb értékével rendelkező modellnél használt büntetőfaktor lett. A modell megbecslése után, annak érdekében, hogy a túlilleszkedés jelentette optimizmustól tisztítva értékelhessük, bootstrap módszerrel validáltuk azt. A validálás célja, hogy képet adjon a modell általánosítóképességéről, tehát hogy a modell mennyire működik jól akkor, ha adatbázison kívüli adatokra alkalmazzuk [6].

A túléléselemzés az eltelt idő („time-to-event”) jellemű végpont esetében alkalmazandó. Ez azt jelenti ebben az esetben, hogy a modell eredményváltozója megmutatja, hogy a kezdeti eseménytől (szívinfarktus) számítva mennyi ideig maradt életben a beteg. Az adatbázisban azok a betegek szerepelnek, akik a 2014. 01. 01-től 2016. 12. 31-ig tartó időintervallumban kerültek kórházba szívinfarkttal; túlélésük megfigyelése 2017. 06. 30-ig tartott. Természetesen nem minden beteg halt meg 2017. 06. 30-ig, az ekkor életben lévő betegeket cenzoráltuk [7]; a medián utánkövetési idő 509 nap volt.

A dohányzás szerinti hosszú távú túlélés egyváltozós, korrigálatlan prognózisát először a Kaplan–Meier nem paraméteres becslési eljárás segítségével készült túlélési görbék alapján vizsgáltuk. A későbbi elemzés során elsősorban Cox-PH (proporcionális hazard) félparaméteres modellel vizsgáltuk a túlélést. A modell azt feltételezi, hogy két egyén között a házardhányados időtől független, és azonos baseline-kockázattal rendelkeznek [8].

A túléléselemzés modellépítése során az arányos házardfeltevést is megvizsgáltuk, s ha ez nem teljesült, akkor rétegeztük a megfelelő változó szerint a modellt [8].

A Cox-PH félparaméteres elemzésen kívül az AFT (Accelerated Failure Time) modelleket is használtuk. Az AFT-modellek lényege, hogy az egyén túlélésére valamilyen ismert eloszlást feltételez – szemben a Cox-moddal –, és azt feltételezi, hogy ennek paraméterét módosítják a magyarázó változók. A későbbiekben az AIC (Akaike információs kritérium) alapján a következő eloszlású modellekből választottuk ki a legmegfelelőbbet: Weibull, exponenciális, normális, logisztikus, lognormális, loglogisztikus. Az AFT-modellekhez szükséges volt az adatbázis átalakítása. Azon betegek túlélési idejét, akik a szívinfarktus bekövetkeztének napján haltak meg, 0-ról 0,5 napra változtattuk meg [9]. A tanulmányban megjelenő esélyhányadosok, házardhányadosok és túlélési idő-hányadosok az adott prediktor változók tekintetében megegyeznek a változók modellegenletekben megjelenő megfelelő paramétereinek exponenciálisával. Ezen hányadosok az egyes elemzéseknél a különböző halálozási kockázatokat mutatják: a logisztikus regresszióban két – csak az adott változó értékében eltérő – egyén egymáshoz képest való elhalálozási esélyeinek, a Cox-PH-túléléselemzésben az elhalálozási házardjainak, az AFT-modellezésnél pedig a túlélési időknek a hányadosát mutatják a többi változó változatlansága mellett.

A statisztikai modellezéshez az R programcsomag 3.3.2-es verzióját használtuk [10]. Az R-ben meglévő alapvető szoftvercsomagokon kívül az elemzés során az rms statisztikai csomagot is felhasználtuk [11].

Eredmények

A betegpopuláció jellemzése

A vizsgált populáció fontosabb jellemzőit – a dohányzási szokások szerint kialakított csoportok szerint – az 1. tábl-

