

Juho Nerg

**TUPAKOINNIN YLEISYYS AKUUTTI
KORONAARISYNDROOMA (ACS)
POTILAIEN KESKUUDESSA JA SEN
YHTEYS KOKONAISENNUSTEeseen**

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävät opinnot
Marraskuu 2023

TIIVISTELMÄ

Juho Nerg: Tupakoinnin yleisyys akuutti koronaarisyndrooma (ACS) potilaiden keskuudessa ja sen yhteys kokonaisennusteeseen
Syventävät opinnot
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Marraskuu 2023

Tupakoinnin tiedetään olevan merkittävä riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksille mukaan lukien akuutille sepelvaltimotautikohtaukselle (ACS), jolla tarkoitetaan äkillistä sepelvaltimotautikohtausta, jonka taustalla on yleisimmin valtimokovettuman aiheuttama ahtauttava sepelvaltimotauti. ACS-tapahtumat jaetaan kolmeen ryhmään, jotka ovat epästabiili angina pectoris (UAP), sydäninfarkti ilman ST-nousuja (NSTEMI) ja ST-nousuinfarkti (STEMI). Suomalaisista 20–64-vuotiaista tupakoitsijoita oli 12 prosenttia vuonna 2021. Aiemman tutkimusnäytön mukaan tupakointi lisää sairastavuutta ja kuolleisuutta ACS:aan arviolta noin kaksinkertaiseksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, miten yleistä tupakointi oli ACS-potilaiden keskuudessa ja mikä oli tupakoinnin vaikutus potilaiden ennusteeseen.

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa potilaat jaoteltiin kolmeen ryhmään tupakointistatuksen tiedon perusteella; tupakoimattomiin, tupakoinnin lopettaneisiin sekä tupakoitsijoihin, ja näitä ryhmiä verrattiin toisiinsa. Aineistona tälle tutkimukselle oli kaikki sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen käyneet potilaat Tays-Sydänsairaalassa v. 2007–2018 välisenä aikana (n=10 316). Näistä potilaista 611 rajattiin tutkimuksen ulkopuolelle, koska heidän tupakointistatuksensa ei löytynyt mainintaa potilastiedoista. Näin ollen analyysit perustuvat 9 705 potilaan aineistoon. Tiedot analyysijä varten kerättiin manuaalisesti Uranus-potilastietokannasta. Potilaista kerättiin tietoja tupakointistatuksesta, iästä, sukupuolesta, perussairauksista, laboratoriokokeista, ACS-tapahtuman tyypistä sekä myöhemmästä kuolleisuudesta ACS-tapahtuman jälkeen.

Tutkimuksessamme havaitsimme, että tässä potilasjoukossa ACS-tapahtuma ilmenee keskimäärin n. 10 vuotta nuorempana, ja entisillä tupakoitsijoilla on eniten vallitsevia perussairauksia. Tupakoitsijoilla ST-nousuinfarktit ovat yliedustettuja kohtaustyyppinä. Tupakoimattomilla ja tupakoinnin lopettaneilla yleisin ACS-tyyppi oli NSTEMI. Tutkimuksen aikana (mediaani seuranta-aika n. 5,5 vuotta) potilaista menehtyi 27,8 prosenttia (n=2 701). Iän ja sukupuolen suhteen vakioituna tupakoinnin lopettaneilla vaarasuhde oli n. 1,3-kertainen, kun taas tupakoitsijoilla vastaava vaarasuhde oli n. 1,9-kertainen. Kun kuolleisuusanalyysit vakioitiin kaikkien merkitsevien taustasairauksien suhteen tupakoinnin lopettaneilla, vaarasuhde laski n. 1,2-kertaiseksi, kun taas vastaavasti tupakoitsijoiden vaarasuhde pysyi n. 1,9-kertaisena.

Avainsanat: akuutti koronaarisyndrooma, NSTEMI, STEMI, UAP, tupakka, tupakointi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO.....	1
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	5
3	TULOKSET	7
4	POHDINTA	12
5	LÄHDELUETTELO	16

1 JOHDANTO

1.1 Akuutti koronaarisyndroomasta yleisesti

Sepelvaltimotauti on maailmanlaajuisesti merkittävä sairaus, jonka päätapahtumana on akuutit koronaarisyndroomat (ACS). Sepelvaltimotaudissa tapahtuu nykykäsityksen mukaan inflammatorisesta prosessista johtuvaa ateroomamuutosta sydämen sepelvaltimoissa. Nämä ateroomamuutokset ovat hauraampia ja näin ollen alttiimpia paikallisille valtimon sisäseinämän vaurioille kuin terve sepelvaltimo. Äkillinen sepelvaltimon sisäseinän repeämä ja veren hyytymistekijöiden aktivaatio kudostekijöiden sekä von Willebrandin -tekijöiden vapautumisen kautta johtaa sepelvaltimon äkilliseen tukkeumaan ja sepelvaltimokohtaukseen. (1) Tukkeutumia aiheuttavat ateroskleroottiset muutokset ovat pitkän ajan kuluessa etenevä prosessi, joka alkaa jo nuorena aikuisuudessa (2).

