

# Повышение осведомленности увеличивает понимание врачами роли курения в развитии хронического панкреатита

T. Muniraj<sup>1</sup>, D. Yadav<sup>2</sup>, J. N. Abberbock<sup>3</sup>, S. Alkaade<sup>4</sup>, S. T. Amann<sup>5</sup>, M. A. Anderson<sup>6</sup>, P. A. Banks<sup>7</sup>, R. E. Brand<sup>2</sup>, D. Conwell<sup>8</sup>, G. A. Cote<sup>9</sup>, C. E. Forsmark<sup>10</sup>, T. B. Gardner<sup>11</sup>, A. Gelrud<sup>12</sup>, N. Guda<sup>13</sup>, M. D. Lewis<sup>14</sup>, J. Romagnuolo<sup>15</sup>, B. S. Sandhu<sup>16</sup>, S. Sherman<sup>17</sup>, V. K. Singh<sup>18</sup>, A. Slivka<sup>2</sup>, G. Tang<sup>3</sup>, D. C. Whitcomb<sup>2,19,20</sup>, C. M. Wilcox<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

<sup>2</sup>Медицинский факультет, Питтсбургский университет, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>3</sup>Отделение биостатистики, Высшая школа общественного здравоохранения, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>4</sup>Медицинский факультет, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США

<sup>5</sup>Специалисты по здоровому питанию, Тупело, США, США

<sup>6</sup>Медицинский факультет Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган, США

<sup>7</sup>Медицинское отделение, Бригам и женская больница, Бостон, Массачусетс, США

<sup>8</sup>Медицинский факультет, Университет штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

<sup>9</sup>Медицинский факультет, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина, США

<sup>10</sup>Медицинский факультет Университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида, США

<sup>11</sup>Медицинский факультет Медицинского центра Дартмаус Хичкок, Ливан, Нью-Гемпшир, США

<sup>12</sup>Институт здоровья и рака им. Кастро, Майами, Флорида, США

<sup>13</sup>Associates LLC, Система здравоохранения «Aurora Health Care», Медицинский центр Св. Луки, Милуоки, Висконсин, США

<sup>14</sup>Медицинское отделение, Клиника Майо, Джексонвилл, Флорида, США

<sup>15</sup>Организация здравоохранения «Palmetto Health», Колумбия, Южная Каролина, США

<sup>16</sup>Гастроэнтерологическое объединение Ричмонд, Больница Св. Марии, Ричмонд, Вирджиния, США

<sup>17</sup>Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

<sup>18</sup>Департамент медицины, Медицинские учреждения им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>19</sup>Департамент клеточной биологии и физиологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>20</sup>Кафедра генетики человека, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>21</sup>Медицинский факультет, Университет Алабамы, Бирмингем, Бирмингем, Алабама, США

**Ключевые слова:** панкреатит, этиология, факторы риска, курение, осведомленность врачей

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*.  
2019. Vol. 19. P. 500–506.

## Введение

Хронический панкреатит (ХП) — это хроническое фибровоспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется различными сочетаниями признаков, включая боль в животе, один или несколько приступов острого панкреатита (ОП), сахарный диабет, мальабсорбцию, морфологические изменения ПЖ, местные осложнения и рак ПЖ [3]. В то время как злоупотребление алкоголем является наиболее распространенной причиной ХП, возрастает понимание роли других факторов в возникновении заболевания, таких как курение, генетические, аутоиммунные факторы, а также анатомические аномалии [18]. Сложность патогенеза ХП и влияние множества факторов было признано в недавно предложенном определении международной группы экспертов [12].

Несколько клинических исследований определили и количественно оценили риск различных форм панкреатита при курении [20]. В большом проспективном многоцентровом перекрестном исследовании панкреатита (North American Pancreatitis Studies — NAPS2) мы сообщили о дозозависимой связи курения с ХП [17]. Курение также связано с прогрессированием ОП или рецидивирующего ОП (РОП) до ХП, и результаты небольших исследований также указывают на то, что прекращение курения после начала заболевания может замедлять его прогрессирование [8, 11]. Мы только начали понимать основы механизма, которым курение увеличивает риск панкреатита и влияет на прогрессирование заболевания [2, 4, 7, 10, 16]. Эти данные подчеркивают необходимость включения оценки врачами курения при курировании пациентов с ХП и, при наличии показаний,

предоставление соответствующих консультаций по прекращению курения. В вышеупомянутом исследовании NAPS2 мы обнаружили, что врачи часто не признавали курение в качестве фактора риска ХП даже у пациентов, которые, согласно самооценкам, являются заядлыми курильщиками [19]. Врачи также указывали на высокую степень вариабельности в отношении оценки курения в качестве фактора риска ХП.

Со времени нашего первоначального исследования в двух дополнительных исследованиях NAPS2 были дополнительно отобраны дополнительные пациенты для исследования общей геномной ассоциации и для целенаправленного анализа у афроамериканских пациентов. Мы проанализировали эти данные, чтобы определить, повлияла ли наша публикация о роли курения при ХП на восприятие врачами данной ассоциации. Мы выдвинули гипотезу, что демонстрация сильной связи между курением и ХП приведет к тому, что врачи будут определять курение как фактор риска у большей части курильщиков.

### Методы

#### *Популяция исследования*

Группа NAPS2 проспективно включала пациентов с РОП или ХП и контрольных пациентов из 26 центров в трех последовательных перекрестных исследованиях, а именно в оригинальном NAPS2 (2000–2006 гг.) [13], исследовании продолжения и валидации NAPS2 (North American Pancreatitis Studies Continuation and Validation Study — NAPS2-CV) (2008–2012 гг.) [15], а также во вспомогательном исследовании NAPS2 (North American Pancreatitis Studies Ancillary Study — NAPS2-AS) (2011–2014 гг.) [14]. Целью первоначального исследования NAPS2 являлось изучение роли генетических факторов и факторов окружающей среды в риске панкреатита; для исследования NAPS2-CV необходимо было определить когорту репликации для исследования широкой ассоциации генома; а исследование NAPS2-AS — исключительно для определения афроамериканских пациентов, которые были недостаточно представлены в первых двух исследованиях. Каждое исследование было одобрено институциональными контрольными комиссиями отдельных центров, и все участники исследования подписали форму информированного согласия до начала исследования.

