

Paradoks palacza

Smoker's paradox

STRESZCZENIE

Palenie papierosów jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej i zawału serca. Istnieje jednak szereg publikacji, wskazujących na mniejszą śmiertelność wśród palaczy hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego w porównaniu do osób niepalących. Zjawisko to określa się jako paradoks palacza (*smoker's paradox*). W pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat tego zjawiska, uwzględniono patofizjologiczne mechanizmy wpływające na przebieg choroby wieńcowej u osób palących papierosy. Główną przyczyną zwiększonej przeżywalności wśród osób palących są różnice w charakterystyce klinicznej tej populacji. Szczególne znaczenie ma tutaj młody wiek oraz mniejsza współchorobowość wśród pacjentów palących. Różnice między grupami obserwuje się również w odniesieniu do mechanizmu zawału serca, wśród palaczy zauważono zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowych. Niemniej, po uwzględnieniu wszystkich zmiennych wpływających na występowanie tego zjawiska, nie ma wystarczających dowodów, aby uznać palenie papierosów jako pozytywny czynnik rokowniczy wśród pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. W związku z tym rzucenie palenia powinno nadal stanowić element profilaktyki stosowanej wśród pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej.

Słowa kluczowe: paradoks palacza, choroba wieńcowa, ostry zespół wieńcowy, palenie papierosów

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 47–54

ABSTRACT

Smoking is one of the most important risk factors leading to the coronary artery disease and acute myocardial infarction. However, numerous studies showed lower mortality rate in smokers hospitalized due to acute coronary syndrome as compared with non-smokers. This phenomenon is called "smoker's paradox". The aim of this study was to review current knowledge of this issue. There were discussed the pathophysiological mechanisms underlying coronary artery disease in smokers. It was found that the main reason of the higher survival rate in smoking patients is their different clinical, baseline characteristics. Younger age and lower comorbidity in smokers as compared with non-smokers seem to play important role. There is also different mechanism of acute coronary syndrome in smokers and non-smokers. More often prothrombotic mechanism is observed in smoking patients. After elimination of confounding factors there is no enough evidence supported cigarette smoking as a protective factor in patients after acute myocardial infarction. In conclusion, smoking cessation should remain the most important part of prevention in patients with coronary artery disease.

Key words: smoker's paradox, coronary artery disease, myocardial infarction, smoking

Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (6): 47–54

Aleksandra Buczyńska¹,
Aleksandra Pizun¹, Karol Kasprzycki¹,
Jarosław Zalewski²

¹Studenckie Koło Naukowe

²Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca,
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

Wstęp

Palenie papierosów stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Według danych WHO (*World Health Organization*) z 2015 roku około

1,1 miliarda ludzi prezentuje objawy uzależnienia od tytoniu. W Polsce, w 2015 roku częstość palenia wynosiła odpowiednio 23,7% wśród kobiet oraz 32,4% wśród mężczyzn [1]. Fakt zwiększonej śmiertelności z powodów sercowo-naczyniowych został dobrze udokumentowany w literaturze światowej [2]. Palenie papierosów jest także niezależnym czynnikiem wystąpienia zawału serca [3]. Co ciekawe, na przełomie lat 70. i 80. XX wieku ukazały się badania sugerujące zwiększoną przeżywalność w grupie palaczy tytoniu po przebyciu zawału serca, w stosunku do osób niepalących [4]. Zjawisko to zostało określone jako *smoker's paradox*. Od czasu ukazania się pierwszych publikacji na temat opisywanego fenomenu, sposób postępowania w ostrych zespołach wieńcowych uległ zasadniczej zmianie. Leczenie trombolityczne zostało w zdecydowanej większości zastąpione angioplastyką wieńcową z zastosowaniem początkowo stentów metalowych, a obecnie uwalniających leki antyproliferacyjne. Mimo doniesień, iż występowanie tego zjawiska dotyczy jedynie grupy chorych leczonych z wykorzystaniem leków trombolitycznych przez szereg lat ukazywały się publikacje, w których obserwowano zmniejszoną śmiertelność palaczy również wśród chorych leczonych inwazyjnie. Do tej pory istnieją kontrowersje wokół istnienia fenomenu, a jego mechanizm nie został wyjaśniony. W poniższym artykule chcemy przeanalizować literaturę dotyczącą wspomnianego zjawiska.

Wpływ palenia papierosów na układ sercowo-naczyniowy

Palenie papierosów jest niekwestionowanym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego [2]. Według danych *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) rocznie z powodu palenia tytoniu na świecie umiera około 6 milionów osób, a do 2030 roku liczba ta wzrośnie do 8 milionów. Z badań wynika również, że nawet 1/3 zgonów z powodów sercowo-naczyniowych może być spowodowana paleniem papierosów. W licznych badaniach udowodniono, że palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego [5].

Patofizjologia negatywnego wpływu palenia papierosów na układ sercowo-naczyniowy jest jednak bardzo złożona. Palenie papierosów ma niezaprzeczalny udział w tworzeniu zmian miażdżycowych, procesie zakrzepicy, a także dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i powstawaniu stanu zapalnego. Zarówno ekspozycja czynna jak i bierna powoduje depozycję w płucach składników papierosa, które możemy podzielić na fazę drobnocząsteczkową i gazową [6]. Ostre stany sercowo-naczyniowe spowodowane są w głównej mierze przez takie elementy jak nikotyna, tlenek węgla oraz gazy oksydacyjne [7]. Na poziomie molekularnym procesy destrukcyjne opierają się

przede wszystkim o mechanizm stresu oksydacyjnego. Wolne rodniki tlenowe, aktywacja endogennych enzymów predysponujących do ich wytwarzania (oksydaza NADPH, oksydaza ksantynowa), a także bezpośrednia stymulacja w pęcherzykach płucnych neutrofilii, monocytów i płytek krwi stanowi jeden z głównych szlaków prowadzących do wystąpienia tego zjawiska [6].