1. táblázat | A dohányzás változó szerint csoportosított alapvető tulajdonságok

Változó	Dohányzik	Soha nem dohányzott	A dohányzást abbahagyta	Abbahagyta + Soha nem dohányzott	p-érték
Elemiszám	8137	8520	4154	12 674	–
Életkor	57,85 (58,11) ± 10,49 (50,71–60,7) [22,3–96,8]	70,97 (72,07) ± 12 (63,08–80,05) [17,01–103,44]	67,75 (67,65) ± 10,82 (60,79–75,44) [20,97–96,81]	69,91 (70,58) ± 11,73 (62,08–78,71) [17,01–103,44]	<0,0001
Férfi	5815 (71,46%)	4111 (48,25%)	3217 (77,44%)	7328 (57,82%)	<0,0001
Prehospitális reanimáció	222 (2,73%)	167 (1,96%)	69 (1,66%)	236 (1,86%)	0,0012
Kardiogén sokk	232 (2,85%)	221 (2,59%)	106 (2,55%)	327 (2,58%)	0,3172
Myocardialis infarctus	1882 (23,13%)	2372 (27,84%)	1433 (34,5%)	3805 (30,02%)	<0,0001
Stroke	498 (6,12%)	832 (9,77%)	495 (11,92%)	1327 (10,47%)	<0,0001
Szívelégtelenség	771 (9,48%)	1447 (16,98%)	966 (23,25%)	2413 (19,04%)	<0,0001
Hyperlipidaemia	2571 (31,6%)	3019 (35,43%)	1787 (43,02%)	4806 (37,92%)	<0,0001
Hypertonia	5542 (68,11%)	7175 (84,21%)	3559 (85,68%)	10 734 (84,69%)	<0,0001
Diabetes mellitus	1841 (22,63%)	2990 (35,09%)	1561 (37,58%)	4551 (35,91%)	<0,0001
Perifériális érbetegség	1137 (13,97%)	955 (11,21%)	863 (20,78%)	1818 (14,34%)	<0,0001
Kóros kreatininszint	1772 (21,78%)	3012 (35,35%)	1410 (33,94%)	4422 (34,89%)	<0,0001
Diagnózis (STEMI)	4370 (53,71%)	3504 (41,13%)	1500 (36,11%)	5004 (39,48%)	<0,0001
PCI-kezelés	6460 (79,39%)	6066 (71,2%)	3024 (72,8%)	9090 (71,72%)	<0,0001
Koronarográfia: egyér-betegség	3858 (52,02%)	3150 (42,61%)	1584 (43,66%)	4734 (42,96%)	
Koronarográfia: kétér-betegség	1844 (24,86%)	1880 (25,43%)	936 (25,8%)	2816 (25,55%)	
Koronarográfia: háromér-betegség	940 (12,64%)	1244 (16,83%)	663 (18,27%)	1907 (17,3%)	
Koronarográfia: Főtörzsbetegség	383 (5,16%)	515 (6,97%)	242 (6,67%)	757 (6,87%)	
Koronarográfia: Negatív	392 (5,29%)	603 (8,16%)	203 (5,6%)	806 (7,03%)	
30 napos halálozás	423 (5,2%)	719 (8,44%)	290 (6,98%)	1009 (7,96%)	<0,0001

Megjegyzés: Az életkor oszlop értékei a következő formátumban vannak megadva: átlag (medián) ± szórás (interkvartilis terjedelem) [minimum–maximum]. A p-érték a Dohányzik és a Soha nem dohányzott csoportok arányainak összehasonlítását tartalmazza.

Kategoriális változók esetén Fisher-egzakt-tesztet, a kor folytonos változónál Kruskal–Wallis-tesztet használtunk. A társbetegségek kórelőzményben szereplő betegségeket takarnak.

lázat foglalja össze. A szívinfarktus időpontjában a dohányosok átlagéletkora szignifikánsan, 13 évvel alacsonyabb volt, mint a nem dohányosoké, és 10 évvel volt alacsonyabb, mint azoké, akik abbahagyták a dohányzást. Emellett a dohányosok (és a dohányzást abbahagyók) esetében szignifikánsan nagyobb a férfiak részaránya, mint a nem dohányosoknál. A nem dohányzók csoportjában a kórelőzményben szignifikánsan nagyobb arányban szerepelt szívelégtelenség, stroke és myocardialis infarctus. Több nem dohányzó beteg volt diabeteses, hypertoniás és hypercholesterinaemiás, és gyakoribb volt a kóros vesefunkció. A dohányosoknál gyakoribb volt a prehospitális reanimáció, az ST-elevációval járó szívinfarktus, illetve a perifériás érbetegség. Összességében kijelenthető, hogy a nem dohányosok a halálozás szempontjából kockázatosabb profillal rendelkező csoportnak számítanak a dohányosoknál. A kockázatosabb betegségprofil legfontosabb tényezője a magasabb életkor, mivel a társbetegségek előfordulása – ismerten – szoros kapcsolatban áll a magasabb életkorral. A 30 napos elha-

lálózást tekintve látható, hogy a nem dohányzók szignifikánsan nagyobb arányban haltak meg a dohányzókhoz képest (ez tehát az egyváltozós, confoundingra nem kontrollált eredmény).