Akuutti koronaarisyndroomaan sairastuu maailmanlaajuisesti vuosittain yli 7 miljoonaa potilasta (3). Suomessa ACS-tapahtumia on vuosittain noin 22 000, joista sairaalahoitopäiviä aiheutuu noin 105 000. ACS:n sairastaneiden potilaiden keskuudessa kuolleisuus on suurta ollen Suomessa 32–42 % ensimmäisten 28 päivän sisällä tapahtumasta. (4,5) Kuluja yhteiskunnalle kertyy sairaalajaksojen ja kuolemien lisäksi työpoissaolojen muodossa. Kansansaneläkelaitoksen korvaamaa sairauspäivärahaa maksettiinkin ACS:n takia vuonna 2021 yhteensä 119 723 päivältä, joista kertyi maksettavaa yhteensä 7,7 miljoonaa euroa. (6)

1.2 Akuuttien koronaarisyndroomien luokittelu

Akuutit koronaarisyndroomat on jaoteltu kolmeen eri tyyppiin, jotka ovat: epästabili angina pectoris (UAP), sydäninfarkti ilman ST-nousuja (NSTEMI) ja sydäninfarkti ST-nousuilla (STEMI). Epästabili angina pectoris (UAP) määritellään olevan pahentunut sepelvaltimo-oireisto ilman merkkiainepäästöä tai EKG-muutoksia. Sydäninfarktissa ilman ST-nousuja (NSTEMI) ei ole havaittavissa diagnostisia muutoksia EKG:ssä, mutta potilaalla on

poikkeava merkkiainepäästö pahentuneen sepelvaltimo-oireiston lisäksi. Sydäninfarktissa ST-nousuilla (STEMI) on havaittavissa diagnostiset muutokset EKG:ssä yhdistettynä merkkiainepäästöön sekä pahentuneeseen sepelvaltimo-oireistoon. (7)

1.3 Tupakka riskitekijänä kuolleisuudelle ja sairastavuudelle

Tupakoinnilla tiedetään yleisesti olevan moninaisia haitallisia vaikutuksia elimistöön, ja sen onkin arvioitu aiheuttavan arviolta 25 % kaikista kuolemista 35–69-vuotiaiden keskuudessa (8). Tupakka aiheuttaa yksistään noin 30 % syöpäkuolemista. Hengityselimistössä taas tupakka on yleisin keuhkohtaumataudin (COPD) aiheuttaja. Tupakka myös muun muassa vähentää fertiilitettä, lisää riskiä tyypin 2 diabetekselle 30–40 % sekä suurentaa riskiä sairastua nivelreumaan. (9)

Edellä mainittujen terveystekijöiden lisäksi tupakointi on merkittävä riskitekijä sydän- ja verisuonisairauksille, mukaan lukien sepelvaltimotaudille. Aikaisemmin on arvioitu tupakoitsijoiden sairastuvuuden sepelvaltimotautiin olevan tupakoimattomiin verrattuna noin kaksinkertaista riippuen kuitenkin iästä, askivuosien määrästä, sukupuolesta sekä etnisestä taustasta. Myös kuolleisuus sepelvaltimotautiin on aikaisemman tiedon mukaan tupakoitsijoilla kaksinkertaista verrattuna tupakoimattomiin. (10–13)

1.4 Tupakoinnin yleisyys

Suomessa tupakointi on vähentynyt merkittävästi 2000-luvulla. Vielä vuonna 1997 miehistä 28 % tupakoi päivittäin. Vuonna 2021 aikuisista 20–64-vuotiaista miehistä tupakoi päivittäin enää 14 %. Samanikäisistä naisista taas tupakoi 11 % vuonna 2021. Koko ikäryhmästä tupakoitsijoita oli 12 %. (14) Myös globaalisti tupakointi on vähentynyt voimakkaasti. Vuosien 1990–2019 välisenä aikana miesten tupakointi onkin vähentynyt 28 % ja naisten tupakointi 38 %. Edelleen kuitenkin arviolta 1,1 miljardia ihmistä on tupakoitsijoita. (15)

1.5 Riippuvuuden muodostuminen tupakointiin

Tupakoitsijoista suurin osa haluaisi lopettaa tupakoinnin (14). Itsenäisesti tupakoinnin lopettamista yrittävistä 97 % aloittaa tupakoinnin uudelleen 6 kuukauden kuluessa. Keskimäärin tupakoitsijan tarvitsee yrittää yli neljä kertaa ennen onnistumista. Tupakan sisältämä nikotiini on pääasiällisin riippuvuuden aiheuttavista tekijöistä. Nikotiini sitoutuu nikotiiniasetyylireseptoreihin vapauttaen dopamiinia. Tämä keskushermoston välittäjäaine aiheuttaa henkilölle mielihyvän tunnetta ja lisäksi poistaa ahdistusta sekä jännitystä. Fysiologisen riippuvuuden lisäksi tupakointiin kehittyy myös tapariippuvuus. (16)

Tupakoitsijan lopettaessa tupakoinnin ilmenee henkilölle vieroitusoireita, joita ovat esimerkiksi ärtyneisyys, ahdistuneisuus ja dysforia. Vieroitusoireet alkavat 4–24 tunnin kuluessa lopettamisesta. Nämä vieroitusoireet ovat vaikeimmillaan keskimäärin kolmantena päivänä lopettamisesta ja ne kestävät jopa 3–4 viikkoa. (17)

1.6 Akuutin koronaarisyndrooman patogeneesi ja tupakoinnin merkitys siihen

Ateroskleroosissa valtimon seinämän sisimpään lihaskerrokseen, intimaan, kertyy LDL-molekyyleistä kolesterolia. Makrofagit hajottavat intimassa olevia LDL-molekyylejä, ja näiden makrofagien ollessa täynnä kolesterolia ne muuttuvat vaahtosoluiksi. Valtimon alueet, joissa näitä vaahtosoluja on paljon, ovat rasvajuosteita. Näillä alueilla soluissa tapahtuu nekroosia ja muodostuu nekroottinen rasvaydin eli aterooma. Tämä edelleen johtaa kollageenin kertymiseen alueelle aiheuttaen alueen haurastumisen. Haurastuma saattaa revetä nopeasti aiheuttaen valtimotrombin. Koronaareissa tämä valtimotrombi voi ahtauttaa koronaarin aiheuttaen hapenpuutteen, joka edelleen voi aiheuttaa akuutin koronaarisyndrooman. (18)