Nikotyna jest podstawowym składnikiem papierosa, który przede wszystkim odpowiada za efekt uzależniający od palenia tytoniu [8]. Warto zaznaczyć, że sama nikotyna, w dużej dawce sprzyja zmianom miażdżycowym, natomiast w stężeniu w jakim występuje u palaczy prawdopodobnie ich nie inicjuje [9]. Średnia zawartość tego związku w papierosie wynosi 1–2 mg. U regularnych palaczy poziom nikotyny we krwi utrzymuje się praktycznie przez całą dobę. W organizmie człowieka nikotyna wykazuje w głównej mierze efekt hemodynamiczny. Wzrost zarówno akcji serca, jak i kurczliwości mięśnia sercowego, a co za tym idzie ciśnienia tętniczego krwi, wynika z pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych. Skutkuje to uwolnieniem katecholamin z zakończeń nerwowych oraz rdzenia nadnerczy. Wzrost przepływu w naczyniach wieńcowych, dochodzący u zdrowych osób nawet do 40% wynika ze zwiększonej pracy serca. W wyniku palenia tytoniu dochodzi do osłabienia odpowiedzi naczyń wieńcowych na zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen [7].

Kolejnym ważnym elementem oddziałującym na układ sercowo-naczyniowy człowieka jest tlenek węgla. Poziom tlenu węgla u palaczy wynosi około 5% ale może wzrosnąć nawet do ponad 10%, w porównaniu z 0,5–2% u osób niepalących. Gaz ten łączy się trwale z hemoglobina, zmniejszając przez to poziom hemoglobiny zdolnej transportować i uwalniać tlen do komórek. Wpływa to przede wszystkim na zmniejszenie tolerancji wysiłku przez pacjentów, a także zwiększenie lepkości krwi, wskutek hipoksji. Anemia wywołana obecnością tlenu węgla przyczynia się do zwiększenia przepływu wieńcowego, zwłaszcza w czasie trwania wysiłku fizycznego. Zmniejszona rezerwa naczyń wieńcowych i niedotlenienie sprzyjają epizodom zawału serca u palaczy w czasie aktywności fizycznej [7]. Według niektórych badań tlenek węgla stanowi mało prawdopodobną przyczynę zmian miażdżycowych i zakrzepowych u palaczy [10].

Dysfunkcja naczyń jest niezaprzeczalnie jedną z najwcześniejszych manifestacji zmian miażdżycowych. Palenie tytoniu znacznie upośledza prawidłowe funkcjonowanie śródbłonna. Przejawia się to przede wszystkim w zmniejszonej biodostępności jak i aktywacji tlenu azotu w związku z towarzyszącym stresem oksydacyjnym. Ten neurotransmitter wpływający na poszerzenie się łożyska naczyniowego bierze również udział w regulacji procesów zapal-

nych, aktywacji płytek krwi czy adhezji leukocytów. Składniki dymu tytoniowego zwiększają acetylację i ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) zmniejszając tym samym jej aktywność [11]. Ponadto, u palaczy wykazano zmniejszone poziomy selenu oraz antyoksydacyjnych witamin (na przykład witaminy C), co dodatkowo przekłada się na dysfunkcję śródbłonka [12, 13].

Odpowiedź zapalna na palenie tytoniu pełni znaczącą rolę w powstawaniu zmian miażdżycowych. U palaczy stwierdzono około 20–25% wzrost liczby białych krwinek. Palenie tytoniu wiąże się, zarówno u kobiet jak i mężczyzn ze wzrostem takich markerów zapalnych jak CRP (*C reactive protein*), IL-6 (Interleukina 6) czy TNF α (*tumor necrosis factor*). Co więcej, ogólnoustrojowy efekt prozapalny nie jest charakterystyczny jedynie dla aktywnych palaczy, ale występuje także u osób biernie narażonych na składniki dymu papierosowego. Adhezyjne molekuly śródbłonkowe zwiększające rekrutację leukocytów stanowią podłoże dla rozwijających się w wyniku palenia zmian miażdżycowych. Wśród palaczy zaobserwowano wyższy poziom rozpuszczalnych molekuł VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) oraz E-selektyny [14]. W doświadczeniach na ludzkich komórkach śródbłonka pochodzących z żyły pępowinowej, poddawanych działaniu surowicy wyizolowanej od palaczy, wykazano zwiększoną ekspresję integryny CD11b/CD18 na monocytach palaczy, co przekładało się na znaczne przyleganie ich do komórek śródbłonka w hodowli [13]. Niektóre badania pokazują, że oprócz efektu upośledzającego funkcje wydzielnicze śródbłonka, palenie powoduje fizyczną destrukcję komórek. Zaproponowano dwa mechanizmy, które to powodują: 1) odwracalny proces obkurczania się komórek śródbłonka, spowodowany przez utlenienie i zapadanie się systemu tubulin [15] oraz 2) śmierć komórki. Zauważono, że palenie papierosów może powodować właściwie każdy rodzaj śmierci komórki: apoptozę, nekrozę, nekroptozę (zaprogramowana nekroza) i autofagię. Znaczenie mają tutaj głównie reaktywne formy tlenu [16]. Niektóre badania wskazują na rolę kadmu, jako składnika papierosów przyczyniającego się do śmierci komórek śródbłonka [17].