Többváltozós elemzés – rövid távú túlélés

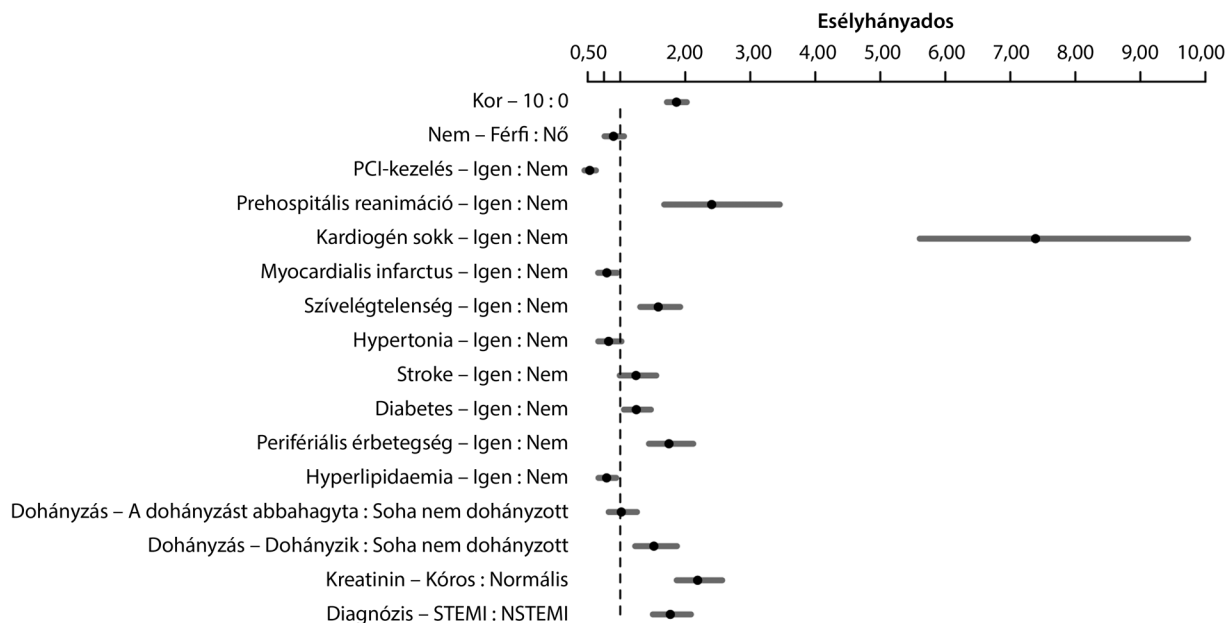
A logisztikus modellépítés során a kor változó nemlineáris hatása elhanyagolhatónak bizonyult: p-érték = 0,5308, valamint a diagnózissal vett interakciók teljes hatása sem volt szignifikáns: p-érték = 0,2281, így az interakció nélküli és korban lineáris modellt használtuk a továbbiakban. A rövid távú túlélést vizsgáló, végső logisztikus modell eredményei a regresszió koefficienseit, a változók szignifikanciáját és a korrigált esélyhányadosokat tartalmazó 2. táblázatban és grafikusán az 1. ábrán láthatók.

A modell szerint a rövid távú elhalálozás valószínűségét szignifikánsan növelő változók: a kor, a prehospitális reanimáció, a kardiogén sokk, a szívelégtelenség, a dia-

2. táblázat | A logisztikus regresszió végső modelljének eredményei

Változó	Koefficiens (SE)	p-érték	Esélyhányados (99% CI)
Intercept	-7,357 (0,266)	<0,0001	-
Kor	0,062 (0,003)	<0,0001	[+ 10 év]: 1,864 (0,718–2,023)
Nem = Férfi	-0,11 (0,065)	0,088	[Férfi : Nő]: 0,896 (0,758–1,058)
Preshospitális reanimáció = Igen	0,878 (0,14)	<0,0001	[Igen : Nem]: 2,406 (1,676–3,454)
Kardiogén sokk = Igen	2 (0,107)	<0,0001	[Igen : Nem]: 7,387 (5,606–9,734)
Myocardialis infarctus = Igen	-0,232 (0,072)	0,0012	[Igen : Nem]: 0,793 (0,66–0,954)
Stroke = Igen	0,217 (0,087)	0,013	[Igen : Nem]: 1,242 (0,992–1,554)
Szívélgtelenség = Igen	0,46 (0,075)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,585 (1,307–1,922)
Hyperlipidaemia = Igen	-0,236 (0,067)	0,0004	[Igen : Nem]: 0,79 (0,665–0,938)
Hypertonia = Igen	-0,197 (0,084)	0,019	[Igen : Nem]: 0,821 (0,662–1,019)
Diabetes mellitus = Igen	0,221 (0,064)	0,0006	[Igen : Nem]: 1,247 (1,057–1,471)
Perifériális érbetegség = Igen	0,559 (0,075)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,749 (1,441–2,123)
Kreatininszint = Kóros	0,784 (0,062)	<0,0001	[Kóros : Normális]: 2,19 (1,868–2,568)
Diagnózis = STEMI	0,571 (0,064)	<0,0001	[STEMI : NSTEMI]: 1,77 (1,501–2,087)
PCI-kezelés = Igen	-0,634 (0,064)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,53 (0,45–0,626)
Dohányzás = A dohányzást abbahagyta	0,016 (0,083)	0,8439	[Abbahagyta : Nem dohányzik]: 1,016 (0,822–1,257)
Dohányzás = Dohányzik	0,417 (0,082)	<0,0001	[Dohányzik : Nem dohányzik]: 1,517 (1,229–1,872)

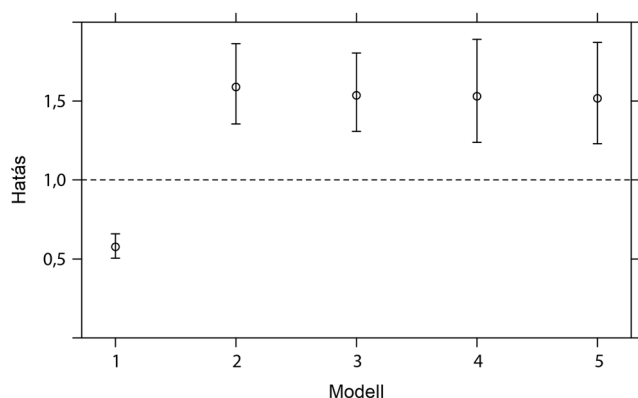
Megjegyzés: A koefficiensek mellett a hozzájuk tartozó standard hibák, az esélyhányadosok mellett a 99 százalékos konfidenciaintervallumok találhatóak ívelt zárójelben.



