

# Acute coronary events in smokers

Evenimentele coronariene acute la persoanele fumătoare

**Maria Marilena Frunzulică<sup>1</sup>, Doina Cârstea<sup>1</sup>, Andreea Lorena Enache<sup>2</sup>,  
Claudia Pătularu<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Disciplina Semiologie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

<sup>2</sup>Secția Neurologie, Spitalul Municipal Calafat, România

<sup>3</sup>Cabinet individual medicină de familie, Rm. Vâlcea, România

## ABSTRACT

The study analyzed the importance of smoking in the appearance of acute coronary events (ACE) on a sample of 865 subjects. For smoking assessment, the status of smoker, duration and frequency of smoking were monitored. Compared to other risk factors, smoking does not show complete reversibility of the possibility of SCA occurrence by cessation of smoking, especially if exposure to cigarette smoke has been for a long time.

**Keywords:** smoking, acute coronary events (ACE), smoker, non-smoker, former smoker

## REZUMAT

Studiul a analizat importanța fumatului în apariția evenimentelor coronariene acute (ECA) pe un eșantion de 865 de subiecți. Pentru evaluarea fumatului, s-au urmărit statusul de fumător, durata și frecvența fumatului. În comparație cu alți factori de risc, fumatul nu prezintă reversibilitatea completă a posibilității apariției SCA prin încetarea fumatului, în special dacă expunerea la fumul de țigară a fost pe o perioadă de timp mare.

**Cuvinte cheie:** fumat, evenimente coronariene acute (ECA), fumător, nefumător, fost fumător

## INTRODUCERE

Noțiunea de „eveniment coronarian acut“ (ECA) presupune orice simptom clinic corespunzător ischemiei miocardice acute și include spectrul clinic de la angină instabilă (AI) până la infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI).

Angina pectorală instabilă, infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) și infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI) sunt asemănătoare fiziopatologic, dar diferă ca prognostic și severitate.

Consumul de tutun reprezintă un factor major de risc pentru foarte multe boli, determinând modificări aproape fiecărui organ din corpul nostru [5].

Importanța fumatului în apariția ECA a fost intens cercetată și documentată [1,2]. Fumatul de țigări reprezintă 98% din felul de consum al tutunului, iar fumul ce rezultă prin ardere este alcătuit din peste 4.000 de substanțe chimice, nicotina reprezentând elementul psihoactiv care determină dependență [5].

Fumatul, conform Dicționarului Explicativ al Limbii Române, ediția a II-a, reprezintă obiceiul „de a aspira, a trage fumul de tutun din țigară sau din pipă“, cu etimologia cuvântului francez „fumer“, și el cu origine din latinescul „fumare“, deși, din izvoarele istorice, folosirea tutunului la romani nu este menționată nicăieri. Cuvântul țigară provine din „cigare“, în limba spaniolă, desemnând „cioc de barză“ [5,6]. Cuvântul „tutun“ provine de la insula Tobago, ce aparține arhipelagului Antilelor,

Corresponding author:

Drd. Dr. Maria Marilena Frunzulică

E-mail: mfrunz1980@gmail.com

Article History:

Received: 22 August 2019

Accepted: 2 September 2019

locul unde a fost cultivată, iar indigeni îi spuneau „petum“. Tutunul a fost cultivat și, de asemenea, fumat pe continentul american de peste 5.000 de ani, sursa de origine fiind din Anzii peruvieni și ecuadorieni [18].

La început, fumatul s-a propagat în combinație cu ceremoniile religioase – ca ofrande aduse zeităților, în ritualuri de purificare, care să le permită preoților sau conducătorilor religioși să se detașeze de limpezimea minții în scopul de a comunica cu divinitatea sau de a induce viziuni spirituale [20-22].