Tupakointi vaikuttaa ateroskleroottiseen prosessiin kiihdyttäen sitä. Tupakansavussa olevat yhdisteet lisäävät monosyyttien tarttumista endoteeliin ja näin ollen kiihdyttävät makrofagien muodostumista. Lisäksi tupakansavu vähentää typpioksidituotantoa endoteelisoluissa aiheuttaen niissä aktiivisen tulehduksen. Tupakansavu myös aiheuttaa LDL-molekyyleissä oksidaatiota. Nämä oksidoituneet LDL-molekyylit päätyvät makrofagien syömäksi ja näin ollen lisäävät kolesterolin määrää makrofageissa aiheuttaen lisää

vahtosoluja. Yhdessä nämä vaikutukset sepelvaltimoissa lisäävät tulehdustilaa ja koagulaatiota sekä aiheuttavat endoteelissä toimintahäiriöitä sekä vaurioita. (19)

1.7 Tupakoinnin lopettamisen vaikutukset sepelvaltimotaudin ja ACS-tapahtumien ennusteeseen

Aikaisemman tutkimusnäytön mukaan onnistunut tupakoinnin lopettaminen vähentää noin 40 % kuolleisuutta sepelvaltimotautiin verrattuna niihin, jotka jatkavat tupakointia edelleen. Kuolleisuuden lisäksi myös sairastuvuus akuutteihin koronaarisyndroomiin väheni 34–36 % verrattaessa tupakoinnin lopettaneita tupakoitsijoihin. (20,21) Aiemmin tutkitun mukaan tupakoinnin lopettaneet saavat noin 10 vuotta myöhemmin akuutti koronaarisyndrooman verrattuna tupakoitsijoihin. Lisäksi tupakoinnin lopettaneiden kuolleisuus 30 päivän sisällä akuutti koronaarisyndroomasta on samaa tasoa kuin tupakoimattomilla. (22)

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Tutkimusjoukko ja tietojen kerääminen

Tämä tutkimus perustuu MADDEC-aineistoon (Mass Data in Detection and Prevention of Serious Adverse Events in Cardiovascular Disease). Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jonka tiedot on kerätty vuosina 2007–2018. Yhteensä tähän tutkimukseen kerättiin 10 316 potilaan tiedot. Rekisterin tutkimusjoukkona oli kaikki potilaat, jotka oli Tays-Sydänsairaalassa sepelvaltimoiden varjoainekuvattu, niin että indikaationa oli akuutti koronaarisyndrooma tai vaihtoehtoisesti sen epäily. Populaatio, josta potilaat on kerätty, on entisestä Pirkanmaan sairaanhoitopiiristä, joka järjesti sairaanhoidon noin 900 000 ihmiselle.

Potilaiden tiedot rekisteriin on kerätty manuaalisesti Uranuksesta, joka on sähköinen potilastietojärjestelmä. Potilaista kerättiin tiedot tupakointistatuksesta, valikoitujen laboratoriotulosten tuloksista, edeltävistä perussairauksista, iästä, painosta, pituudesta, sukupuolesta, aikaisemmista sepelvaltimoiden operaatioista sekä akuutin koronaarisyndrooman tyypistä. Rekisteriin kerättiin myös tieto akuutin koronaarisyndrooman tapahtuma-ajasta. Lisäksi potilaista kerättiin tieto mahdollisesta menehtymisestä tutkimuksen aikana.

2.2 Tietojen käsittely ja raportointi

Tutkimusjoukko jaettiin tupakointistatuksen perusteella kolmeen ryhmään: tupakoimattomiin, tupakoinnin lopettaneisiin sekä tupakoitsijoihin. Tutkimuksesta rajattiin pois potilaat, joiden tupakointistatuksesta ei löytynyt merkintöjä sähköisestä potilastietojärjestelmästä. Tämän jälkeen tutkittiin kolmea ryhmää aluksi sukupuolijakauman sekä akuutin koronaarisyndrooman tyypin mukaan. Tätä seurasi tutkimusjoukon jatkuvien muuttujien tarkastelu. Tarkasteltuja jatkuvia muuttujia oli keski-ikä, BMI, vasemman kammion ejektiofraktio sekä ennaltaan valittujen laboratoriotulokset. Seuraavaksi tarkasteltiin tutkimusjoukkoa valikoitujen luokkamuuttujien yleisyyden suhteen eli perussairauksien, aikaisempien sydän- tai aivoinfarktien sekä

edeltävien ohitusleikkausten ja pallolaajennusten suhteen. Tätä seurasi tupakoinnin lopettaneiden ja tupakoitsijoiden osuuksien tutkiminen tutkimuksen osallistumisvuoden mukaan jaoteltuna. Samalla tarkasteltiin myös tutkimuksen osallistuneiden määriä eri vuosina. Lopuksi vielä vertailtiin riskiä menehtyä tutkimuksen aikana ensin ilman vakioiteja, sitten vakioituna iän suhteen ja vielä lopuksi vakioituna iän, sukupuolen, kreatiniinin, ASO-taudin, minkä tahansa tyypin diabeteksen, aivoinfarktin ja aikaisemmin sairastetun sydäninfarktin suhteen.

2.3 Tilastoanalyysit

Tämän tutkimuksen tilastoanalyysit tehtiin käyttäen IBM SPSS Statistics 27.0.1-ohjelmaa. Luokkamuuttujista tunnusluvut on ilmaistu prosenttiosuuksina ja absoluuttisina lukuina. Jatkuvien muuttujien suhteen tunnusluvut ilmaistiin normaalijakaumaa noudattavissa keskiarvona ja keskihajontana. Jatkuvat muuttajat, jotka eivät noudattaneet normaalijakaumaa ilmaistiin mediaanina sekä interkvartaaliväleinä. Vertailut eri ryhmien jatkuville muuttujille, jotka noudattivat normaalijakaumaa, tehtiin käyttäen Student's t-testiä. Ryhmien jatkuvia muuttujia, jotka eivät noudattaneet normaalijakaumaa, analysoitiin non-parametrisia testauksia käyttäen. Luokkamuuttujien jakaumien vertailussa käytettiin Khiin neliö -testiä. Kuolemanriskiä analysoitiin käyttäen Coxin regressioanalyysiä.