1. ábra | A végső logisztikus modellben szereplő prediktor változók esélyhányadosai. A pont a pontbecslést, a szakasz a 99%-os konfidenciaintervallumot jelöli. A kor változó esélyhányadosa 10 évvel nagyobb életkorra vonatkozik

betes, a perifériális érbetegség, a STEMI diagnózis és a kóros kreatininszint. Ezzel szemben a rövid távú elhalálozás veszélyét szignifikánsan csökkentő változók a PCI-kezelés, a korábbi myocardialis infarctus és a hyperlipidaemia voltak. A nem, a stroke és a hypertonia nem voltak szignifikáns befolyásoló tényezők.

A modell robusztusságát tesztelven a confounder változóknak [Dohányzik : Soha nem dohányzott] az esélyhányadosra gyakorolt addicionális hatását a 2. ábrán részletezzük. A [Dohányzik : Soha nem dohányzott] esélyhányados már a kor változóval a modellbe való bevétele után ellentétesen szignifikáns hatásúvá válik, és a



2. ábra | A [Dohányzik : Soha nem dohányzott] esélyhányados alakulása a logisztikus modellépítés során

későbbi változók bevétele után is megtartja hatását. Az első modell a korrigálatlan esélyhányadosokat tartalmazza, ezután a további modellek a következő korrekciókat (addicionális változókat) tartalmazzák: 2. Kor; 3. Kor + PCI-kezelés + Diagnózis; 4. Kor + PCI-kezelés + Diagnózis + Társbetegségek; 5. Kor + PCI-kezelés + Diagnózis + Társbetegségek + Modell-büntetőfaktor (Végső modell).

Az eredmények tehát azt támasztják alá, hogy a paradox hatás, miszerint a szívinfarktus utáni túlélés szempontjából önmagában kedvező hatású a dohányzás, nincs jelen a magyar betegek rövid távú túlélését tekintve. Ezzel ellentétesen, a dohányzás önmagában növeli a rövid távú elhalálozás valószínűségét a magyar betegek körében. A dohányzó betegeknek a nem dohányzókkal szembeni szignifikánsan alacsonyabb rövid távú halálzási rátáját teljes mértékben magyarázta a szívinfarktus idején jelentősen alacsonyabb életkoruk és kedvezőbb

kockázati profiljuk. A modell minimális optimizmussal rendelkezett, a túlilleszkedés nem volt számottevő, validált AUC-je 0,804, jól kalibrált.

Többváltozós elemzés – hosszú távú túlélés

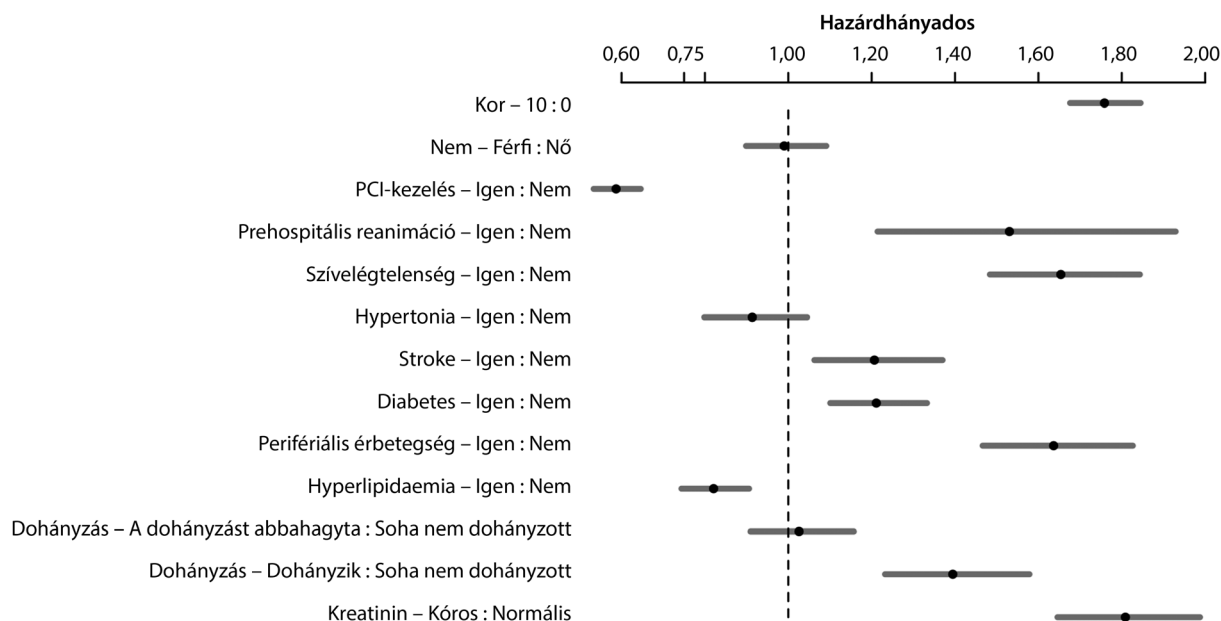
Figyelemmel a proporcionális hazard feltevésre, a modellt a feltevés teljesülését leginkább sértő változókkal, a kardiogén sokkal, a diagnózissal (STEMI/NSTEMI) és a korábbi myocardialis infarctussal végeztük el a rétegzést, így azokra a végső modellben paramétert és hazardhányadost nem kaptunk. A Cox-PH-túléléselemzésre alapozott modellépítés során is elhanyagolhatónak bizonyult a kor változó nemlineáris hatása: p-érték = 0,5882 és a diagnózissal vett interakciók teljes hatása sem volt szignifikáns: p-érték = 0,1196, így az interakció nélküli és korban lineáris modellt használtuk a továbbiakban. A hosszú távú túlélést vizsgáló, Cox-PH végső modell eredményeit, a regresszió koefficienseit, a változók szignifikanciáját és a hazardhányadosokat a 3. táblázat mutatja. A hazardhányadosok és azok konfidenciaintervallumai a 3. ábrán láthatók grafikusán.