ХП определяли по наличию характерных изменений по данным любого из следующих исследований: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография/магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндоскопическое ультразвуковое исследование; учитывали наличие  $\geq 5$  признаков или кальцификации ПЖ, или гистологических признаков ХП. Подробный протокол исследований NAPS2 был опубликован [13–15].

Ранее мы сообщали о восприятии врачом курения как фактора риска ХП, используя данные из оригинального исследования NAPS2 [19]. В настоящем анализе мы провели аналогичный анализ у пациентов с ХП, которые были включены в исследования NAPS2-CV и NAPS2-AS, и сравнили данные с оригинальным исследованием NAPS2.

#### *Анкеты для пациентов и врачей*

В исследованиях NAPS2 данные были собраны с использованием двух комплексных опросников, один из которых заполнялся пациентами при помощи координатора клинических исследований, а другой — врачом [13–15]. Анкета для пациентов включала информацию о демографических данных, подверженности факторам риска, личном и семейном анамнезе, клинических симптомах, госпитализации и неотложной помощи, приеме лекарственных препаратов и качестве жизни. Анкета врача включала информацию о клинике заболевания, этиологии и факторах риска, экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ, результатах визуализации ПЖ, предшествующих методах лечения и их эффективности.

*Самостоятельно сообщаемый пациентами статус курения*

Каждому зарегистрированному пациенту было предложено сообщить, курил ли он когда-либо ( $>100$  сигарет в течение жизни), возраст начала курения, возраст прекращения курения (если применимо) и среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки [13]. Используя эту информацию, пациенты были разделены на когда-либо куривших и никогда не куривших, а далее курившие когда-либо делились на курящих в настоящее время и бросивших курить. Объем курения был разделен на  $<1$  пачки в сутки или  $\geq 1$  пачки в сутки или  $<12$  пачко-лет, 12–35 пачко-лет и  $>35$  пачко-лет. В это исследование мы включили только пациентов, самостоятельно сообщивших о курении.

*Определенная врачом этиология и курение как фактор риска*

Врачей, участвующих в исследовании, попросили определить наиболее вероятную этиологию, которая может объяснить ХП пациента, из списка вариантов, включающих алкоголь, генетические, идиопатические факторы, обструкцию, аутоиммунный фактор, гиперлипидемию, камни в желчном пузыре, лекарственные препараты и другие причины (указывается как «другое»). В отдельном опроснике лечащим врачам было также предложено определить, имел ли пациент один или несколько хорошо известных факторов риска панкреатита, используя классификацию факторов риска TIGAR-O [3]. Этот список включал курение как один из вариантов в токсико-метаболической категории как в оригинальных, так и в последующих исследованиях. Информация из этих двух опросников использовалась для определения того, идентифицировал ли лечащий врач алкоголь как этиологию и определял ли курение как фактор риска ХП пациента. В первоначальном исследовании NAPS2 для каждого фактора риска был установлен один флажок для врача, чтобы указать, присутствовал ли фактор риска. В исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS врача попросили выбрать поле «да» или «нет» для каждого фактора риска.

#### *Анализ данных*

Для этого анализа мы объединили данные исследований NAPS2-CV и NAPS2-AS. Сначала мы провели описательный анализ исследований NAPS2-CV и NAPS2-AS, чтобы оценить, как часто врачи

идентифікували курення як фактор ризику у пацієнтів, які повідомляли про курення, в цілому і після розподілу за статусом курення (коли-будь куривший, куривший в минулому або в теперішній час) і обсягу курення (<1 або  $\geq 1$  упаковки в сутки) або в пачко-літ (<12, 12–35, >35). Далі в кожній категорії курення проводилося порівняння на основі того, визначив лікувальний лікар алкоголь як етіологію ХП пацієнта. Далі ми порівняли дані про те, як часто лікувальний лікар ідентифікував курення як фактор ризику в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS з оригінальним дослідженням NAPS2 в кожній категорії курення, в цілому і після розподілу на основі визначеної лікарем алкогольної етіології.

Щоб краще зрозуміти незалежне впливання дослідження (NAPS2-CV або NAPS2-AS проти оригінального дослідження NAPS2) на сприйняття лікаря, ми виконали багаторічний логістичний регресійний аналіз окремо для всіх пацієнтів і для кожної категорії курення (коли-будь куривший, бросивший курити і курячий в теперішній час, <1 пачки в сутки,  $\geq 1$  пачки в сутки), в результаті чого лікар ідентифікував курення як фактор ризику ХП, а незалежними перемінними були тип дослідження (NAPS2-CV або NAPS2-AS проти оригінального дослідження NAPS2) і інші потенціальні перешкоди (вік, стать, раса і визначена лікарем алкогольна етіологія).

Наконець, щоб зрозуміти, обмежувалося чи впливання на сприйняття лікарем курення як фактора ризику ХП конкретними центрами, ми проаналізували дані за центрами, які брали участь в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS, а також були учасниками оригінального дослідження NAPS2, і де лікувальний лікар визначив курення як фактор ризику у <70% респондентів, повідомивших про курення, в оригінальному дослідженні NAPS2. Незважаючи на формальність, ми обрали цю точку відсічення даних, щоб мати можливість оцінити позитивний вплив на освідченість лікаря, тобто збільшення розпізнавання в дослідженнях NAPS2-CV/AS по порівнянню з оригінальним дослідженням NAPS2.