3 TULOKSET

Potilaita kerättiin tutkimukseen yhteensä 10 316 (taulukko 1), joista 611 potilaalta ei onnistuttu selvittämään tupakointitilastusta. Näin ollen 611 potilasta rajattiin pois tutkimuksesta eikä heitä huomioitu analyyseissä. Loput 9 705 potilasta otettiin mukaan analyyseihin. Tutkittavat jakoutuivat seuraavasti eri ryhmien kesken: tupakoimaton 52,7 % (n = 5 114), tupakoinnin lopettanut 22,1 % (2 146) ja tupakoitsija 25,2 % (2 445). Sekä miehistä että naisista suurin osa oli tupakoimattomia. Miehistä 43,7 % oli tupakoimattomia, 26,8 % tupakoinnin lopettaneita ja 29,4 % tupakoitsijoita. Naisilla vastaavat osuudet olivat 52,7 %, 22,1 % ja 25,2 %. Tupakoimattomilla ja tupakoinnin lopettaneilla yleisin ACS-tapahtuma oli NSTEMI, kun taas tupakoitsijoilla yleisin ACS-tapahtuma oli STEMI. P-arvo populaation jakautumiselle oli $p < 0,001$.

Taulukko 1. Tutkimusjoukon jakautuminen tupakointitilastuksen suhteen

	TUPAKOIMATON	TUPAKOINNIN LOPETTANUT	TUPAKOITSIJA	YHTEENSÄ
TUPAKOINTITILASTUS (LKM.)	52,7 (5114)	22,1 (2146)	25,2 (2445)	9705
MIESTEN PROSENTTIOSUUDET (LKM.)	43,7 (2887)	26,8 (1770)	29,4 (1942)	68,0 (6599)
NAISTEN PROSENTTIOSUUDET (LKM.)	52,7 (2227)	22,1 (376)	25,2 (503)	32,0 (3106)
UAP PROSENTTIOSUUDET (LKM.)	19,8 (1014)	23,2 (497)	13,7 (334)	19,0 (1845)
NSTEMI PROSENTTIOSUUDET (LKM.)	47,5 (2429)	49,2 (1056)	41,6 (1017)	46,4 (4502)
STEMI PROSENTTIOSUUDET (LKM.)	33,3 (1671)	27,6 (593)	44,7 (1094)	34,6 (3358)

Tupakoitsijat saivat ACS-tapahtuman noin kymmenen vuotta nuorempana verrattuna muihin ryhmiin (taulukko 2). Tupakoitsijoiden BMI oli korkein ja vastaavasti tupakoimattomilla pienin. Tupakoitsijoilla oli pienin plasman kreatiniinin keskiarvo ja tupakoinnin lopettaneilla suurin. Vasemman kammion ejektiofraktion keskiarvo oli kaikilla ryhmillä hieman yli 50 prosenttia. Keskiarvo hemoglobiini oli kaikilla tutkittavilla ryhmillä noin 130 g/l. Plasman CRP:n keskiarvo asettui kaikissa ryhmille lähelle 50 mg/l. Tupakoitsijoilla mediaani troponiini selvästi korkeampi verrattuna muihin ryhmiin. Kaliumin pitoisuus oli kaikilla ryhmillä lähes sama. Tupakoitsijoilla INR oli matalin. Tupakoimattomilla plasman glukoosi oli suurin, kun taas tupakoitsijoilla se oli pienin.

Taulukko 2. Jatkuvat muuttujat tupakointistatuksen suhteen

	TUPAKOIMATON	TUPAKOINNIN LOPETTANUT	TUPAKOITSIJA	
KESKI-ikä (SD)	70,6 (11,2)	68,4 (10,1)	59,3 (10,4)	P<0,001
BMI (SD)	27,8 (4,9)	28,7 (5,3)	28,1 (5,5)	P<0,001
KREATINIINI (SD)	88,1(58,8)	94,6 (68,4)	79,5 (44,2)	P<0,001
VASEMMAN KAMMION EJEKTIOFRAKTIO (SD)	52,1(11,9)	51,7 (11,9)	50,3 (11,5)	P<0,001
KESKIARVO HEMOGLOBIINI (SD)	128,7(15,6)	130,1 (16,0)	133,7 (16,1)	P<0,001
MAKSIMI CRP (SD)	46,9 (70,6)	53,8 (79,9)	49,1 (76,2)	P=0,002
MEDIAANI TNT (IQR)	492,0 (100,0)	428,5 (83,0)	730,0 (152,5)	P<0,001
KESKIARVO KALIUM (SD)	3,94 (0,32)	3,97 (0,31)	3,95 (0,30)	P<0,001
KESKIARVO INR (SD)	1,27 (0,49)	1,29 (0,47)	1,16 (0,29)	P<0,001
KESKIARVO PLASMAN GLUKOOSI (SD)	7,99 (3,1)	7,79 (2,8)	7,67 (3,0)	P<0,001

ASO-tautia lukuun ottamatta, luokkamuuttujien ilmeneminen oli yleisintä tupakoinnin lopettaneiden ryhmässä ja harvinaisinta tupakoitsijoilla (taulukko 3). ASO-taudin suhteen eniten sitä ilmeni tupakoinnin lopettaneilla ja vastaavasti harvinaisinta se oli tupakoimattomilla potilailla.