A confounder változók közül a stroke hatása szignifikánssá vált, 1-nél magasabb a hozzá tartozó hazardhányados, tehát önmagában növeli a hosszú távú elhalálozást. Ami a „smoker’s paradox” jelenséget illeti, a [Dohányzik : Soha nem dohányzott] hazardhányados 1-nél szignifikánsan magasabb, tehát a dohányzás önmagában – az egyváltozós elemzés eredményével ellentétesen, amelynél a dohányosok szignifikánsan kedvezőbb túlélési prognózissal rendelkeztek – nemcsak, hogy nem csökkenti, de szignifikánsan növeli a hosszú távú elhalálozás valószínűségét.

3. táblázat | A végső Cox-PH-modell eredményei

Változó	Koefficiens (SE)	p-érték	Hazardhányados (99% CI)
Kor	0,056 (0,002)	<0,0001	[+10 év]: 1,759 (1,676–1,845)
Nem = Férfi	-0,01 (0,038)	0,7948	[Férfi : Nő]: 0,99 (0,899–1,091)
Preshospitális reanimáció = Igen	0,426 (0,09)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,531 (1,214–1,929)
Stroke = Igen	0,188 (0,049)	0,0001	[Igen : Nem]: 1,207 (1,063–1,37)
Szívelégtelenség = Igen	0,503 (0,042)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,654 (1,484–1,843)
Hyperlipidaemia = Igen	-0,198 (0,038)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,821 (0,744–0,906)
Hypertonia = Igen	-0,09 (0,052)	0,0834	[Igen : Nem]: 0,914 (0,799–1,045)
Diabetes mellitus = Igen	0,192 (0,037)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,211 (1,101–1,333)
Perifériális érbetegség = Igen	0,493 (0,043)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,637 (1,466–1,827)
Kreatininszint = Kóros	0,593 (0,037)	<0,0001	[Kóros : Normális]: 1,809 (1,646–1,988)
PCI-kezelés = Igen	-0,533 (0,037)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,587 (0,533–0,646)
Dohányzás = A dohányzást abbahagyta	0,026 (0,047)	0,5863	[Abbahagyta : Nem dohányzik]: 1,026 (0,909–1,157)
Dohányzás = Dohányzik	0,333 (0,048)	<0,0001	[Dohányzik : Nem dohányzik]: 1,395 (1,232–1,579)

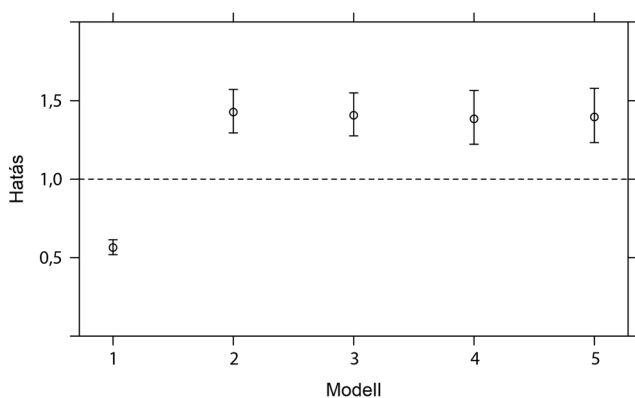
Megjegyzés: A koefficiensek mellett a hozzájuk tartozó standard hibák, a hazardhányadosok mellett a 99 százalékos konfidenciaintervallumok találhatóak ívelt zárójelben. A modellt a kardiogén sokkal, a diagnózissal (STEMI/NSTEMI) és a myocardialis infarctussal rétegeztük, így azoknak a paramétere és korrigált hazardhányadosa nem szerepel a táblázatban.