Czynniki genetyczne również odgrywają znaczącą rolę w rozwoju zmian miażdżycowych. Polimorfizmy genów MSP CYP1A1 oraz eNOS w intronie 4 zwiększają podatność na chorobę niedokrwienną i zawał serca wywołane skorelowaną z paleniem tytoniu miażdżycą naczyń krwionośnych [6].

W celu właściwego wytłumaczenia zależności pomiędzy paleniem, a występowaniem ostrych zespołów niedokrwiennych serca, warto zwrócić uwagę na obecną wśród palaczy dysfunkcję płytek krwi. Składniki papierosa przyczyniają się do zwiększa-

nia agregacji płytek oraz promują przyleganie tych elementów krwi do uszkodzonych powierzchni śródbłonka. W osoczu palaczy obserwuje się podwyższone poziomy płytkowego czynnika β -tromboglobuliny oraz czynnika aktywującego płytki krwi [18]. Badania z wykorzystaniem tromboelastografii wykazały, że ekspozycja na składniki papierosa wiąże się ze zmianami funkcjonalnymi w płytkach i wpływa na dynamikę tworzenia się zakrzepu, bardziej opornego na trombolizę w porównaniu z osobami niepalącymi [19]. Prozakrzepowe warunki w naczyniach palaczy są wzmacniane przez zwiększony poziom fibrynogenu, poziom czerwonych krwinek i lepkość krwi. Podwyższone stężenie fibrynogenu koreluje z ilością wypalanych papierosów, a jego poziom u byłych palaczy jest zbliżony do poziomu u osób niepalących. Patologiczne procesy promuje również niedobór endogennego NO i zmniejszona wrażliwość płytek na egzogenny NO. Nieprawidłowości dotyczące NO sprzyjają wydzielaniu tromboksanu A₂ z płytek, co w konsekwencji pobudza je do aktywacji. Zmiany konformacyjne w receptorach integryny (na przykład glikoproteinie GP IIb/IIIa) na powierzchni płytek zwiększają ich powinowactwo do fibrynogenu i czynnika von Willebranda (vWF). Receptory dla fibrynogenu, vWF i GP IIb/IIIa wiążą krzyżowo aktywowane płytki powodując ich aktywację [20]. Badania pokazują również zwiększony poziom vWF wśród palaczy. Palenie tytoniu poprzez wpływ na poziom vWF i fibrynogenu, sprzyja tworzeniu wiązań krzyżowych pomiędzy płytkami i w konsekwencji nasila tworzenie się skrzepu [18]. Wśród palaczy zanotowano również znaczący wzrost podjednostki A czynnika XIII biorącego udział w stabilizacji fibryny [6].

Ekspozycja na papierosy przyczynia się także do zmniejszenia ekspresji enzymu n-propylo-4-hydroksylazy, odpowiadającego za metabolizm kolagenu w ścianie naczyń tętniczych, co przyczyniać się może do rozwoju cienkiej włóknistej warstwy pokrywającej blaszkę miażdżycową palacza [21]. Wśród palaczy zaobserwowano zwiększoną ekspresję i aktywność metaloproteinaz, które odpowiadają za degradację zewnątrzkomórkowych białek macierzy komórkowej w blaszce [6]. Zwiększony stan zapalny i nowotworzenie naczyń w blaszce prowadzące do krwawienia przyczyniają się do jej niestabilności i powiększenia obszaru martwicy, a w konsekwencji do ich rozpadu. Palenie tytoniu jest udokumentowanym czynnikiem wpływającym na ekspresję i aktywację czynnika tkankowego w komórkach. W blaszkach miażdżycowych izolowanych z ApoE^{-/-} myszy, które były poddawane ekspozycji na papierosy pięć dni w tygodniu przez osiem tygodni, zaobserwowano wzrost immunoreaktywności i aktywności czynnika tkankowego [22]. W osoczu palaczy dwie godziny po wypaleniu 2 papierosów również odnotowany został wzrost czynnika tkankowego [6].

Odpowiednio dynamiczny proces degradacji fibryny jest niezbędny w celu zahamowania patologicznej propagacji zakrzepu. Proces rozpadu fibryny odbywa się pod wpływem plazminy, która powstaje z plazminogenu pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Z drugiej strony t-PA hamowane jest przez inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1). U palaczy zauważono zwiększony poziom PAI-1 korelujący z przybliżoną liczbą paczkolet [23].

Istnieją badania pokazujące pozytywne skutki palenia papierosów. Wśród palaczy zauważono obniżony we krwi poziom endogliny, substancji, która pełni funkcję koreceptora dla transformującego czynnika wzrostu beta (TGFB) [24]. Wpływa ona przede wszystkim na zmniejszenie ekspresji i aktywności eNOS. Kolejną substancją wpływającą hamująco na eNOS jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA) [25]. U pacjentów palących i chorujących na przewlekłą niewydolność serca obserwuje się niższe stężenie ADMA. Zarówno poziom endogliny jak i ADMA korelujący z podwyższonym poziomem tlenu azotu wskazuje na prawdopodobnie korzystny efekt palenia papierosów.