Taulukko 3. Luokkamuuttujien prosenttiosuudet tupakointistatuksen suhteen

	TUPAKOIMATON	TUPAKOINNIN LOPETTANUT	TUPAKOITSIJA	
DYSLIPIDEMIA (LKM.)	59,1 (2998)	65,8 (1394)	52,3 (1264)	P<0,001
HYPERTENSIO (LKM.)	64,2 (3264)	66,4 (1414)	48,7 (1184)	P<0,001
DIABETES, MINKÄ TAHANSA TYYPIN (LKM.)	25,8 (1312)	30,9 (660)	18,7 (455)	P<0,001
MI (LKM.)	16,0 (816)	21,2 (455)	14,3 (349)	P<0,001
AIVOINFARKTI (LKM.)	8,9 (456)	9,6 (205)	5,0 (122)	P<0,001
ASO-TAUTI (LKM.)	5,7 (290)	12,3 (263)	7,9 (192)	P<0,001
ETEISVÄRINÄ (LKM.)	19,1 (929)	20,0 (403)	9,0 (210)	P<0,001
AIKAISEMPI OHITUSLEIKKAUS (LKM.)	8,2 (420)	10,1 (216)	5,2 (128)	P<0,001
AIKAISEMPI PALLOLAJENNUS (LKM.)	10,4 (532)	14,0 (301)	8,5 (209)	P<0,001
AIKAISEMPI SYDÄ- MEN VAJAATOIMIN- TA (LKM.)	28,6 (1463)	29,9 (641)	25,4 (620)	P=0,001

Potilaat kerättiin tutkimukseen vuosien 2007–2018 välisenä aikana. Vuosittain kertyi tiedot noin 800 potilaasta (taulukko 4). Keskimäärin puolet potilaista oli tupakoimattomia, noin viidesosa tupakoinnin lopettaneita ja neljäsosa aktiivisia tupakoitsijoita tapahtumavuodesta riippumatta.

Taulukko 4. Tupakoinnin yleisyys ja potilaiden jakautuminen tapahtumavuoden suhteen

TAPAHTUMAVUOSI												
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
TUPA-KOIMATON (%)	489 (54,8)	454 (54,3)	446 (53,0)	388 (51,3)	319 (42,5)	359 (47,2)	444 (55,0)	420 (54,1)	428 (55,4)	477 (58,0)	499 (56,4)	391 (48,7)
TUPAKOINNIN LOPETTANUT (%)	207 (23,2)	169 (20,2)	197 (23,4)	163 (21,6)	212 (28,2)	207 (27,2)	157 (19,4)	163 (21,0)	142 (18,4)	147 (17,9)	175 (19,8)	207 (25,8)
TUPAKOITSIJA (%)	196 (22,0)	213 (25,5)	199 (23,6)	205 (27,1)	220 (29,3)	194 (25,5)	207 (25,6)	194 (25,0)	203 (26,3)	198 (24,1)	211 (23,8)	205 (25,5)
YHTEENSÄ (%)	892 (9,2)	836 (8,6)	842 (8,7)	756 (7,8)	751 (7,7)	760 (7,8)	808 (8,3)	777 (8,0)	773 (8,0)	822 (8,59)	885 (9,1)	803 (8,3)

Kaikkien tutkittavien potilaiden mediaani seuranta-aika oli 5,5 vuotta (95 % CI, 2.8–8.9 v., $p < 0.001$) (taulukko 5). Tupakoitsijoiden keskuudessa mediaani seuranta-aika oli hieman muita ryhmiä pidempi ollen 5,9 vuotta (95 % CI, 3.1–9.1 v., $p < 0.001$), kun taas tupakoinnin lopettaneilla tämä aika oli 5,6 vuotta (95 % CI, 2.6–8.8 v., $p < 0.001$) ja tupakoimattomilla lyhin ollen 5,3 vuotta (95 %, 2.8–8.7 v., $p < 0.001$). Yhteensä seurannan aikana kuoli 2701 potilasta, joista 66 ensimmäisen vuorokauden aikana. Tutkimuksen seuranta-aikana 27,8 % potilaista kuoli. Suurin osuus kuolleita oli tupakoinnin lopettaneiden ryhmässä, joista 31,8 % menehtyi.

Taulukko 5. Mediaani seuranta-aika ja kuolleiden prosentiosuudet ryhmittäin

	TUPAKOIMATTOMAT	TUPAKOINNIN LOPETTANEET	TUPAKOITSIJAT	KAIKKI RYHMÄT	
KESKISEURANTA-AIKA VUOSINA (SD)	5,3 (2,8–8,7)	5,6 (2,6–8,8)	5,9 (3,1–9,1)	5,5 (2,8–8,9)	$P < 0,001$
KUOLLEIDEN PROSENTTIOSUUS (LKM.)	28,8 (1472)	31,8 (682)	22,4 (547)	27,8 (2701)	$P < 0,001$

Tupakointi lisäsi kuoleman vaarasuhdetta 1,49-kertaiseksi (95 % CI, 1.33-1.67, $p < 0.001$) verrattuna tupakoimattomiin (taulukko 6). Myös tupakoinnin lopettaneilla vaarasuhde oli korkeampi ollen 1,35-kertainen (95 % CI, 1.27-1.49, $p < 0.001$) verrattuna tupakoimattomiin. Kun tulokset vakioitiin iän ja sukupuolen mukaan, niin vaarasuhde nousi tupakoitsijoilla 1,85-kertaiseksi (95 % CI, 1.66-2.07, $p < 0.001$) ja tupakoinnin lopettaneilla laski 1,29-kertaiseksi (95 % CI, 1.17-1.42, $p < 0.001$). Kun kuolleisuusanalyysit vakioitiin lisäksi

plasman kreatiniinin, ASO-taudin, minkä tahansa tyypin diabeteksen, aivoinfarktin ja aikaisemman sydäninfarktin suhteen, niin tupakoitsijoilla vaarasuhde pysyi lähes samana ollen 1,88-kertainen (95 % CI, 1.68-2.10, $p < 0.001$) ja tupakoinnin lopettaneilla edelleen laski 1,17-kertaiseksi (95 % CI, 1.06-1.28, $p < 0.001$).