3. ábra | A végső Cox-PH-modellben szereplő prediktor változók korrigált hazárdhányadosai. A pont a pontbecslést, a szakasz a 99%-os konfidenciaintervallumot jelöli. A kor változó hazárdhányadosa 10 évvel nagyobb életkorra vonatkozik

A 4. ábra a [Dohányzik : Soha nem dohányzott] hazárdhányadosát mutatja a modellbővítések függvényében. Látható, hogy a dohányzás szignifikánsan pozitív hatása a kor változó bevétele után eltűnt, és át is alakult szignifikánsan negatív hatássá, ami a végső modellig nem is változott. Az első modell a korrigálatlan hazárdhányadosokat tartalmazza, ezután a további modellek a következő korrekciókat tartalmazzák: 2. Kor; 3. Kor + PCI-kezelés + Diagnózis; 4. Kor + PCI-kezelés + Diagnózis + Társbetegségek; 5. Rétegzett (végső) modell.

Az összes AFT-modell alátámasztotta a Cox-PH-modellben kapott fő következtetést, miszerint a dohányzás paradox hatása nem igazolható, éppen ellenkezőleg: a dohányzás szignifikánsan negatív hatással bír a túlélésre (a dohányzást abbahagyók és a nem dohányzók között nincs szignifikáns különbség). Az AIC-értékek alapján a



4. ábra | A [Dohányzik : Soha nem dohányzott] hazárdhányados alakulása a Cox-PH-modell építése során

lognormális eloszlású AFT-modell illeszkedett a leginkább az adatbázisra (legalacsonyabb AIC-érték: 53 462,51; a többi modell AIC-je: Weibull: 53 672,59, exponenciális: 58 047,16, Gauss: 64 058,4, logisztikus: 64 315,63, loglogisztikus: 53 498,98), így annak eredményeit tartalmazza az 4. táblázat.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban a nem dohányzó betegek idősebbek voltak, kórelőzményükben gyakoribb volt a szívelégtelenség, a stroke és a megelőző szívinfarktus, ezen túl gyakoribb volt a társbetegségek előfordulása (hypertonia, diabetes mellitus) is. Az irodalmi adatok ezeket a megfigyeléseket alátámasztják.

A dohányzás prognosztikus jelentőségét vizsgáló tanulmányok közül kiemelésre méltó *Aune és mtsai* [3] metaanalízise. A szerzők a 2010. szeptember előtt publikált azon tanulmányokat elemezték, amelyek akut coronariaszindróma (ACS) miatt kezelt betegek esetén vizsgálták a dohányzás prognosztikus jelentőségét. Az elemzés azon tanulmányokat foglalta magába, amelyekben száznál több dohányos, illetve száznál több nem dohányzó beteg szerepelt, illetve amelyek egyaránt tartalmaztak nyers és korrigált becsléseket a dohányzás hatására vonatkozóan. Az általuk vizsgált 17 tanulmányból 6-nál volt tapasztalható a „smoker’s paradox” jelensége a többváltozós elemzés után is, míg a maradék 11 esetében nem. Az utánkövetés időszaka szerint lebontva különböző gyakorisággal figyelték meg a paradox hatást: a rövid távú (kórházon belüli) elhalálozást vizsgáló 6 tanulmány közül 2-nél, az egy és hat hónap közötti utánkövetést vizsgáló cikkek közül 6 cikkből 4 esetében, míg

4. táblázat | A lognormális AFT-modell eredményei

Változó	Koefficiens (SE)	p-érték	Túlélési-idő-hányados (99% CI)
Intercept	20,149 (0,41)	<0,0001	–
Kor	–0,134 (0,005)	<0,0001	[+10 év]: 0,262 (0,232–0,297)
Nem = Férfi	0,127 (0,096)	0,1864	[Férfi : Nő]: 1,135 (0,887–1,452)
Preshospitális reanimáció = Igen	–1,649 (0,256)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,192 (0,1–0,371)
Kardiogén sokk = Igen	–3,92 (0,211)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,02 (0,012–0,034)
Myocardialis infarctus = Igen	–0,051 (0,104)	0,6205	[Igen : Nem]: 0,95 (0,728–1,241)
Stroke = Igen	–0,64 (0,138)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,527 (0,37–0,751)
Szívélgtelenség = Igen	–1,259 (0,116)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,284 (0,211–0,383)
Hyperlipidaemia = Igen	0,49 (0,098)	<0,0001	[Igen : Nem]: 1,632 (1,268–2,099)
Hypertonia = Igen	0,191 (0,125)	0,1268	[Igen : Nem]: 1,21 (0,877–1,669)
Diabetes mellitus = Igen	–0,487 (0,096)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,614 (0,48–0,787)
Perifériális érbetegség = Igen	–1,322 (0,118)	<0,0001	[Igen : Nem]: 0,267 (0,197–0,361)
Kreatininszint = Kóros	–1,582 (0,094)	<0,0001	[Kóros : Normális]: 0,206 (0,161–0,262)
Diagnózis = STEMI	–0,742 (0,095)	<0,0001	[STEMI : NSTEMI]: 0,476 (0,373–0,608)
PCI-kezelés = Igen	1,44 (0,099)	<0,0001	[Igen : Nem]: 4,221 (3,275–5,44)
Dohányzás = A dohányzást abbahagyta	–0,058 (0,121)	0,6299	[Abbahagyta : Nem dohányzik]: 0,943 (0,69–1,289)
Dohányzás = Dohányzik	–0,766 (0,119)	<0,0001	[Dohányzik : Nem dohányzik]: 0,465 (0,343–0,631)