Introducerea folosirii tutunului în Europa este corelată cu diplomatul francez Jean Nicot, căruia i se atribuie aducerea tutunului din Portugalia la Curtea Regală din Paris, descris ca remediu pentru mai multe boli. Ulterior, în onoarea diplomatului francez, planta a fost denumită de către un botanist „Nicotiana“. La rândul lui, Jean Nicot primise de la navigatorii spanioli ai lui Columb, conduși de căpitanul Francesco Romano Pace, un mănunchi de frunze de tutun aprinse, ei relatându-i cu acest prilej ce au văzut că fac băștinașii sud-americani cu ele [5,19].

Planta din care se fabrică tutunul aparține speciei Solanaceae, genul Nicotiana.

Ea este cultivată în aproape toate regiunile planetei, mai ales pe continentul american, faimoase fiind statele Maryland și Virginia ale Federației Americane, precum și Cuba. În Euro-Asia, culturi remarcabile sunt în Turcia, iar în porțiunea Pacificului se găsesc vestite culturile din Insulele Java și Sumatra [17].

Fumatul reprezintă cea mai importantă cauză de deces care poate fi înlăturată în lumea dezvoltată [3], mărirând riscul de apariție a evenimentelor coronariene [4] și mortalitatea totală cu până la 50% [1,4].

Fumatul este, așadar, principalul factor de risc cardiovascular care, prin diminuare sau renunțare definitivă, cu siguranță poate îmbunătăți prognosticul la pacienții cu afecțiuni cardiace [2,3].

Stoparea fumatului s-a asociat permanent cu un beneficiu de mortalitate în boala arterială coronariană stabilă, dar și în sindroame coronariene post-acute (ACS) [7,8,9], oprirea fumatului fiind unul dintre elementele de bază ale prevenirii secundare.

Totuși, posibilitatea de a rămâne fumător a pacienților ce au avut sindroame coronariene în cardiologia contemporană nu a fost studiată. Evaluările sistematice și metaanalizele au cuprins mai mult date din epoca de intervenție coronariană prepercutanată [7,8,9].

Cercetările mai noi ce au analizat fumatul cu impactul post-ACS s-au axat, în principal, pe exa-

minarea populațiilor mai tinere (< 35 ani) ori mai mari (> 65 ani), au obținut procente mici de revascularizare, au avut o gestionare medicală slabă ori nu au analizat consecințele opririi fumatului [10].

Schimbarea stilului de viață conform recomandărilor primite din partea medicilor și oprirea fumatului nu se pot obține la toți pacienții. Mai mult, unii dintre ei, postexternare, după o perioadă scurtă, revin la obiceiurile comportamentale nocive de dinaintea îmbolnăvirii (adică dieta, exercițiile fizice, fumatul) [11,12].

Aproximativ 26% dintre pacienții cu ACS și fumători activi până la internarea în spital nu au renunțat la fumat după un an de evaluare [13]. Studiul EUROASPIRE II a arătat că 21% dintre pacienți au rămas fumători la 3,5 ani de supraveghere [14].

Decizia de a deveni mai sănătoși și de a renunța la ritualul nociv pentru toate organele corpului se confruntă adesea cu multe obstacole și dificultăți. Probabil, insuccesul la unii dintre pacienți de a opri fumatul și neadoptarea principiilor de viață sănătoasă sunt determinate de anumiți factori de risc precum stresul psihologic, lipsa suportului social sau profilul cognitiv social slab [15,16]. Ținând cont de factorii de risc sugerați, enumerați mai sus, încetarea fumatului constituie un proces complex și multidimensional.

## SCOPUL STUDIULUI

Studiul a urmărit prevalența evenimentelor coronariene acute (ECA) și rolul fumatului în apariția ECA.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul, dimensionat la un număr de 865 de subiecți, a fost realizat prin selectarea randomizată a unui număr de subiecți de sex masculin și feminin asemănător cu cel al populației generale.

Subiecții care au declarat că fumau regulat au fost 263, iar 24 dintre ei s-au confruntat cu apariția evenimentelor coronariene acute.