Для всіх порівнянь значення  $p < 0,05$  вважалося значущим. Дані аналізували з використанням SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

## Результати

*Демографічні дані, самооцінка статусу курення і алкогольна етіологія в дослідженнях NAPS2-CV і NAPS2-AS*

В дослідженнях NAPS2-CV і NAPS2-AS про курення самостійно повідомляли 508/655 (77,6%) пацієнтів з ХП, які становили досліджувану популяцію для даного аналізу. Середній вік пацієнтів на момент реєстрації становив 53,2 роки (44,9–60,0), 306 (60,2%) пацієнтів були чоловіками, 331 (65,2%) були європейцями, 170 (33,5%) афроамериканцями, а решта 7 (1,4%) були представниками іншої раси. Приблизно дві треті пацієнтів (334, 65,8%)

були курильщиками в теперішній час, в той час як решта повідомили про курення в минулому (174, 34,3%). Обсяг курення був приблизно розподілений за кількістю пачок в сутки (275, 54,1% <1 пачки в сутки; 229, 45,1%  $\geq 1$  пачки в сутки). Обсяг курення <12 пачко-літ був зареєстрований у 160 (31,5%) пацієнтів, 12–35 пачко-літ — у 212 (41,7%) і >35 пачко-літ у 131 (25,8%) пацієнта. Лікарі визначали алкоголь як етіологію у 315 (62,0%) пацієнтів.

*Признання лікарем курення як фактора ризику ХП в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS*

Лікарі визначили курення як фактор ризику у 410/508 (80,7%) коли-будь куривших респондентів з ХП (табл. 1). Лікарі частіше посилалися на курення як фактор ризику, коли вони вважали алкоголь етіологічним фактором ХП, по порівнянню з тими, у кого вони ідентифікували інші етіологічні фактори (89,8% проти 65,8%,  $p < 0,001$ ).

Лікарі значно частіше посилалися на курення як фактор ризику у нинішніх курильщиків по порівнянню з бросившими курити (91,3% проти 60,3%,  $p < 0,001$ ). Інтересно відзначити, що відсоток пацієнтів, у яких лікар визначив курення як фактор ризику, був схожим незалежно від кількості пачок в сутки (79,3% для <1 пачки в сутки проти 83,0% для  $\geq 1$  пачки в сутки,  $p = 0,31$ ). Тим не менш інтенсивність курення впливає на інтерпретацію лікаря, що відображається в відповідях на показник пачко-літ курення. Лікарі з більшою ймовірністю ідентифікували курення як фактор ризику у пацієнтів, які курили 12–35 пачко-літ (84,9%) і >35 пачко-літ (89,3%), по порівнянню з тими, хто курив <12 пачко-літ (68,8%,  $p < 0,001$ ).

*Признання лікарем курення як фактора ризику ХП в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS в порівнянні з оригінальним дослідженням NAPS2*

Розповсюдженість курення завжди була вище на декілька процентних пунктів в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS по порівнянню з оригінальним дослідженням NAPS2 (508/655, 77,6% проти 382/535, 71,4%,  $p = 0,02$ ). Відсоток курильщиків, у яких лікувальний лікар визначав алкоголь як найбільш ймовірну етіологію в дослідженнях NAPS2-CV або NAPS2-AS, був аналогічний оригінальному дослідженню NAPS2 (315/508, 62,0% проти 222/382, 58,1%,  $p = 0,27$ ). Лікарі, які брали участь в дослідженні, визначили курення як фактор ризику розвитку ХП у значно більшого відсотка пацієнтів (всі  $p < 0,001$ ) в дослідженнях NAPS2-CV і NAPS2-AS по порівнянню з оригінальним дослідженням NAPS2, включаючи коли-будь куривших (80,7% проти 45,3%), куривших в минулому (60,3% проти 30,2%) або курячих в теперішній час (91,3% проти 53,0%), а також повідомивших про курення <1 пачки в сутки (79,3% проти 39,5%) або  $\geq 1$  пачки в сутки (83,0% проти 49,8%). Ці відмінності зберігалися в кожній підгрупі при аналізі даних після розподілу за алкогольною етіологією (табл. 2 і рис. 1).

Щоб оцінити, чи було підвищення визнання курення як фактора ризику ХП

**Таблица 1**

Самостоятельно сообщаемый статус курения и вероятность того, что врач определил курение как фактор риска ХП в исследовании NAPS-CV или NAPS2-AS

	Количество	Врач определил курение как фактор риска ХП	%	p
Когда-либо курившие	508	410	80,7	<0,001
Алкогольная этиология	315	283	89,8	
Неалкогольная этиология	193	127	65,8	
Статус курения				
Курящие в настоящее время	334	305	91,3	<0,0001
Курившие в прошлом	174	105	60,3	
Объем курения				
<1 пачки в сутки	275	218	79,3	0,31
≥1 пачки в сутки	229	190	83,0	
Курение, пачко-лет				
<12	160	110	68,8	<0,0001
12–35	212	180	84,9	
>35	131	117	89,3	

**Примечания:** Алкогольная этиология была основана на оценке врача. Отсутствующие данные: статус курения (4), количество пачек (5).