Taulukko 6. Tupakan yhteys riskiin menehtyä ilmaistuna vaarasuhteella

	VAARASUHDE	95 % LUOTTAMUS- VÄLIN ALARAJA	95 % LUOTTAMUS- VÄLIN YLÄRAJA	
EI VAKIOINTEJA				
TUPAKOINNIN LOPETTANEET VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,353	1,226	1,492	P<0,001
TUPAKOITSIJAT VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,489	1,331	1,666	P<0,001
VAKIOINTI IÄN JA SUKUPUOLEN MUKAAN				
TUPAKOINNIN LOPETTANEET VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,290	1,172	1,419	P<0,001
TUPAKOITSIJAT VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,853	1,662	2,066	P<0,001
VAKIOITU IÄN, SUKUPUOLEN, KREATINIININ, ASO-TAUDIN, MINKÄ TAHANSA TYYPIN DIABETEKSEN, AIVOINFARKTION JA AIKAISEMMIN SAIRASTETUN SYDÄNFARKTIN SUHTEEN				
TUPAKOINNIN LOPETTANEET VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,166	1,058	1,284	P=0,002
TUPAKOITSIJAT VERRATTUNA TU- PAKOIMATTOMIIN	1,876	1,679	2,096	P<0,001

4 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa havaittiin tupakoitsijoiden olevan huomattavasti nuorempia saadessaan akuutti koronaarisyndrooma verrattuna tupakoinnin lopettaneisiin tai tupakoimattomiin. Tämä kyseinen ero oli noin 10 vuotta. Sen sijaan tupakoinnin lopettaneilla ja tupakoimattomilla ero oli noin 2 vuotta.

Iso-Britanniassa vuonna 2020 julkaistussa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa kerättiin tiedot 12 656 potilaasta PCI-toimenpiteen jälkeen. Kyseisessä tutkimuksessa potilaat oli jaettu rekisteriin meidän tutkimuksemme tavoin kolmeen ryhmään tupakointistatuksen perusteella. Heidän tutkimuksensa löydettiin yhtä suuri ero, 10 vuotta, verrattaessa akuutti koronaarisyndroomien ilmenemisvuosia tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä. Myös heidän tutkimuksessaan potilaiden keskimääräiset sairastumisiät olivat samaa tasoa eli tupakoitsijat saivat ensimmäisen akuutti koronaarisyndrooman noin 60-vuotiaana, kuin muilla vertailuryhmillä tämä tapahtui noin 70 vuoden iässä. (22) Myös toisessa Iso-Britanniassa toteutetussa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=1 796) havaittiin tupakoitsijoiden olevan noin 10 vuotta nuorempia saadessaan akuutti koronaarisyndrooma verrattuna tupakoinnin lopettaneisiin ja tupakoimattomiin. (23) Thaimaassa tehdyssä retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=22 741) havaittiin myös tupakoitsijoiden saavan keskimäärin akuutti koronaarisyndrooma aiemmin kuin tupakoinnin lopettaneet tai tupakoimattomat. Heidän tutkimuksessaan ero oli noin viisi vuotta verrattaessa tupakoinnin lopettaneita tupakoitsijoihin ja noin seitsemään vuoteen verrattaessa tupakoimattomiin. (24)

Tässä tutkimuksessamme yleisin ACS-tapahtuman tyyppi oli NSTEMI (n. 46,4 %), kun taas UAP oli harvinaisin. Kun tarkasteltiin ACS-tapahtuman tyyppiä ryhmittäin, oli NSTEMI tupakoimattomien ja tupakoinnin lopettaneiden keskuudessa yleisin. Sen sijaan STEMI oli tupakoitsijoilla yleisin ACS-tapahtuman tyyppi. Nämä löydökset ovat samankaltaisia, kuin thaimaalaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=22 741). Myös heidän tutkimuksensa havaittiin samaan tapaan tupakoitsijoiden yleisimmän ACS-tapahtuman tyyppin olevan STEMI. Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan ollut eroteltu UAP:ta ja NSTEMI:ä toisistaan. Huomioitavaa oli myös se, että suurin osa tutkittavista potilaista oli

elektiivisesti tutkittuja lukuun ottamatta tupakoitsijoiden ryhmää, joissa suurin osa tutkimuksista oli tehty päivystyksellisesti. (24) Toisessa singaporelaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=21 261) havaittiin STEMI:n olevan noin kaksi kertaa yleisempää tupakoitsijoiden keskuudessa verrattuna NSTEMI:in. Heidän tutkimuksessaan havaittiin myös meidän tutkimuksemme mukainen havainto eli tupakoitsijat ovat keskimäärin huomattavasti nuorempia kuin tupakoimattomat ACS-tapahtuman saadessaan eron ollessa noin kahdeksan vuotta. (25) Patofysiologinen selitys tälle havainnolle on mahdollisesti tupakoinnin aiheuttama lisääntynyt inflammaatio, tromboosi sekä LDL-kolesterolin oksidaatio. Lisäksi tupakointi lisää oksidatiivista stressiä, joka saattaa toimia käynnistävänä tekijänä verisuonten dysfunktiolle. (26)

Havaitsimme tässä tutkimuksessa tupakoitsijoiden vaarasuhteen kuolemalle olevan 1,88-kertaista, kun vakioinnit oli tehty merkitsevien taustasairauksien suhteen. Ennen vakiointeja tupakoitsijoiden vaarasuhde kuolemalle oli 1,49-kertainen tupakoimattomiin verrattuna. Tulokset ovat samankaltaisia kuin vuonna 2019 julkaistussa isobritannialaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (n=3 133). Heidän tutkimuksessaan havaittiin tupakoinnin lisäävän vaarasuhdetta kuolemalle 1,35-kertaiseksi. (27) Turkissa tehdyssä retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=313) havaittiin myös tupakoinnin lisäävän vaarasuhdetta kuolemalle. Heidän tutkimuksessaan tupakoitsijoiden vaarasuhde kuolemalle oli 1,14–2,60-kertaista verrattuna tupakoimattomiin. Heidän tutkimuksessaan lisäksi havaittiin, että vaarasuhde lisääntyi asteittain, niin että mitä enemmän potilas tupakoi, sitä suurempi oli myös vaarasuhde kuolemalle. (28)