Dintre cei 159 de subiecți care declaraseră că s-au oprit din fumat, 71 erau de gen masculin, 14 au prezentat evenimente coronariene acute și, dintre cei 14, 7 au fost de gen masculin.

Vârsta medie a subiecților care renunțaseră la fumat a fost cu aproximativ 9 ani mai mare decât cea a celor care obișnuiau să fumeze zilnic.

La fumătorii zilnici, în număr de 150, 10 au semnalat apariția ECA.

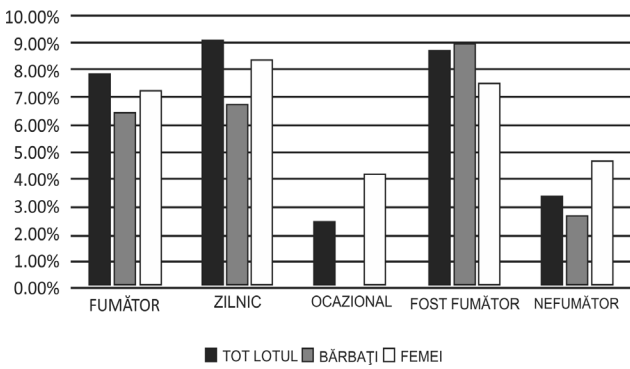


FIGURA 1. Prevalența evenimentelor coronariene acute

La subiecții de gen masculin ce nu au fumat niciodată, prevalența ECA a fost 2,59%. La subiecții care fumau sau fumaseră în trecut, prevalența a fost de 6,44.

Foștii fumători de gen masculin aveau vârsta medie de 50 de ani, iar la cei care fumau zilnic vârsta medie era de 43,3 ani.

Prevalența ECA la subiecții de gen feminin care nu fumaseră niciodată a fost de 4,64%, comparativ cu subiecții de același gen, dar care fumau sau fumaseră în trecut, de 7,17%.

Dintre acestea, 108 femei obișnuiau să fumeze zilnic și 9 au prezentat evenimente coronariene acute.

Prevalența infarctului miocardic acut a fost de 2,21% la fumători, comparativ cu subiecții ce nu fumaseră niciodată, de 0,83%.

Prevalența infarctului miocardic acut în rândul subiecților în funcție de frecvența fumatului a fost de 1,57% pentru fumătorii zilnici, 4,4% la foștii fumători și 0,83% la nefumători.

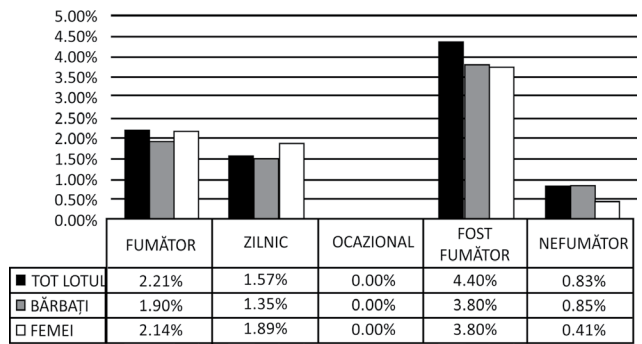


FIGURA 2. Prevalența infarctului miocardic acut

Pentru genul masculin, prevalența IM a fost de 0,85% la nefumători, 1,90% la fumătorii foști sau actuali, de 3,80% la foștii fumători și 1,35% la fumătorii zilnici.

Pentru genul feminin, prevalența IM a fost 0,41% la nefumătoare, 2,14% la toate fumătoarele, 1,89% la cele zilnice și 3,80% la fostele fumătoare.

Vârsta medie a perioadei de la debutul fumatului până la momentul studiului în funcție de prezența sau absența evenimentelor coronariene acute a fost de aproximativ 16 ani la cei fără ECA și peste 22 la cei cu ECA.

De asemenea, la o durată a expunerii la fumat sub 6 ani, prevalența evenimentelor coronariene acute a fost de 1,61%, la 6-10 ani 3,64%, la 10-20 ani de 4,92% și la peste 20 de ani prevalența a fost de 8,62%.