**Таблица 2**

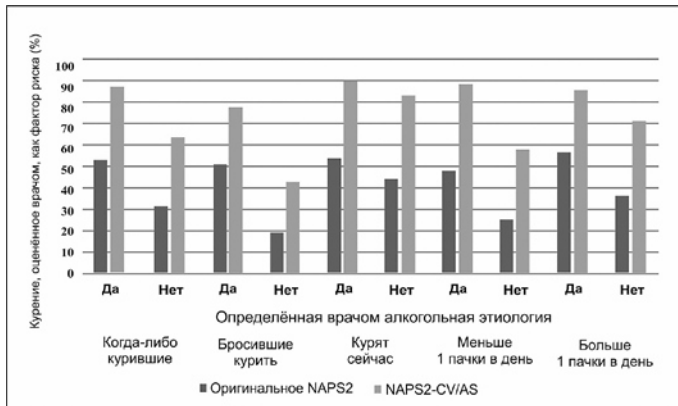
Сравнение определения врачом курения как фактора риска ХП на основе статуса курения и алкогольной этиологии в исследованиях NAPS2

Самостоятельно сообщаемый статус курения	Алкогольная этиология	Исследование NAPS2-CV или NAPS2-AS		Оригинальное исследование NAPS2	
		Количество	Врач определил курение как фактор риска ХП, n (%)	Количество	Врач определил курение как фактор риска ХП, n (%)
Когда-либо курившие		508	410 (80,7)	382	173 (45,3)
	Да	315	283 (89,8)	222	121 (54,5)
	Нет	193	127 (65,8)	160	52 (32,5)
Курящие в настоящее время		334	305 (91,3)	253	134 (53,0)
	Да	236	220 (93,2)	177	98 (55,4)
	Нет	98	85 (86,7)	76	36 (47,4)
Курившие в прошлом		174	105 (60,3)	129	39 (30,2)
	Да	79	63 (79,8)	45	23 (51,1)
	Нет	95	42 (44,2)	84	16 (19,0)
<1 пачка в сутки		229	190 (83,0)	213	106 (49,8)
	Да	142	126 (88,7)	127	74 (58,3)
	Нет	87	64 (73,6)	86	32 (37,2)
≥1 пачки в сутки		275	218 (79,3)	147	58 (39,5)
	Да	170	155 (91,2)	85	42 (49,4)
	Нет	105	63 (60,0)	62	16 (25,8)

**Примечания:** Алкогольная этиология была основана на оценке врача. Все сравнения между исследованиями NAPS2-CV или NAPS2-AS с оригинальным исследованием NAPS2 составляли <0,001.

в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS смешано с другими потенциальными факторами, мы выполнили анализ логистической регрессии, который в дополнение к типу исследования также включал возраст, пол, расу и этиологию ХП на основе оценки врача (алкоголь в сравнении без алкоголя) в модели. Как

показано в таблице 3, после контроля этих смешивающих факторов шансы врача включить курение в качестве фактора риска развития ХП были в 3,32–8,49 раза больше в различных категориях курения в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS при сравнении с оригинальным исследованием NAPS2.



**Рис. 1.** Определение врачом курения в качестве фактора риска в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS при сравнении с оригинальным исследованием NAPS2.

**Таблица 3**

Логистический регрессионный анализ, оценивающий независимое влияние типа исследования (NAPS2-CV или NAPS2-AS против оригинального NAPS2) при определении врачом курения как фактора риска ХП

Самостоятельно сообщаемый статус курения	Исследование NAPS2-CV или NAPS2-AS в сравнении с оригинальным исследованием NAPS2
	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
Когда-либо курившие	5,06 (3,67, 6,99)
Бросившие курить	8,49 (5,32, 13,56)
Курящие в настоящее время	3,32 (1,95, 5,65)
<1 пачки в сутки	6,56 (3,98, 10,82)
≥1 пачки в сутки	4,88 (3,08, 7,75)

С поправкой на пол, возраст, расу и алкогольную этиологию

*Оценка влияния центра при признании врачом курения как фактора риска ХП*

Чтобы оценить, было ли повышенное признание курения в качестве фактора риска для ХП ограничено определенными центрами, мы провели анализ подмножества семи центров, которые участвовали в исследованиях NAPS2-CV и/или NAPS2-AS, а также в оригинальном исследовании NAPS2, и в случаях, когда врачи определили курение как фактор риска развития ХП у <70% когда-либо курящих. Этот анализ был ограничен пациентами, которые самостоятельно сообщали о том, что когда-либо курили, из-за небольших размеров выборки для других категорий курения (например, курение в прошлом/в настоящее время, объем курения). Как показано на рис. 2, в каждом из этих центров было отмечено значительное повышенное признание врачом курения как фактора риска развития ХП.

### Обсуждение

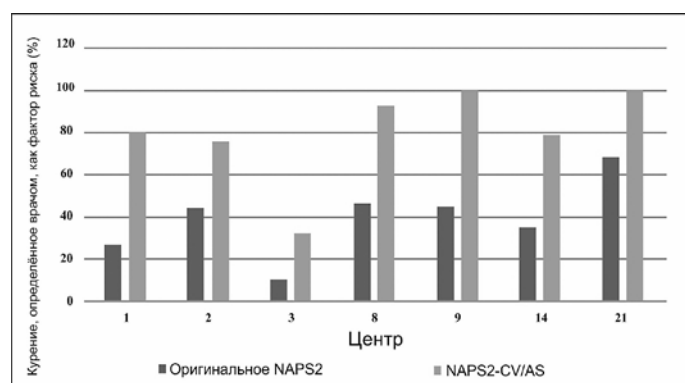
В этом большом исследовании мы демонстрируем, что доступность эмпирических данных и повышение осведомленности привели к значительному увеличению признания врачом курения как фактора

риска развития ХП. Это было отражено врачами, которые идентифицировали курение как фактор риска ХП у пациентов чаще в исследованиях NAPS2-CV/AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2. Это наблюдение было отмечено среди нынешних и бывших курильщиков, а также при разделении в зависимости от объема курения. Кроме того, повышенное признание сохранялось после контроля за влиянием смешанных факторов и, по-видимому, не зависело от центра исследования.

Несмотря на первое сообщение в 1982 г. [21], только в последние несколько лет широко признается, что курение является независимым фактором риска для развития и прогрессирования панкреатита. Это изменение в восприятии связано с наличием эмпирических данных из многочисленных исследований [8, 20], что привело к изучению роли влияния курения на развитие панкреатита.