Tässä tutkimuksessa havaittiin, ettei tupakoinnin yleisyydessä tutkittavien potilaiden keskuudessa juurikaan tapahtunut muutoksia tutkittavan tutkimusajanjakson aikana. Niin tupakoimattomien, tupakoinnin lopettaneiden kuin tupakoitsijoidenkin suhteen tutkimukseen osallistuneilla potilailla prosenttiosuudet pysyivät lähes muuttumattomina jokaisena tutkimusvuotena. Tutkimukseen kerätyistä potilaista noin 25 prosenttia tupakoi aktiivisesti hoitohetkellä. THL:n toimittaman tilastoraportin mukaan vuonna 2020 kaikista suomalaisista 65–84 vuotiaista miehistä tupakoi päivittäin kahdeksan prosenttia ja kaikista naisista vain viisi prosenttia (14). Tupakointi onkin yleisempää aineistossamme verrattuna kaikkiin suomalaisiin eläkeikäisiin, joita tämän tutkimuksen potilaista suurin osa on. Havaittua eroa mahdollisesti selittää se, että tupakointi on riskitekijänä ACS-tapahtumalle

ja näin ollen on ylliedustettuna ACS-potilaiden keskuudessa. Osaltaan eroa selittää myös se, että tupakointi on ollut aikaisempien sukupolvien keskuudessa yleisempää, ja näiden edellisten sukupolvien taakka sairastuvuuteen ACS-tapahtumiin ilmenee nyt viiveellä.

Tämän tutkimuksen laatua olisi voinut parantaa keräämällä aineistosta tupakoinnin lopettaneilla lopettamisvuoden, ja laskea siihen mennessä kertyneiden askivuosien kokonaismäärän. Näiden tietojen kerääminen potilastiedoista kuitenkin on todennäköisesti haasteellista, koska esimerkiksi tämän tutkimuksen aineistoa kerättyä vain harvoin potilaan tupakointistatuksen yhteyteen oli merkitty lopettamisvuosi tai kertyneiden askivuosien kokonaismäärä. Kiinnostavaa olisi ollut seurata useampia ACS-tapahtumia saaneita heidän tupakointistatuksensa suhteen. Tutkimuksen ennusteanalyysien laatua olisi voinut parantaa selvittämällä, kuinka suuri osa tupakoitsijoista lopetti ACS-tapahtuman jälkeen. Aiempaa tutkimusnäyttöä tästä on vuonna 2021 julkaistussa meta-analyysissä, jossa tarkasteltiin yhteensä 39 tutkimusta ja 11 228 potilaista. Heidän meta-analyysissään havaittiin 45 prosentin potilaista lopettavan tupakoinnin ACS-tapahtuman jälkeen. (29) Lisäksi ACS-tapahtuman jälkeen tupakoinnin lopettaneita potilaita olisi voitu verrata kuolleisuutta niihin potilaisiin, jotka edelleen jatkoivat tupakointia. Aikaisempaa tutkimusnäyttöä tästä on japanilaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa (n=2 579) akuutin sydäninfarkti potilaiden tiedoista vuosien 1998–2003 väliltä. Heidän tutkimuksessaan tupakoinnin lopettaminen vähensi kuolleisuutta noin 40 prosenttia. (30) Toisessa israelilaisessa seurantatutkimuksessa seurattiin yhteensä 1 521 akuutin sydäninfarktin saanutta potilasta vuodesta 1992 vuoteen 2005 asti. Myös heidän tutkimuksessaan tupakoinnin lopettaminen vähensi kuolleisuutta noin 40 prosenttia. (31) Lisäksi olisi ollut mielenkiintoista tutkia erikseen niin kutsuttua ”tupakoitsijoiden paradoksia” eli tupakoiden mahdollista parempaa ennustetta lyhyellä aikavälillä ACS-tapahtuman jälkeen. Aikaisemman tutkimusnäytön perusteella tätä ilmiötä kuitenkin mahdollisesti selittää tässäkin tutkimuksessa havaittu tupakoivien ACS-potilaiden muita tutkittavia ryhmiä nuorempi ikärakenne sekä se että heillä on vähemmän perussairauksia ja riskitekijöitä sydän- ja verisuonitaudeille ACS-tapahtuman hetkellä (32).

Tämän tutkimuksen heikkoudet eivät eroa merkittävästi muista samankaltaisista retrospektiivisistä rekisteritiedoista kerätyistä tutkimuksista. Merkittävimmät virhelähteet ovat virheelliset potilasrekisterimerkinnot sekä mahdolliset virheet tietojen merkitsemisessä manuaalisesti. Tutkimuksen sovellettavuutta heikentää se, että

tutkimuksen aineisto kerättiin vain yhdestä yliopistollisesta sairaalasta, eikä näin ollen ole täyttä varmuutta, miten tämän tutkimuksen tuloksia ja löydöksiä voidaan soveltaa muihin sairaanhoitopiireihin Suomessa tai kansainvälisesti. Lisäksi tutkimukseen kerätyistä potilaista lähes kaikki edustavat geneettiseltä taustaltaan suomalaista kantaväestöä. Näin ollen tulosten yleistettävyyden erilaisen geneettisen perimän omaavissa populaatioissa ei ole varmaa, joskin tupakoinnin vaikutus ennusteeseen globaalisti eri populaatioissa on laajasti dokumentoitu. Tupakointi on kuitenkin aikaisemman tutkimusnäytön mukaan kaukasialaisiin verrattuna suurempi riskitekijä sepelvaltimotaudin kehittymiselle etenkin tummilla, latinalaisamerikkalaisilla ja kaakkoisaasialaisilla (33).

Vahvuutena tälle tutkimukselle voidaan pitää kerättyjen potilaiden lukumäärää, joka oli lähes 10 000, mikä lisää tulosten luotettavuutta. Toisena vahvuutena tälle tutkimukselle voidaan pitää lähes kuuden vuoden mediaani seuranta-aikaa, joka omalta osaltaan vähentää mahdollisten yksittäisten poikkeavien vuosien tai yleensä pienen tapahtumamäärän vaikutusta saatuihin löydöksiin sekä tuloksiin.