La bărbați, prevalența ECA la o durată de expunere la fumat sub 6 ani a fost de 4,55%, la 6-10 ani a fost 3,85%, la 10-20 ani și la peste 20 de ani prevalența a fost de 7,59%.

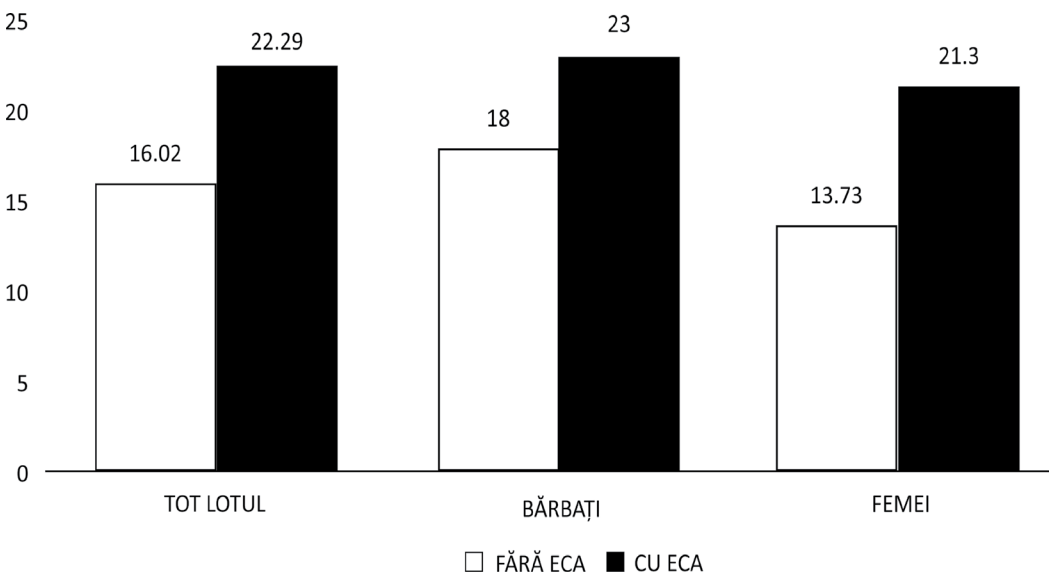
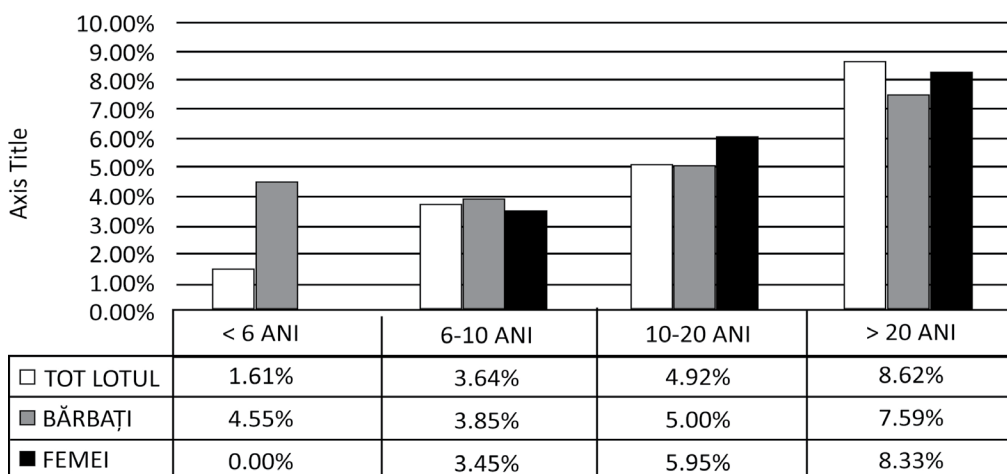
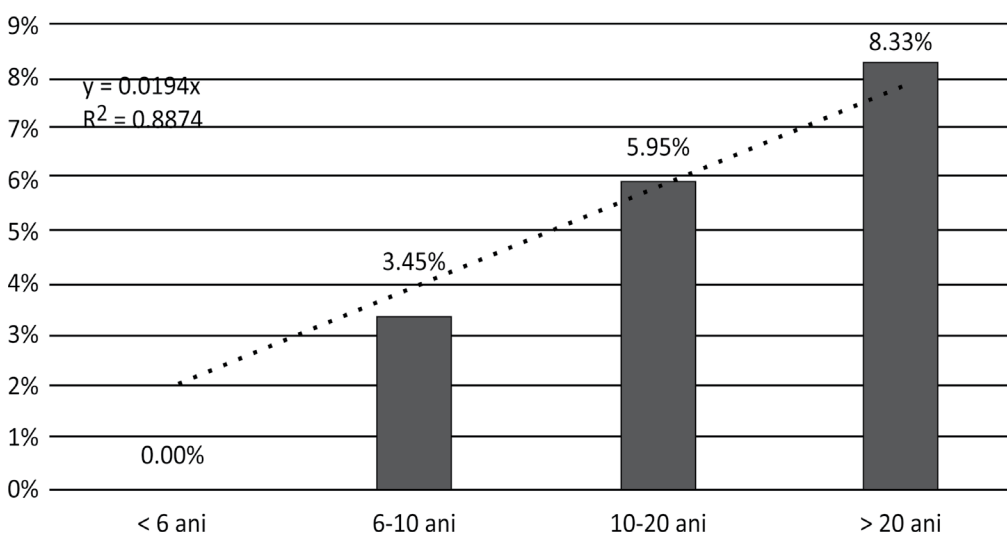