В оригинальном исследовании NAPS2 мы продемонстрировали независимую и дозозависимую связь курения с риском развития ХП [17]. Интересно, что в этом исследовании мы также наблюдали высокую вариабельность признания врачом курения как фактора риска [19]. В настоящем анализе мы оценили, как часто врачи идентифицировали курение как фактор риска для ХП в двух впоследствии набранных когортах NAPS2. По сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 лечащие врачи определили, что курение является фактором риска у гораздо большего процента когда-либо куривших, куривших в прошлом или курящих в настоящее время, а также в зависимости от объема курения. Результаты были сходными после разделения пациентов по алкогольной этиологии. В многопараметрических анализах врачи в 3–8 раз чаще ссылались на курение в качестве фактора риска в исследованиях NAPS2-CV и NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 после контроля влияния возраста, пола и алкогольной этиологии. Кроме того, это увеличенное признание врача не зависело от центра исследования. Это наблюдение также не объясняется возможностью изменения состава популяции пациентов — процент пациентов, у которых лечащий врач считал алкоголь наиболее вероятной этиологией, был сходным, и хотя распространенность курения, о котором сообщалось самими пациентами, была выше в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 (77,6% против 71,4%), эта разница не была клинически значимой для наблюдений. Наконец, в большинстве центров врачи были теми же на разных этапах исследований NAPS2.

В сигаретный дым включено множество соединений. Из них влияние двух ключевых компонентов, а именно никотина и табачного нитрозамина — 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона (NNK — nicotine-derived nitrosamine ketone), было оценено в экспериментальных исследованиях. Эти соединения (одно или оба) оказывают ряд эффектов на структуру и функцию ПЖ, в т. ч. секрецию ацинарных клеток, активацию ферментов, про- и антивоспалительные эффекты, дефицит тиамина, которые



**Рис. 2.** Определение врачом курения как фактора риска в исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2. В анализ были включены только центры, которые участвовали в оригинальном исследовании NAPS2 и в одном или обоих исследованиях NAPS2-CV или NAPS2-AS и в которых лечащий врач определял курение как фактор риска у <70% когда-либо куривших в оригинальном исследовании NAPS2.

могут привести к нарушению функций митохондрий [4]. Исследования, посвященные влиянию сигаретного дыма, показали, что он вызывает изменение функции ацинарных и протоковых клеток и способствует фиброзу ПЖ, воздействуя на звездчатые клетки [2, 10, 16]. В недавнем исследовании проведен *in vitro* и *in vivo* анализ синергетической роли курения и алкоголя в развитии панкреатита. Было обнаружено, что сигаретный дым подавляет адаптивные и защитные механизмы реакции развернутого белка, которые предотвращают повреждения ПЖ алкоголем. Такое подавление защитного белка сигаретным дымом привело к стрессу эндоплазматического ретикула, ведущему к гибели ацинарных клеток и панкреатиту [7]. Сигаретный дым также может приводить к ингибированию активности CFTR (трансмембранного регулятора кистозного фиброза — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) в панкреатических протоках, что приводит к снижению секреции секрета ПЖ и уровня антиоксидантов (глутатиона), который частично зависит от активности CFTR [6].

Целевая группа по профилактическим услугам США (United States Preventive Services Task Force — USPSTF) рекомендует врачам направлять курящих пациентов на терапию по прекращению курения [9]. Врачи имеют много возможностей для консультирования пациентов о прекращении курения. Как видно из настоящего исследования, большая осведомленность гастроэнтерологов привела к увеличению их понимания взаимосвязи между курением и ХП. Отказ от курения может быть непростой задачей для

пациента и, как показало недавнее небольшое исследование, может быть чрезвычайно сложным для пациентов с ХП [5]. Поэтому в нашем исследовании нельзя ответить, насколько это увеличенное признание врачами повлияет на снижение частоты курения у пациентов. Однако распространение этой информации о повышении признания врачами побудит не только гастроэнтерологов, но и врачей общей практики, врачей первичной медицинской помощи, семейных врачей и других специалистов расспросить пациентов о курении, проконсультировать их о связи между курением и панкреатитом и побудить их рассмотреть программы по прекращению курения. Это приведет к тому, что врач будет придерживаться рекомендации Службы общественного здравоохранения США по использованию модели пяти А (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange — спросить, посоветовать, оценить, помочь и договориться) при лечении пациентов с ХП с анамнезом курения [1].

Потенциальным ограничением нашего исследования является набор пациентов из специализированных центров, что лимитирует возможность обобщения результатов. Врачи, участвующие в исследованиях NAPS2, были гастроэнтерологами с интересом к заболеваниям ПЖ. Мы считаем, что повышение осведомленности врачей привело к более широкому упоминанию курения как фактора риска ХП, и этот подход будет применяться у всех гастроэнтерологов и врачей других специальностей. Однако также возможно, что другие факторы могли способствовать этому наблюдению. Хотя мы специально не спрашивали врачей о том, что привело их к более широкому признанию курения как фактора риска ХП, мы смогли оценить несколько потенциальных факторов, которые могли бы повлиять на наши выводы. В многослойном однофакторном анализе было отмечено увеличение степени узнаваемости врачами независимо от участия центров в оригинальном исследовании NAPS2 (данные не показаны). Распространенность курения и определяемой врачом алкогольной этиологии в целом была сходной во всех исследованиях NAPS2. Кроме того, мы смогли контролировать влияние возраста, пола и определенной врачом алкогольной этиологии в многопараметрических анализах.

В заключение, наши результаты показывают, что повышение осведомленности врачей и, возможно, всех медицинских работников повысило бы признание курения в качестве одного из основных факторов риска развития ХП. Повышенное признание может привести к консультированию и прекращению курения среди пациентов с ХП.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко  
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

#### Литература:

1. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am. J. Prev. Med.* 2008. Vol. 35, No 2. P. 158–176.
2. David T. P., Venglovecz V., Eleondéra G., Téth K., Schnitir A., Maléth J., Csupor D., Rakonczay Jr Z., Hegyi P.