Mechanizm paradoksu palacza w ostrych zespołach wieńcowych

Bez wątplenia palenie papierosów zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca [3]. Stąd zjawisko mniejszej śmiertelności wśród palaczy po incydencie wieńcowym, tak zwany *smoker's paradox*, budzi wiele kontrowersji. W ciągu ostatnich 40 lat ukazało się wiele publikacji, których autorzy starali się zweryfikować występowanie tego fenomenu i przeanalizować jego prawdopodobne przyczyny. Jednak wyniki tych badań nie są ze sobą zgodne i często sprzeczne. Dlatego do tego czasu nie udało się jednoznacznie określić co leży u podłoża tego zjawiska.

Dominującym poglądem jest wniosek na temat znaczących różnic we wstępnej charakterystyce pacjentów z obu grup, czyli pacjentów palących i niepalących leczonych z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

Niezwykle istotną wydaje się być obserwacja dotycząca przedziału wiekowego pacjentów objętych badaniami. W dostępnych publikacjach wykazano, iż palacze byli znacznie młodsi niż osoby z grupy niepalących. Różnica wieku w tych grupach wynosiła średnio 10 lat [26–35, 37–40]. Pamiętajmy, że wiek jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego [6]. Dlatego obserwacja, iż populacja palaczy jest zdecydowanie młodsza od populacji osób niepalących, jest poważnym argumentem tłumaczącym występowanie opisywanego zjawiska i wydaje się być istotnym czynnikiem zakłócającym. Warto zauważyć, że w wielu badaniach, w których wykazano istnienie *smoker's paradox*, po

skorygowaniu danych względem wieku w obu grupach nie obserwowano już takiej zależności [37, 38]. Jednakże należy tu przytoczyć wyniki badania KAMIR oceniającego obecność paradoksu w grupie młodych pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym, gdzie kryterium włączenia do badania był wiek pacjenta poniżej 45. rż. [35]. Badanie to wykazało, że grupa palaczy charakteryzowała się niższą śmiertelnością z przyczyn kardiologicznych, zarówno podczas pobytu w szpitalu oraz podczas 8-miesięcznej obserwacji po wyjściu ze szpitala, jak i śmiertelnością całkowitą. Z kolei w badaniu, w którym pacjenci zostali podzieleni na 7 grup wiekowych (< 40, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80–89, > 90), w 6 przedziałach wiekowych zaobserwowano fenomen palacza [33]. Nie dotyczyło to jedynie najstarszej grupy (> 90 lat), gdzie nie wykazano ochronnego wpływu palenia papierosów na umieralność wewnątrzszpitalną. Przedstawione dane poddają w wątpliwość przekonanie, że należy uznać zjawisko fenomenu palacza za całkowicie nieprawdziwe ze względu na wyeliminowanie głównego czynnika zakłócającego analizę, jakim jest różnica wieku w populacjach pacjentów poddanych obserwacjom. Niewystępowanie fenomenu palacza wśród osób starszych potwierdzono również w badaniu, w którym pod uwagę wzięto jedynie osoby po 65 rż. [36]. Po uwzględnieniu zmiennych w rocznej obserwacji leczonych z powodu NSTEMI stwierdzono większą umieralność w grupie palaczy niż osób niepalących [41]. Może to wynikać z faktu, że u tych pacjentów na wystąpienie zawału serca oprócz palenia tytoniu duży wpływ miały czynniki ryzyka związane ze starszym wiekiem, co przyczyniło się do ujednocnienia się wstępnej charakterystyki obu badanych populacji.

Wnioski dotyczące wstępnej charakterystyki grup pacjentów dostępne w analizowanej literaturze, wskazują też na inne czynniki, które mogłyby mieć znaczący wpływ na wykazaną niższą śmiertelność wśród palaczy. Należy tu wspomnieć o mniejszym obciążeniu innymi czynnikami ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych niż palenie papierosów w grupie badanych palaczy takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, dodatni wywiad w kierunku poprzednio przebytych incydentów wieńcowych i udarów niedokrwiennych mózgu. Częstość występowania dyslipidemii i otyłości w obu opisywanych grupach była porównywalna [26–40]. W największym jak dotąd badaniu, w którym analizowano temat *smoker's paradox* wzięto pod uwagę blisko milion pacjentów leczonych przezskórną interwencją wieńcową z powodu STEMI w latach 2003–2012. Dane te potwierdziły, że grupa palaczy charakteryzowała się zdecydowanie mniejszą ilością czynników ryzyka od grupy niepalących. Porównując grupę palących i osoby niepalące częstość występowania chorób towarzyszących przedstawiała się następująco: cukrzyca 20,3% v. 26,5%, nadciśnienie

tętnicze 54,6% v. 59,2%, niewydolność nerek (3% v. 6,8%), migotanie przedsionków (5,8% v. 11,1%), niedokrwistość (5,4% v. 8,8%) niewydolność serca (9,9% v. 16,8%) [33]. Współchorobowość mogła mieć oczywiście związek z wiekiem, jednakże miała niekwestionowany wpływ na śmiertelność.