FIGURA 3. Vârsta medie a perioadei de la debutul fumatului până la momentul studiului în funcție de prezența sau absența evenimentelor coronariene acute



**FIGURA 4.** Prevalența evenimentelor coronariene acute la subiecții fumători în funcție de durata expunerii



**FIGURA 5.** Prevalența evenimentelor coronariene acute la subiecții fumători de gen feminin în funcție de durata expunerii

Prevalența ECA la subiecții fumători de gen feminin în funcție de durata expunerii a fost de 0,00% la o perioadă de timp de expunere sub 6 ani, de 3,45%, la 6-10 ani, 5,95%, la 10-20 ani de 5,00% și de 8,33% la peste 20 de ani.

Prevalența infarctului miocardic acut la subiecții fumători în funcție de durata expunerii a fost de 0,00% la fumătorii sub 6 ani, 0,92% la cei cu durată de 6-10 ani, 1,09% la fumătorii timp de 10-20 ani și 1,72% la cei peste 20 de ani.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Deși bolile cardiovasculare în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare reprezintă cea mai importantă patologie ca frecvență, iar fumatul reprezintă încă unul dintre principalele obiceiuri nocive din lumea modernă, totuși, recunoașterea exactă a importanței și repercusiunii fumatului ca

factor de risc poate fi dificilă din cauza existenței unor multiple erori.

Dintre cei 263 de subiecții care fumau regulat, 24 s-au confruntat cu apariția evenimentelor coronariene acute, prevalența lor fiind de 9,13%, relevând faptul că aproape 1 din 10 fumători pot dezvolta ECA.

Fumatul nu prezintă tot timpul reversibilitate totală și regresia bolilor cardiovasculare prin oprirea fumatului, în special dacă durata fumatului a fost foarte mare. Altfel spus, deși stoparea fumatului corespunde cu beneficii certe și confirmate, riscul rezidual se menține destul de important, în special la cei care fumează de o lungă durată de timp. Prevalența crescută a ECA la foștii fumători, așa cum s-a remarcat și în acest studiu, de 8,81%, este apropiată de cea observată la cei ce fumau regulat, 14 subiecți dintre cei 159 de subiecți care renunțaseră la fumat dezvoltând evenimente coronariene acute.