Megjegyzés: A koefficiens mellett a hozzájuk tartozó standard hibák, a túlélési-idő-hányadosok mellett a 99 százalékos konfidenciaintervallumok találhatóak ívelt zárójelben. A szívinfarktus napján elhalálozott betegek túlélési idejét 0,5 napra változtattuk.

a hat hónap és három év közötti utánkövetést elemző 5 tanulmány esetében egyiknél sem tapasztalták a jelenséget. Felhívják a figyelmet arra, hogy a dohányzás paradox hatását igazoló közlemények az 1980-as években, illetve az 1990-es évek elején készültek, amikor az invazív revascularisatio nem számított rutinmódszernek. Az ellentmondó hatás magyarázatoként három lehetséges teóriát írtak le: a szisztematikus hibákat, a nem kontrollált confoundingot és a patogenezisek különbözőségét. Az első a publikációs torzításban vélte felfedezni a jelenség okát, amely a publikációk megjelenésének idejével magyarázható. Emellett az is növelheti a szisztematikus hiba elkövetésének valószínűségét, ha a kórházi felvételt megelőző halálozások nagyobb arányban fordulnak elő a dohányosoknál a nem dohányosokhoz képest, mivel a tanulmányok nagy része csak a kórházban ellátott betegekkel foglalkozott. Saját vizsgálatunk eredménye is erre utal, miszerint a dohányosok között gyakoribb volt a prehospitalis reanimáció. (Ez természetesen csak implicit jel, a prehospitalis halálózásra – a legtöbb irodalomhoz hasonlóan – azonban a mi adatforrásunk sem tartalmaz információt.) Hasonlóképp nem volt információ arról sem, hogy a dohányzást abbahagyó betegek esetében mikor történt a dohányzás abbahagyása. A második lehetséges magyarázat a residualis confounding, amely arra utal, hogy a mérési hibák vagy a modellekben még mindig nem szereplő, kihagyott releváns kockázati faktorok, azaz nem kontrollált confounderek továbbra is okozhatják ugyanazt a torzítást.

Takagi és mtsai [4] metaanalízise 26 cikket ölel fel, azokat, amelyek 2012 augusztusával bezárólag jelentek meg. A tanulmány a rövid, valamint a hosszú távú elhalálozással kapcsolatos eredményekből készített kombinált becslést a dohányzás hatására. A 11 rövid távú halálozással foglalkozó tanulmányból készített becslés esetében tapasztalható volt a „smoker’s paradox”: a [Dohányzik : Nem dohányzik] esélyhányados: 0,85 (95%-os konfidenciaintervallum (CI): 0,75–0,96). A 15 hosszú távú elhalálozást tartalmazó tanulmányból készített becslésnél már nem volt szignifikáns a hatás: [Dohányzik : Nem dohányzik] házardhányados: 1,07 (95% CI: 0,95–1,21). A tanulmány fő következtetése, hogy a dohányzás paradox hatása a rövid távú, 30 napnál rövidebb túlélés esetében figyelhető meg, de hosszabb túlélésnél már eltűnik. A tanulmány *Aune és mtsai* [3] cikkéhez hasonlóan a szisztematikus hibákban, a residualis confoundingban és a patogenezisek különbözőségében látja az ellentmondásos eredmény lehetséges magyarázatát.

Vizsgálatunkban a dohányzási paradoxon jelensége a többváltozós logisztikus regresszió esetén a rövid távú halálozás tekintetében nem igazolható, éppen ellenkezőleg: a dohányzás szignifikánsan növeli a rövid távú elhalálozás veszélyét, a [Dohányzik : Soha nem dohányzott] esélyhányados is szignifikánsan nagyobb 1-nél. Tehát az egyváltozós, korrigálatlan esélyhányados, amely az elhalálozást szignifikánsan csökkentő hatással bír, a korra, nemre és kockázati faktorokra való kontrollálás után már