Cigarette Smoke Extract Inhibits Fluid and HCO<sub>3</sub>-secretion and CFTR activity in Guinea pig pancreatic ductal cells. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al.]*. 2017. Vol. 17, No 3. P. S48.

3. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, No 3. P. 682–707.

4. Greer J. B., Thrower E., Yadav D. Epidemiologic and mechanistic associations between smoking and pancreatitis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2015. Vol. 13, No 3. P. 332–346.
5. Han S., Kheder J., Bocelli L., et al. Smoking cessation in a chronic pancreatitis population. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 9. P. 1303–1308.
6. Hegyi P., Wilschanski M., Muallem S., et al. CFTR: a new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2016. Vol. 170. P. 37–66.
7. Lugea A., Gerloff A., Su H. Y., et al. The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153, No 6. P. 1674–1686.
8. Sankaran S. J., Xiao A. Y., Wu L. M., Windsor J. A., Forsmark C. E., Petrov M. S. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 6. P. 1490–1500.
9. Siu A. L. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163, No 8. P. 622–634.
10. Sliwinski-Mosson M., Milnerowicz H., Jablonowska M., Milnerowicz S., Nabzyk S., Rabczynski J. The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2012. Vol. 12, No 4. P. 295–304.
11. Talamini G., Bassi C., Falconi M., et al. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. *Pancreas.* 2007. Vol. 35, No 4. P. 320–326.
12. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P., et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.
13. Whitcomb D. C., Yadav D., Adam S., et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2008. Vol. 8, No 4–5. P. 520–531.
14. Wilcox C. M., Sandhu B. S., Singh V., et al. Racial differences in the clinical profile, causes, and outcome of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111, No 10. P. 1488–1496.
15. Wilcox C. M., Yadav D., Ye T., et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2015. Vol. 13, No 3. P. 552–560. Quiz e528–559.
16. Xue J., Zhao Q., Sharma V., et al. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cigarette smoke induce production of interleukin-22 to promote pancreatic fibrosis in models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 151, No 6. P. 1206–1217.
17. Yadav D., Hawes R. H., Brand R. E., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, No 11. P. 1035–1045.
18. Yadav D., Lowenfels A. B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.
19. Yadav D., Slivka A., Sherman S., et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. (IAP) [et al].* 2010. Vol. 10, No 6. P. 713–719.
20. Ye X., Lu G., Huai J., Ding J. Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No 4. P. e0124075.
21. Yen S., Hsieh C. C., MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am. J. Epidemiol.* 1982. Vol. 116, No 3. P. 407–414.

УДК 616.37-002.2-02:613.84.004

doi: 10.33149/vkp.2020.03.04

# **RU Повышение осведомленности увеличивает понимание врачами роли курения в развитии хронического панкреатита**

**T. Muniraj<sup>1</sup>, D. Yadav<sup>2</sup>, J. N. Abberbock<sup>3</sup>, S. Alkaade<sup>4</sup>, S. T. Amann<sup>5</sup>, M. A. Anderson<sup>6</sup>, P. A. Banks<sup>7</sup>, R. E. Brand<sup>2</sup>, D. Conwell<sup>8</sup>, G. A. Cote<sup>9</sup>, C. E. Forsmark<sup>10</sup>, T. B. Gardner<sup>11</sup>, A. Gelrud<sup>12</sup>, N. Guda<sup>13</sup>, M. D. Lewis<sup>14</sup>, J. Romagnuolo<sup>15</sup>, B. S. Sandhu<sup>16</sup>, S. Sherman<sup>17</sup>, V. K. Singh<sup>18</sup>, A. Slivka<sup>2</sup>, G. Tang<sup>3</sup>, D. C. Whitcomb<sup>2,19,20</sup>, C. M. Wilcox<sup>21</sup>**

<sup>1</sup>Йельский университет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

<sup>2</sup>Медицинский факультет, Питтсбургский университет, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>3</sup>Отделение биостатистики, Высшая школа общественного здравоохранения, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>4</sup>Медицинский факультет, Университет Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури, США

<sup>5</sup>Специалисты по здоровому питанию, Тупело, США, США

<sup>6</sup>Медицинский факультет Мичиганского университета, Анн-Арбор, Мичиган, США

<sup>7</sup>Медицинское отделение, Бригам и женская больница, Бостон, Массачусетс, США

<sup>8</sup>Медицинский факультет, Университет штата Огайо, Колумбус, Огайо, США

<sup>9</sup>Медицинский факультет, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, Южная Каролина, США

<sup>10</sup>Медицинский факультет Университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида, США

<sup>11</sup>Медицинский факультет Медицинского центра Дартмаус Хичкок, Ливан, Нью-Гемпшир, США

<sup>12</sup>Институт здоровья и рака им. Кастро, Майами, Флорида, США

<sup>13</sup>Associates LLC, Система здравоохранения «Aurora Health Care», Медицинский центр Св. Луки, Милуоки, Висконсин, США

<sup>14</sup>Медицинское отделение, Клиника Майо, Джексонвилл, Флорида, США

<sup>15</sup>Организация здравоохранения «Palmetto Health», Колумбия, Южная Каролина, США

<sup>16</sup>Гастроэнтерологическое объединение Ричмонд, Больница Св. Марии, Ричмонд, Вирджиния, США

<sup>17</sup>Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

<sup>18</sup>Департамент медицины, Медицинские учреждения им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>19</sup>Департамент клеточной биологии и физиологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>20</sup>Кафедра генетики человека, Университет Питтсбурга, Питтсбург, Пенсильвания, США

<sup>21</sup>Медицинский факультет, Университет Алабамы, Бирмингем, Бирмингем, Алабама, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. 500–506.