Badania będące przedmiotem naszego zainteresowania udokumentowały, że w grupie osób palących przeważali mężczyźni [26–40]. Jednocześnie warto podkreślić, iż płeć żeńska stanowi czynnik obciążający. U kobiet wykazano wyższą śmiertelność po przebyłym ostrym zespole wieńcowym. Istnieje wiele teorii odnoszących się do tej obserwacji. Do zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przyczyniać się może gospodarka hormonalna u kobiet, zmienność w poziomach estrogenów i androgenów, okresy ciąży i połogu oraz menopauzy. Wpływać na to mogą również odmienności w zakresie struktury naczyniowej w zależności od płci, na przykład u kobiet duże tętnice typu sprężystego mają mniejszą średnicę i podatność [42]. Nasuwa się więc przypuszczenie, iż niższa śmiertelność wśród palaczy mogła mieć związek z przewagą mężczyzn w tej grupie badanych.

Różnice w charakterystyce grup palaczy i osób niepalących nie są jedyną teorią tłumaczącą występowanie fenomenu palaczy. Zwraca się uwagę, że u podłoża tego zjawiska może leżeć inna etiologia zawału serca w obu opisywanych populacjach. Wniosek taki ma swoje potwierdzenie w obserwacji różnic, w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego u osób palących i niepalących. Zauważono, że obie populacje znacząco różnią się pod względem zmian obserwowanych w koronarografii, gdzie oceniano rozległość obszaru objętego niedokrwieniem oraz rodzaj zajętych naczyń. Osoby palące papierosy charakteryzowały się mniejszym zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca. W zbadaniu CASS wykazano, że liczba segmentów tętnic wieńcowych w których zwężenie wynosi ponad 50% jest zdecydowanie mniejsza w grupie palaczy niż w grupie osób niepalących. W badaniu GUSTO pacjentów włączono do angiograficznej analizy podgrup, która wykazała większą tendencję do zmian jednonaczyniowych u pacjentów palących, niż do zmian obejmujących kilka naczyń, jak w przypadku pozostałych badanych. U palaczy częściej obserwowano zajęcie RCA (*Right Coronary Artery*), w mniejszym stopniu natomiast zmiany dotyczyły LAD (*Left Anterior Descendens*) [26]. Kolejne badania, w których dokonano analizy miejsca zmian w tętnicach wieńcowych potwierdziły tę obserwację. W badaniu różnicującym śmiertelność pacjentów w zależności od lokalizacji i typu zawału, wskazano na zawał ściany przedniej, jako znaczący czynnik prognostyczny wyższej śmiertelności w porównaniu z zawałem ściany dolnej [43]. W grupie palaczy rzadziej obserwowano zawał ściany przedniej, zaś częściej ściany dolnej [33]. Wykazano

również, że zmiany występujące w prawej tętnicy wieńcowej, częściej niż występujące w innych tętnicach wieńcowych, są nośnikiem zakrzepu. Wniosek ten znajduje potwierdzenie w ocenie perfuzji w obu badanych grupach, gdzie u palących w badaniu angiograficznym po 90 minutach częściej uzyskano przepływ TIMI 3 w naczyniu związanym z niedokrwieniem po leczeniu trombolitycznym. Ponadto, u palących wykazano wyższą frakcję wyrzutową lewej komory [26]. Lepsza odpowiedź na leczenie trombolityczne wśród palaczy zdaje się potwierdzać odmienność etiologii zawału serca w obu badanych grupach. Warto również wspomnieć, że większość badań, w których zaobserwowano paradoksalnie korzystniejsze rokowanie wśród palaczy po przebyłym zawałe serca dotyczyło okresu, gdy leczeniem z wyboru ostrych zespołów wieńcowych była właśnie terapia trombolityczna. Istnieją więc sugestie, że nie można tego zjawiska odnosić do obecnej terapii ostrych zespołów wieńcowych. Jednak w ostatnio opublikowanych badaniach przeprowadzonych na dużej grupie chorych leczonych metodą pierwotnej angioplastyki (*primary coronary angioplasty*, PCI), również zaobserwowano mniejszą śmiertelność wśród palaczy tytoniu [33, 35, 40].

W jednym z australijskich badań opublikowanym w 2013 roku, które przedstawiało brak istotnego zmniejszenia śmiertelności u pacjentów ze STEMI po przebyłym PCI, w ocenie możliwych przyczyn odmienności, zwrócono uwagę na to, iż palacze chętniej korzystali z pomocy medycznej. Przejawia się to krótszym czasem upływającym od zgłoszenia zdarzenia do przyjęcia do szpitala w grupie obecnie palących (średnio 28 minut w przypadku palących i 46 minut u niepalących). Następstwem tego było skrócenie czasu epizodu niedokrwiennego w tej populacji chorych, a szybsze wdrożenie terapii wiązać się mogło z lepszymi późniejszymi efektami leczenia [38]. Oczywiście na taki wniosek wpłynąć mogły czynniki takie jak przewaga płci męskiej i młodszy wiek w grupie palących, które, jak wykazano, wpływają bezpośrednio na zmniejszenie opóźnienia w otrzymaniu terapii [44].

Spekuluje się na temat wysokiego odsetka nagłych zgonów palaczy z przyczyn sercowo-naczyniowych, jeszcze przed dotarciem do szpitala, co również mogłoby sprawić, iż grupa palaczy poddanych hospitalizacji cechowały się lepszym profilem klinicznym przy przyjęciu, bo podgrupa o wyjściowo najgorszej wstępnej charakterystyce klinicznej w ogóle nie byłaby brana pod uwagę w badaniach [45].