Tästä tutkimuksesta voidaan havaita tupakoitsijoiden keskuudessa ACS-tapahtumien ilmaantuvan merkittävästi aikaisemmin verrattuna muihin tutkittaviin ryhmiin eli tupakoinnin lopettaneisiin ja tupakoimattomiin. Tupakoitsijoilla yleisin ACS-tapahtuman tyyppi oli STEMI, kun muilla tutkittavilla ryhmillä yleisin ACS-tapahtuman tyyppi oli NSTEMI. Lisäksi havaittiin tupakoinnin lisäävän kuoleman vaarasuhdetta noin kaksinkertaiseksi verrattuna tupakoimattomiin.

5 LÄHDELUETTELO

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3481–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878 PMID: 15983262
2. Juonala M, Viikari JSA, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2918–23. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00 PMID: 15505080
3. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022 Feb 15;327(7):662–75. DOI: 10.1001/jama.2022.0358 PMID: 35166796
4. Sydän- ja verisuonitautirekisteri, THL. 2015. (viitattu 28.08.2023) Saatavilla internetissä: <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautirekisteri>
5. Sepelvaltimotautikohtaus. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (viitattu 28.08.2023). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
6. Kelan sairausvakuutustilasto 2021. 2022. Julk. 28.9.2022. Julkaisu Suomen virallisessa tilastossa. Viitattu 28.8.2023. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2022092660160>
7. Porela P, Minkkinen M. Sepelvaltimotautikohtausten luokittelu. Duodecim oppiportti: Kustannus Oy Duodecim 2023. www.oppiportti.fi/op/kar01325 (viitattu 24.5.2023)
8. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):341–50. DOI: 10.1056/NEJMsa1211128 PMID: 23343063
9. Onor IO, Stirling DL, Williams SR, et al. Clinical Effects of Cigarette Smoking: Epidemiologic Impact and Review of Pharmacotherapy Options. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Sep 28;14(10):1147. DOI: 10.3390/ijerph14101147 PMID: 28956852
10. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Jul;46(1):11–29. DOI: 10.1016/s0033-0620(03)00079-3 PMID: 12920698
11. Office on Smoking and Health (US). Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2001 Mar. PMID: 20669521.

12. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. PMID: 21452462.
13. Stallones RA. The association between tobacco smoking and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):735–43. DOI: 10.1093/ije/dyv124 PMID: 26174518
14. Koskinen H, Virtanen S. Tupakkatilasto 2021. *THL 2022 (40/2022)*. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2022110965083> (viitattu 24.5.2023)
15. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2337–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01169-7 PMID: 34051883
16. Mannino DM. Why won't our patients stop smoking? The power of nicotine addiction. *Diabetes Care.* 2009 Nov;32 Suppl 2(Suppl 2):S426-8. DOI: 10.2337/dc09-S353 PMID: 19875594
17. McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci.* 2015;24:99–123. DOI: 10.1007/978-3-319-13482-6_4 PMID: 25638335
18. Kovanen P, Pentikäinen M. Ateroskleroottisen plakin syntyminen ja kehitys. *Duodecim oppiportti: Kustannus Oy Duodecim 2023.* www.oppiportti.fi/op/kar01067 (viitattu 24.5.2023)
19. Kovanen P, Pentikäinen M. Muut sepelvaltimotaudin vaaratekijät ateroskleroottisten plakkien kasvunopeuden ja rakenteen määrittäjinä. *Duodecim oppiportti: Kustannus Oy Duodecim 2023.* www.oppiportti.fi/op/kar01069 (viitattu 24.5.2023)
20. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Aug 8;8(8):CD014936. DOI: 10.1002/14651858.CD014936.pub2 PMID: 35938889
21. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003041. DOI: 10.1002/14651858.CD003041.pub2 PMID: 14974003
22. Parasuraman S, Zaman AG, Egred M, et al. Smoking status and mortality outcomes following percutaneous coronary intervention. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Sep 20;28(11):1222-1228 DOI: 10.1177/2047487320902325 PMID: 33611373
23. Steele L, Lloyd A, Fotheringham J, et al. A retrospective cohort study of the association between smoking and mortality after acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Postgrad Med J.* 2017 Aug;93(1102):489–93. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134605 PMID: 28254999

24. Limpijankit T, Chandavimol M, Srimahachota S, et al. No Paradoxical Effect of Smoking Status on Recurrent Cardiovascular Events in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention: Thai PCI Registry. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:888593. DOI: 10.3389/fcvm.2022.888593 PMID: 35711351
25. Sia CH, Ko J, Zheng H, et al. Association between smoking status and outcomes in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Sci Rep.* 2021 Mar 19;11(1):6466. DOI: 10.1038/s41598-021-86003-w PMID: 33742073
26. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1731–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.047 PMID: 15145091
27. Steele L, Palmer J, Lloyd A, et al. The impact of smoking on mortality after acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a retrospective cohort outcome study at 3 years. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 May;47(4):520-526. DOI: 10.1007/s11239-019-01812-1. PMID: 30666553.
28. Kızıltunç E, Şahin YB, Topal S, et al. Effects of Smoking on Very-Long Term Mortality after First ST Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Jan;118(1):24-32. English, Portuguese. DOI: 10.36660/abc.20201036. PMID: 35195205.
29. Lovatt S, Wong CW, Holroyd E, et al. Smoking cessation after acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Dec;75(12):e14894. DOI: 10.1111/ijcp.14894 PMID: 34541754
30. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, et al. Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005 Jan;69(1):7–12. DOI: 10.1253/circj.69.7 PMID: 15635194
31. Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, et al. Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 15;54(25):2382–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.020 PMID: 20082928
32. Redfors B, Furer A, Selker HP, et al. Effect of Smoking on Outcomes of Primary PCI in Patients With STEMI. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 21;75(15):1743–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.045 PMID: 32299585
33. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan 23.* PMID: 32119297