**Ключевые слова:** панкреатит, этиология, факторы риска, курение, осведомленность врачей

**История вопроса.** Врачи недооценивают курение как фактор риска хронического панкреатита (ХП). Авторы предположили, что доступность эмпирических данных будет влиять на признание врачами данного положения.

**Методы.** Авторы проанализировали данные 508 пациентов с ХП, которые проспективно регистрировались в исследованиях ХП в Северной Америке NAPS2-CV и 2 NAPS2 (AS) (2008–2014 гг.) в 26 центрах США. Информация о статусе курения как факторе риска ХП определялась врачом и была получена из структурированных анкет пациентов и врачей. Авторы сравнили, как часто врач определял курение как фактор риска ХП в исследованиях NAPS2-CV/NAPS2-AS с оригинальным исследованием NAPS2 (2000–2006 гг.).

**Результаты.** Врачи, выполняющие набор данных, определили курение как фактор риска у достоверно (все  $p < 0,001$ ) большего процента пациентов в исследованиях NAPS2-CV/AS по сравнению с оригинальным исследованием NAPS2 среди всех когда-либо куривших (80,7% против 45,3%), курящих в настоящее время (91,3% против 53,0%), куривших в прошлом (60,3% против 30,2%), у тех, кто курил  $< 1$  пачки в сутки (79,3% против 39,5%) или  $> 1$  пачки в сутки (83,0% против 49,8%). В многопараметрических анализах лечащий врач в 3,32–8,49 раза чаще упоминал курение как фактор риска ХП в исследованиях NAPS2-CV/NAPS2-AS на основании статуса курения и количества после учета возраста, пола, расы и алкогольной этиологии. Эффект не зависел от центра регистрации в под-анализе, ограниченном центрами, участвующими в обеих фазах регистрации.

**Выводы.** Наличие эмпирических данных, вероятно, улучшило признание врачом связи между курением и ХП. Широкое распространение этой информации может потенциально снизить уровень курения среди пациентов с риском развития ХП.

УДК 616.37-002.2-02:613.84.004

doi: 10.33149/vkr.2020.03.04

## UA Підвищення обізнаності збільшує розуміння лікарями ролі паління у розвитку хронічного панкреатиту

T. Muniraj<sup>1</sup>, D. Yadav<sup>2</sup>, J. N. Abberbock<sup>3</sup>, S. Alkaade<sup>4</sup>, S. T. Amann<sup>5</sup>, M. A. Anderson<sup>6</sup>, P. A. Banks<sup>7</sup>, R. E. Brand<sup>2</sup>, D. Conwell<sup>8</sup>, G. A. Cote<sup>9</sup>, C. E. Forsmark<sup>10</sup>, T. B. Gardner<sup>11</sup>, A. Gelrud<sup>12</sup>, N. Guda<sup>13</sup>, M. D. Lewis<sup>14</sup>, J. Romagnuolo<sup>15</sup>, B. S. Sandhu<sup>16</sup>, S. Sherman<sup>17</sup>, V. K. Singh<sup>18</sup>, A. Slivka<sup>2</sup>, G. Tang<sup>3</sup>, D. C. Whitcomb<sup>2,19,20</sup>, C. M. Wilcox<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Єльський університет, Нью-Хейвен, Коннектикут, США

<sup>2</sup>Медичний факультет, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

<sup>3</sup>Відділення біостатистики, Вища школа суспільної охорони здоров'я, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

<sup>4</sup>Медичний факультет, Університет Сент-Луїса, Сент-Луїс, Міссурі, США

<sup>5</sup>Фахівці зі здорового харчування, Тупело, США, США

<sup>6</sup>Медичний факультет університету Мічигану, Анн-Арбор, Мічиган, США

<sup>7</sup>Медичне відділення, Бригам і жіноча лікарня, Бостон, Массачусетс, США

<sup>8</sup>Медичний факультет, Університет штату Огайо, Колумбус, Огайо, США

<sup>9</sup>Медичний факультет, медичний університет Південної Кароліни, Чарльстон, Південна Кароліна, США

<sup>10</sup>Медичний факультет Університету Флориди, Гейнсвілл, Флоріда, США

<sup>11</sup>Медичний факультет Медичного центру Дартмаус Хічкок, Ліван, Нью-Гемпшир, США

<sup>12</sup>Інститут здоров'я та раку ім. Кастро, Майамі, Флорида, США

<sup>13</sup>Associates LLC, Система охорони здоров'я «Aurora Health Care», Медичний центр Св. Луки, Мілуокі, Вісконсин, США

<sup>14</sup>Медичне відділення, Клініка Майо, Джексонвілл, Флорида, США

<sup>15</sup>Організація охорони здоров'я «Palmetto Health», Колумбія, Південна Кароліна, США

<sup>16</sup>Гастроентерологічне об'єднання Річмонд, Лікарня Св. Марії, Річмонд, Вирджинія, США

<sup>17</sup>Медичний факультет, Університет Індіани, Індіанаполіс, Індіана, США

<sup>18</sup>Департамент медицини, Медичні установи ім. Джона Хопкінса, Балтімор, Меріленд, США

<sup>19</sup>Департамент клітинної біології та фізіології, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

<sup>20</sup>Кафедра генетики людини, Університет Піттсбурга, Піттсбург, Пенсильванія, США

<sup>21</sup>Медичний факультет, Університет Алабами, Бірмінгем, Бірмінгем, Алабама, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2019. Vol. 19. P. 500–506.

**Ключові слова:** панкреатит, етіологія, фактори ризику, паління, обізнаність лікарів

**Історія питання.** Лікарі недооцінюють паління як фактор ризику хронічного панкреатиту (ХП). Автори припустили, що доступність емпіричних даних буде впливати на визнання лікарями даного положення.