Ograniczeniem niektórych badań był problem z ujednoliceniem kwalifikacji do grup i jednoznaczną klasyfikacją statusu palacza — w niektórych publikacjach wyodrębniono dodatkowo grupę byłych palaczy [38]. W innych zaś za osobę niepalącą uznawano pacjenta, który nie palił papierosów w momencie przyjęcia do

szpitala, ale niekoniecznie ustalony był jego status w przebiegu całego życia. Mogło mieć to wpływ na sprzeczne wyniki różnych publikacji.

Paradoks palacza w badaniach klinicznych

Jak wspomniano we wstępie, pierwsze doniesienia na temat protekcyjnego wpływu palenia tytoniu na przeżywalność wśród chorych po zawale serca, ukazały się na przełomie lat 70. i 80. XX wieku [4, 45]. W omawianym już wcześniej randomizowanym badaniu GUSTO-1 wykazano niższą śmiertelność wewnątrzszpitalną wśród palaczy, w stosunku do osób niepalących, nawet po uwzględnieniu różnic w charakterystyce obu grup [26]. Przez szereg lat ukazała się znacząca liczba artykułów odnoszących się do tematu fenomenu palacza. W 1993 roku opublikowano badanie, do którego włączeni byli pacjenci przyjęci z powodu zawału serca, leczeni trombolizą. W grupie aktywnych palaczy tytoniu w stosunku do osób niepalących wykazano mniejszą śmiertelność wewnątrzszpitalną i 6-miesięczną oraz mniejszą ilość powikłań takich jak powtórny zawał, wstrząs, krwawienie. Badanie to wykazało, że palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem poprawiającym rokowanie po zawale serca [27]. Z kolei, w badaniu GISSI-2 mimo znacznie mniejszej śmiertelności wewnątrzszpitalnej palaczy w stosunku do osób niepalących (4,7% v. 13,8%) po skorygowaniu tych danych o wiek pacjentów, nie zaobserwowano protekcyjnego działania palenia papierosów [28].

W roku 2004 roku ukazało się badanie CADDILAC, w którym pacjentów ze STEMI leczono metodą PCI i mimo wyższej śmiertelności wśród niepalących, nie zaobserwowano korzystnego wpływu palenia tytoniu na przeżywalność, po skorygowaniu danych o charakterystykę grup [29]. Podobne wyniki zostały przedstawione w badaniu SYNERGY, gdzie kryterium włączenia do badania była hospitalizacja z powodu NSTEMI [30]. W wieloośrodkowych badaniach OPTIMAAL i TRACE, w których pod uwagę brano pacjentów leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, nie zaobserwowano różnic w przeżywalności w obu grupach, po skorygowaniu wyników o zmienne zakłócające [31, 32]. W żadnym spośród badań randomizowanych przeprowadzanych wśród pacjentów leczonych inwazyjnie, nie udowodniono, aby palenie papierosów było niezależnym czynnikiem zwiększającym przeżycie pacjentów w przeciwieństwie do 2 badań opisywanych wcześniej, które brały pod uwagę pacjentów leczonych trombolitycznie. Przez szereg lat ukazała się jednak znaczna liczba badań retrospektywnych z bardzo dużymi populacjami, których wyniki były rozbieżne. Obok badań które nie potwierdzały paradoksalnych korzyści płynących z palenia papierosów [37, 38], pojawiły się publikacje, które wskazywały na mniejszą śmiertelność palaczy, już po skorygowaniu wyników o zmienne

w charakterystyce obu grup. Największym z takich badań było wspomniane już wcześniej opublikowane w 2016 roku badanie, w którym uwzględniono 985 174 pacjentów leczonych PCI z powodu STEMI. Wynika z niego, że palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem zmniejszającym śmiertelność we wszystkich grupach wiekowych z wyjątkiem grupy pacjentów powyżej 90. rż. [33].

Analizując zjawisko fenomenu palacza warto zwrócić uwagę, że okres obserwacji pacjentów włączonych do badań był stosunkowo krótki. Niemal wszystkie z nich koncentrowały się na śmiertelności wewnątrzszpitalnej, a ewentualny okres późniejszej obserwacji wynosił w większości kilka miesięcy. W 2009 roku opublikowano pracę, w której analizowano zjawisko fenomenu palacza w populacji osób leczonych skuteczną fibrynolizą. W badaniu, do którego włączono 499 pacjentów leczonych z powodu STEMI, wykonano 5-letnią obserwację [39]. Mimo lepszej wyjściowej charakterystyki palaczy po 5 latach, nie wykazano, aby palenie papierosów było czynnikiem zwiększającym przeżywalność. 5-letni okres obserwacji został przeprowadzony również w badaniu SYNTAX, w którym wykazano, że palenie papierosów nie wpływa na śmiertelność ogólną jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno w całej populacji badanej, jak i wśród chorych leczonych przezskórną angioplastyką wieńcową. Wykazano natomiast, że palenie papierosów w obu grupach jest niezależnym czynnikiem ryzyka ponownego zawału serca (HR 1,86, $p = 0,005$ dla całej populacji, HR 1,72, $p = 0,049$ dla leczonych PCI) [34].