nem csökkenti, hanem növeli a rövid távú elhalálozás valószínűségét. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk azoknak a betegeknek a prognózisát, akik a dohányzást abbahagyták, azokkal, akik soha nem dohányoztak. A halálozás esélyhányadosa a két csoportban nem különbözött egymástól, ami a dohányzás elhagyásának fontosságát igazolja. A hosszú távú túlélés modellezésének eredményei alátámasztják a rövid távú túlélés vizsgálatakor talált eredményt: a dohányzásnak hosszú távon is szignifikánsan negatív hatása van a jövőbeli túlélésre vonatkozóan. Az egyváltozós elemzésnél talált dohányzási paradoxon magyarázata a dohányosok alacsonyabb életkora és kedvezőbb kockázati profilja. Ami a modellvalidációt illeti, a túlilleszkedés itt sem volt számottevő. Fennmaradó kérdés, hogy mi lehet a magyarázata annak, hogy egyes vizsgálatokban a többfaktoros elemzés mellett is leírták a dohányzási paradoxon jelenségét. *Ruiz-Bailén és mtsai* [12] cikkükben összefoglalták és pontokba szedték ezeket a potenciális magyarázatokat a paradox jelenségre:

1. A dohányosok fiatalabbak és kevésbé súlyos betegek, kevesebb társbetegséggel rendelkeznek.
2. A dohányosok kevesebb szív- és érrendszeri kockázati tényezővel rendelkeznek.
3. A dohányosokra kisebb coronaartéria-károsodások jellemzők.
4. Jobb a dohányosok myocardialis prekondicionálása, és nagyobb a coronaartéria reperfüziója, ami lehet spontán vagy a thrombolysis nagyobb hatékonysága miatti, a coronaria-érelmeszesedés első fázisaiban.
5. A kórházba jutás előtti halálozás magasabb a dohányosok körében.
6. A dohányzás azonnali megszüntetése pozitív hatásokkal járhat.

Saját vizsgálatunkban a felsorolt tényezők közül megerősítjük a dohányosok alacsonyabb életkorának és ezzel kapcsolatban a betegek alacsonyabb rizikóprofiljának fontosságát. Adataink alapján igazoltnak látjuk a dohányzás kedvezőtlen hatását a szívinfarktus miatt kezelt betegek rövid és hosszú távú életkilátásainak tekintetében.

A további kutatások szempontjából fontosnak tartjuk a dohányzás és a hirtelen halál bekövetkezésének tanulmányozását, illetve annak vizsgálatát, hogy a dohányzásnak van-e jelentősége az ischaemiás prekondicionálásban.

Következtetések

1. Vizsgálatunk eredménye alapján igazoltnak látjuk a dohányzás kedvezőtlen hatását a szívinfarktus miatt kezelt betegek rövid és hosszú távú prognózisa tekintetében.
2. Adataink nem támasztják alá a dohányzási paradoxon létezését.
3. A dohányzásról történő leszokás javítja az infarktus miatt kezelt betegek életkilátásait.

Anyagi támogatás: E. N. M.-et az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-16-2-VII.4. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta. F. T.-t az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I-OE-779/71 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja támogatta. Ezen túl a közlemény megírása, illetve az ahhoz kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: E. N. M.: A statisztikai elemzés elvégzése, irodalomkutatás, a kézirat vázlatának elkészítése. J. A.: A Nemzeti Szívinfarktus Regiszter vezetője, a program megszervezője; az eredmények orvosi értékelése, diszkussziója, a kézirat véglegesítése. F. T.: A statisztikai elemzés irányítása és ellenőrzése, az eredmények értékelése, a kézirat megírása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease. *JAMA* 1964; 190: 886–890.
- [2] Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976; 2(6051): 1525–1536.
- [3] Aune E, Røislien J, Mathisen M, et al. The “smoker’s paradox” in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Medicine* 2011; 9: 97.
- [4] Takagi H, Umemoto T. Is Alice still in Wonderland of the ‘smoker’s paradox’? A meta-analysis of mortality following ACS. *Br J Cardiol*. 2014; 21: 117.
- [5] Jánosi A, Ofner P. National Myocardial Infarction Registry. [Nemzeti Szívinfarktus Regiszter.] *Orv Hetil*. 2014; 155: 740–744. [Hungarian]
- [6] Harrell FE Jr. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Springer, Berlin, 2015.
- [7] Tableman M, Kim JS. Survival analysis using S – Analysis of time-to-event data. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2005.
- [8] Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis – Techniques for censored and truncated data. Springer, Berlin, 2003.
- [9] Machin D, Cheung YB, Parmar, MKB. Survival analysis – A practical approach. Second edition. Wiley, New York, NY, 2006.
- [10] R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2016. Available from: <https://www.R-project.org/> [accessed: October 31, 2017].
- [11] Harrell FE Jr. rms: Regression Modeling Strategies. R package version 5.1-0. 2017. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=rms> [accessed: October 31, 2017].
- [12] Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Reina-Toral A, et al. Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: Results of the ARIAM Register. *Chest* 2004; 125: 831–840.

(Jánosi András dr.,
Budapest, Haller u 29., Pf. 1450
e-mail: janosi.andras@kardio.hu)