**Методи.** Автори проаналізували дані 508 пацієнтів із ХП, які проспективно реєструвалися у дослідженнях ХП у Північній Америці NAPS2-CV та 2 NAPS2 (AS) (2008–2014 рр.) у 26 центрах США. Інформація про статус паління як фактор ризику ХП визначалася лікарем і була отримана із структурованих анкет пацієнтів і лікарів. Автори порівняли, як часто лікар визначав паління як фактор ризику ХП у дослідженнях NAPS2-CV/NAPS2-AS з оригінальним дослідженням NAPS2 (2000–2006 рр.).

**Результати.** Лікарі, які виконують набір даних, визначили паління як фактор ризику у достовірно (усі  $p < 0,001$ ) більшого відсотка пацієнтів у дослідженнях NAPS2-CV/AS порівняно з оригінальним дослідженням NAPS2 серед усіх тих, що коли-небудь палили (80,7% проти 45,3%), що палять в даний час (91,3% проти 53,0%), які палили у минулому (60,3% проти 30,2%), у тих, хто палив  $< 1$  пачки на добу (79,3% проти 39,5%) або  $> 1$  пачки на добу (83,0% проти 49,8%). У багатовимірних аналізах лікар у 3,32–8,49 разів частіше згадував паління як фактор ризику ХП у дослідженнях NAPS2-CV/NAPS2-AS на підставі статусу паління і кількості після врахування віку, статі, раси та алкогольної етіології. Ефект не залежав від центру реєстрації в під-аналізі, обмеженому центрами, які беруть участь в обох фазах реєстрації.

**Висновки.** Наявність емпіричних даних імовірно поліпшила визнання лікарем зв'язку між палінням і ХП. Широке поширення цієї інформації може потенційно знизити рівень паління серед пацієнтів із ризиком розвитку ХП.

## EN Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis

T. Muniraj<sup>1</sup>, D. Yadav<sup>2</sup>, J. N. Abberbock<sup>3</sup>, S. Alkaade<sup>4</sup>, S. T. Amann<sup>5</sup>, M. A. Anderson<sup>6</sup>, P. A. Banks<sup>7</sup>, R. E. Brand<sup>2</sup>, D. Conwell<sup>8</sup>, G. A. Cote<sup>9</sup>, C. E. Forsmark<sup>10</sup>, T. B. Gardner<sup>11</sup>, A. Gelrud<sup>12</sup>, N. Guda<sup>13</sup>, M. D. Lewis<sup>14</sup>, J. Romagnuolo<sup>15</sup>, B. S. Sandhu<sup>16</sup>, S. Sherman<sup>17</sup>, V. K. Singh<sup>18</sup>, A. Slivka<sup>2</sup>, G. Tang<sup>3</sup>, D. C. Whitcomb<sup>2,19,20</sup>, C. M. Wilcox<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA

<sup>2</sup>Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

<sup>3</sup>Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

<sup>4</sup>Department of Medicine, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA

<sup>5</sup>Digestive Health Specialists, Tupelo, MS, USA

<sup>6</sup>Department of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

<sup>7</sup>Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>8</sup>Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

<sup>9</sup>Department of Medicine, Ohio State University, Columbus, OH, USA

<sup>10</sup>Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

<sup>11</sup>Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA

<sup>12</sup>Department of Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA

<sup>13</sup>Gastro Health and Miami Cancer Institute, Miami, FL, USA

<sup>14</sup>Associates LLC, Aurora Health Care, St. Luke's Medical Center, Milwaukee, WI, USA

<sup>15</sup>Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA

<sup>16</sup>Palmetto Health, Columbia, SC, USA

<sup>17</sup>Richmond Gastroenterology Associates, St. Mary's Hospital, Richmond, VA, USA

<sup>18</sup>Department of Medicine, Indiana University, Indianapolis, IN, USA

<sup>19</sup>Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA

<sup>20</sup>Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; Department of Cell Biology & Physiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; Department of Human Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

<sup>21</sup>Department of Medicine, University of Alabama Birmingham, Birmingham, AL, USA

*Pancreatol. 2019. Vol. 19. P. 500–506.*

**Key words:** pancreatitis, etiology, risk factors, smoking, doctors' awareness

**Background:** We have previously reported that physicians under-recognize smoking as a chronic pancreatitis (CP) risk factor. We hypothesized that availability of empiric data will influence physician recognition of this relationship.

**Methods:** We analyzed data from 508 CP patients prospectively enrolled in the North American Pancreatitis Study-2 Continuation and Validation (NAPS2-CV) or NAPS2-Ancillary (AS) studies (2008–2014) from 26 US centers who self-reported ever-smoking. Information on smoking status, physician-defined etiology and identification of smoking as a CP risk factor was obtained from structured patient and physician questionnaires. We compared how often physician identified smoking as a CP risk factor in NAPS2-CV/NAPS2-AS studies with NAPS2-original study (2000–2006).

**Results:** Enrolling physician identified smoking as a risk factor in significantly (all  $p < 0.001$ ) greater proportion of patients in NAPS2-CV/AS studies when compared with NAPS2-original study among ever (80.7 vs. 45.3%), current (91.3 vs. 53%), past (60.3 vs. 30.2%) smokers, in those who smoked  $\leq 1$  pack/day (79.3 vs. 39.5%) or  $\geq 1$  packs/day (83 vs. 49.8%). In multivariable analyses, the enrolling physician was 3.32–8.49 times more likely to cite smoking as a CP risk factor in the NAPS2-CV/NAPS2-AS studies based on smoking status and amount after controlling for age, sex, race and alcohol etiology. The effect was independent of enrolling site in a sub-analysis limited to sites participating in both phases of enrollment.

**Conclusions:** Availability of empiric data likely enhanced physician recognition of the association between smoking and CP. Wide-spread dissemination of this information could potentially curtail smoking rates in subjects with and those at risk of CP.