Paradoks palacza w praktyce klinicznej

Obserwacja zjawiska paradoksu palacza może rodzić pewne wątpliwości co do postępowania z pacjentami, którzy przebyli ostry zespół wieńcowy. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jednoznacznie potwierdzają, że pacjenci leczeni z powodu ostrego zespołu wieńcowego, którzy palili papierosy, powinni być nakłaniani do zaprzestania palenia. Co więcej, rzucenie palenia to według wytycznych najbardziej skuteczny sposób wtórnej prewencji. Warto w tym miejscu zauważyć, że przedstawione wcześniej badania, w których obserwowano występowanie paradoksu palacza, różnicowały populacje na osoby palące i niepalące w momencie hospitalizacji. Natomiast liczne badania wykazały, że wśród osób, które zaprzestały palenia po incydencie wieńcowym, śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych była nawet 50% mniejsza [46].

Warto zwrócić również uwagę na wpływ palenia papierosów na farmakoterapię osób leczonych po incydencie wieńcowym. Szczególnie znaczące wydają się wyniki leczenia klopidogrelem. W wielu badaniach udowodniono, że palacze uzyskują więcej korzyści ze stosowania tego leku w porównaniu do populacji

osób niepalących [47]. Występowanie tego zjawiska tłumaczy się faktem, iż u osób palących tytoń gęstość płytkowych powierzchniowych receptorów P2Y12 jest wyższa niż u osób niepalących, co zwiększa szansę na zahamowanie płytek krwi. Wśród palaczy zaobserwowano również zwiększoną aktywność cytochromu P450: CYP1A2 i CYP2B6, które biorą udział w metabolizmie kłopidogrelu i jego przekształcaniu w aktywną formę. Mechanizm ten również może wpływać na większe korzyści jakie palacze uzyskują ze stosowaniu tego leku. W badaniach wykazano, że palacze odnoszą z przyjmowania kłopidogrelu znacznie większe korzyści niż ze stosowania kwasu acetylosalicylowego.

Występowanie opisywanego fenomenu jest obiektem badań również w kontekście pozafarmakologicznych form leczenia ostrych zespołów wieńcowych. Bardzo interesujące wydają się być wyniki badania z 2013 roku, w którym oceniano stan neurologiczny pacjentów po zawale serca, leczonych z użyciem terapeutycznej hipotermii w zależności od statusu palenia tytoniu. Palacze charakteryzowali się zdecydowanie lepszym stanem neurologicznym po wypisaniu ze szpitala, w stosunku do osób niepalących, nawet po skorygowaniu tych danych o czynniki zakłócające, takie jak wiek czy współchorobowość [48]. Wyniki te wskazują na potencjalne korzyści terapeutyczne, jakie można uzyskać dostosowując terapię do charakterystyki konkretnych chorych.

Podsumowanie

Występowanie opisanego w powyższym artykule zjawiska wciąż budzi wątpliwości. Dostępne badania są ze sobą w znacznym stopniu sprzeczne i nie pozwalają jednoznacznie określić istotności klinicznej tego zjawiska. Zwracają jednak uwagę na znaczące różnice w populacji palaczy i osób niepalących, leczonych z powodu ostrego zespołu wieńcowego. Szczególnie charakterystyczny jest zdecydowanie młodszy wiek palaczy. Wydaje się również, że sama etiologia wystąpienia zawału serca jest inna. U osób palących większe znaczenie mogą mieć zaburzenia krzepnięcia aniżeli istnienie ranliwych blaszek miażdżycowych jak to jest w przypadku osób niepalących. Biorąc pod uwagę niejednoznaczne dane na temat lepszej przeżywalności palaczy po zawale serca oraz wiedząc, że palenie papierosów jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych opisywane zjawisko *smoker's paradox* nie powinno mieć wpływu na zalecenie rzucenia palenia zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca.

Piśmiennictwo

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015.

2. Burns D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003; 46: 11–29.

3. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28: 659–667.

4. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am. Heart J.* 1985; 110: 535–541.

5. Ezzati M., Henley S.J., Thun M.J., Lopez A.D. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005; 112: 489–497.

6. Ambrose J.A., Barua R.S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1731–1737.

7. Benowitz N.L. Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Implications for Treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003; 46: 91–111.

8. Benowitz N. Pharmacology of nicotine addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Ann. Rev. Phar. Tox.* 2009; 49: 57–71.

9. Clouse W.D., Yamaguchi H., Phillips M.R. i wsp. Effects of transdermal nicotine treatment on structure and function of coronary artery bypass grafts. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89: 1213–1223.

10. Zevin S., Saunders S., Gourlay S.G. i wsp. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 25: 1633–1638.

11. Arunachalam G., Yao H., Sundar I.K., Caito S i wsp. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 393: 66–72.

12. Bernhard D., Wang X.L. Smoking, oxidative stress and cardiovascular diseases—do anti-oxidative therapies fail? *Curr. Med. Chem.* 2007; 14: 1703–1712.

13. Weber C., Erl W., Weber K. i wsp. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996; 93: 1488–1492.

14. Jefferis B.J., Lowe G.D., Welsh P. i wsp. Secondhand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women. *Atherosclerosis* 2010; 208: 550–556.

15. Bernhard D., Csordas A., Henderson B., Rossmann A. i wsp. Cigarette smoke metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules. *FASEB J.* 2005; 19: 1096–1107.