Un alt factor care duce la o valoare crescută a prevalenței evenimentelor coronariene acute la foștii fumători este legat de motivația renunțării la fumat, care i-a determinat pe unii subiecți să devină din fumători foști fumători, din cauza deteriorării stării de sănătate, deteriorare determinată, cel mai frecvent, de boli cardiovasculare.

Vârsta medie a subiecților ce renunțaseră la fumat ( $49,8 \pm 12,01$  ani) a fost cu aproape 9 ani mai mare decât cea a subiecților ce fumau zilnic ( $41,88 \pm 13,15$  ani), vârsta determinând mărirea riscului de ECA.

Prevalența ECA la subiecții actuali sau foști fumători indiferent de frecvența fumatului a remarcat o valoare de peste 2 ori mai mare (7,89%) comparativ cu subiecții nefumători, unde prevalența ECA a fost de 3,42%.

La fumătorii de gen masculin ce fumau zilnic, prevalența evenimentelor coronariene acute a fost de 6,67%, 10 dintre cei 150 fumători de sex masculin zilnic prezentând ECA.

Cei care renunțaseră la fumat au avut o prevalență de 8,97%, 7 din 71 confruntându-se cu ECA, mult mai mare comparativ cu prevalența subiecților de gen masculin nefumători de 2,59%.

Vârsta medie a subiecților fumători zilnic de gen masculin a fost de 43,3 ani, mult mai mică decât la foștii fumători de gen masculin, unde vârsta medie a fost de 50 de ani, o parte dintre aceștia urmând, probabil, ca o consecință a apariției sau accelerării problemelor de sănătate, să devină foști fumători.

La subiecții de gen feminin, prevalența ECA a fost de peste 7%, 9 dintre cele 108 femei care obișnuiau să fumeze zilnic au prezentat evenimente coronariene acute. De asemenea, la cele ce nu fuseră niciodată, prevalența evenimentelor coronariene acute a fost mai scăzută (4,64%).

Analizând apariția infarctului miocardic, prevalența acestuia la toți fumătorii a fost de 2,21%, foștii fumători de 4,4%, la fumătorii zilnici de 1,57% și la nefumători de 0,83%.

La subiecții de gen masculin, IM a avut o prevalență de 1,9% la toți fumătorii, 1,35% la fumătorii zilnici, 3,80% la foștii fumători și 0,85% la nefumători.

La subiecții de gen feminin, IM a avut o prevalență de 2,14% la toți fumătorii, 1,89% la fumătorii zilnici, 3,80% la foștii fumători și 0,41% la nefumători.

Perioada de ani în care subiecții au fumat reprezintă factorul ce a influențat foarte mult prezența evenimentelor coronariene acute. Astfel, unde nu au fost evenimente coronariene acute perioada de

expunere la fumat a fost de 16 ani ( $16,02 \pm 9,17$  ani; IC95% 15,16-16,87), iar pentru cei la care s-au depistat evenimente coronariene acute perioada a fost de peste 20 de ani, media duratei fumatului  $22,29 \pm 11,55$  ani (IC95% 17,41-27,17).

La subiecții de gen masculin, cazurile fără ECA, media anilor de fumat a fost de sub 20 de ani ( $18 \pm 9,57$  ani; IC95% 16,785-19,224). Comparativ cu aceștia, la subiecții la care s-au identificate evenimente coronariene acute timpul de fumat a fost de peste 20 de ani, media fiind cu 5 ani mai mare decât la cei fără evenimente coronariene acute ( $23 \pm 13,48$  ani; IC95% 15,22-30,78).

La subiecții de gen feminin, durata în care au fumat și nu au prezentat ECA a fost de sub 15 ani, media duratei fumatului la aceștia fiind de  $13,73 \pm 8,13$  ani (IC95% 12,62 - 14,84) fiind cu aproape 8 ani mai mică decât pentru cei cu evenimente coronariene acute. La subiecții afectați de ECA, media perioadei în care subiecții au fumat a fost de peste 20 de ani ( $21,3 \pm 8,77$  ani, IC95% 15,03-27,57).