16. Messner B., Frotschnig S., Steinacher-Nigisch A. i wsp. Apoptosis and necrosis: two different outcomes of cigarette smoke condensate-induced endothelial cell death. *Cell. Death Dis.* 2012; 3: e424.

17. Messner B., Bernhard D. Cadmium and cardiovascular diseases: cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance. *Biomaterials* 2010; 23: 811–822.

18. Barua R.S., Sy F., Srikanth S. i wsp. Effects of cigarette smoke exposure on clot dynamics and fibrin structure: an ex vivo investigation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 75–79.

19. Barua R.S., Sy F., Srikanth S. i wsp. Acute cigarette smoke exposure reduces clot lysis—association between altered fibrin architecture and the response to t-PA. *Thromb. Res.* 2010; 126: 426–430.

20. Freedman J.E. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis. *Circulation* 2005; 112: 2725–2734.

21. Raveendran M., Senthil D., Utama B. i wsp. Cigarette suppresses the expression of P4Halpa and vascular collagen production. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 323: 592–598.
22. Matetzky S., Tani S., Kangavari S. i wsp. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000; 102: 602–604.
23. Simpson A.J., Gray R.S., Moore N.R. i wsp. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 208–213.
24. Heffernan K.S., Kuvin J.T., Patel A.R., Karas R.H., Kapur N.K. Endothelial function and soluble endoglin in smokers with heart failure. *Clin. Cardiol.* 2011; 34: 729–733.
25. Onat A., Hergenç G. Reduced asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels mediate in the protection from metabolic syndrome by smoking. *Atherosclerosis* 2008; 196: 479–480.
26. Barbash G.I., Reiner J., White H.D. i wsp. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the “smoker’s paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 1222–1229.
27. Barbash G.I., White H.D., Modan M. i wsp. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation* 1993; 87: 53–58.
28. Maggioni A.P., Piantadosi F., Tognoni G. i wsp. Smoking is not a protective factor for patients with acute myocardial infarction: the viewpoint of the GISSI-2 Study. *G. Ital. Cardiol.* 1998; 28: 970–978.
29. Weisz G., Cox D.A., Garcia E. i wsp. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction — the smoker’s paradox revisited. *Am. Heart J.* 2005; 150: 358–364.
30. Leung S., Gallup D., Mahaffey K.W. i wsp. Smoking status and antithrombin therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2008; 156: 177–184.
31. Jaatun H.J., Sutradhar S.C., Dickstein K. OPTIMAAL Study Group. Comparison of mortality rates after acute myocardial infarction in smokers versus nonsmokers. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 632–636.
32. Jørgensen S., Køber L., Ottesen M.M. i wsp. The prognostic importance of smoking status at the time of acute myocardial infarction in 6676 patients. TRACE Study Group. *J. Cardiovasc. Risk.* 1999; 6: 23–27.
33. Gupta T., Kolte D., Khera S. i wsp. Smoker’s Paradox in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5.
34. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D. i wsp. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1107–1115.
35. Chen K.Y., Rha S.W., Li Y.J. i wsp. ‘Smoker’s paradox’ in young patients with acute myocardial infarction. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012; 39: 630–635.
36. Shen L., Peterson E.D., Li S. i wsp. The association between smoking and long-term outcomes after non-ST-segment elevation myocardial infarction in older patients. *Am. Heart J.* 2013; 166: 1056–1062.
37. Weisz G., Cox D.A., Garcia E. i wsp. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction — the smoker’s paradox revisited. *Am. Heart J.* 2005; 150: 358–364.
38. Allahwala U.K., Murphy J.C., Nelson G.I. i wsp. Absence of a ‘smoker’s paradox’ in field triaged ST-elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2013; 14: 213–217.
39. Kievit P.C., Brouwer M.A., Veen G. i wsp. The smoker’s paradox after successful fibrinolysis: reduced risk of re-occlusion but no improved long-term cardiac outcome. *J. Thromb. Thrombolysis* 2009; 27: 385–393.
40. Kang S.H., Suh J.W., Choi D.J. i wsp. Cigarette smoking is paradoxically associated with low mortality risk after acute myocardial infarction. *Nicotine Tob. Res.* 2013; 15: 1230–1238.
41. Fach A., Bünger S., Zabrocki R. i wsp. Comparison of Outcomes of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention Analyzed by Age Groups (< 75, 75 to 85, and > 85 Years); (Results from the Bremen STEMI Registry). *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 1802–1809.
42. Marrugat J., Sala J., Masiá R. i wsp. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. JAMA* 1998; 280: 1405–1409.
43. Stone P.H., Raabe D.S., Jaffe A.S. i wsp. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 11: 453–463.
44. Moser D.K., Kimble L.P., Alberts M.J. i wsp. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006; 114: 168–182.
45. Schatzkin A., Cupples L.A., Heeren T. i wsp. Sudden death in the Framingham Heart Study. Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 120: 888–899.
46. Thomson C.C., Rigotti N.A. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003; 45: 459–479.
47. Rollini F., Franchi F. The Paradox of Smoking and Clopidogrel Effect — Dr Jekyll or Mr Hyde? *Circ. J.* 2016; 80: 1529–1531.
48. Pollock J.S., Hollenbeck R.D., Wang L. i wsp. A history of smoking is associated with improved survival in patients treated with mild therapeutic hypothermia following cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85: 99–103.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jarosław Zalewski
 Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
 Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
 ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
 e-mail: jzalews@szpitaljp2.krakow.pl