De asemenea, pentru o perioadă de fumat sub 6 ani, prevalența ECA a fost de 1,61%, la marii fumători care fumau de peste 20 de ani, prevalența a fost de aproape 8,62%. La perioade ale expunerii intermediare, prevalența a fost sensibil mai mică. Subiecții cu o expunere la fumat de 10-20 de ani au avut prevalența ECA de 4,92%, de 3 ori mai mare comparativ cu subiecții cu o expunere sub 6 ani (1,61%), dar de aproape 2 ori mai mică decât cei cu expunere de peste 20 de ani (8,62%).

Riscul evenimentelor coronariene acute la subiecții cu o durată a expunerii de 10-20 de ani a fost de 3 ori mai mare comparativ cu subiecții cu o expunere de sub 6 ani (RR=3,05; IC95% 0,3942-23,5876;  $p = 0,285$ ).

La expuneri mai mici (6-10 ani), prevalența ECA (3,64%) a fost de 2 ori mai mare decât la cei cu expunere sub 6 ani, riscul fiind de 2,27 ori mai mare, dar fără semnificație statistică (RR = 2,27; IC95% 0,26-19,91;  $p = 0,73$ ).

Persoanele fumătoare de peste 20 de ani sunt grupul cel mai afectat de ECA, având un risc al evenimentelor coronariene de 2 ori mai mare decât pentru subiecții cu o expunere sub 20 de ani, la care prevalența ECA a fost de 3,94%.

Evaluarea prin regresie logică a căutat să analizeze posibilitatea apariției ECA independent de vârstă, fiind calculat riscul global al fumatului în funcție de perioada expunerii și independent de vârstă. Independent de vârstă, fiecare an de fumat aduce un risc suplimentar de aproape 9% ( $p = 0,001$ ).

Subiecții de gen masculin au un număr mai mare, dar și o durată mai mare a expunerii, fumăto-

rii sub 6 ani având prevalența de 4,55%, aceasta nevariind semnificativ față de subiecții cu durate ale expunerii la fumat de 6-10 ani la care prevalența ECA a fost de 3,85% sau cei cu durata expunerii de 10-20 de ani (5%).

În schimb, prevalența evenimentelor coronariene acute a fost cu peste 50% mai mare la subiecții de gen masculin care au prezentat o durată a expunerii mai mare de 20 de ani (7,59%). Riscul subiecților de gen masculin cu o expunere mai mare de 20 de ani a fost de 1,65 ori mai mare comparativ cu subiecții cu o expunere de sub 20 de ani (RR = 1,65; IC95% 0,5929 to 4,602; p = 0,33).

La persoanele feminine s-a constatat una dintre cele mai elocvente relații dintre durata expunerii și riscul ECA la analiza prin regresie liniară ( $r^2 = 0,89$ ). La acestea s-a remarcat absența evenimentelor coronariene acute la expuneri cu durata sub 6 ani. Prevalența la subiecții de gen feminin fumători de peste 20 de ani a fost maximă (8,33%), de aproape 2,5 ori mai mare comparativ cu cea remarcată la expuneri de 6-10 ani și cu 40% mai mare decât prevalența ECA la subiecții de gen feminin cu o durată a expunerii de 10-20 de ani.

Calculul prevalenței ECA la fumătorii cu o durată sub 20 de ani și la cei sub 29 de ani a relevat importanța expunerii de lungă durată. Riscul ECA a fost de peste 2 ori mai mare la femeile cu expuneri de peste 20 de ani comparativ cu restul (RR = 2,1667; 95% CI 0,5879 to 7,9854; P = 0,2453).

Infarctul miocardic acut a la fumătorii de peste 20 de ani a avut o prevalență de 1,72%, de aproape 2 ori mai mare decât subiecții expuși la fumat timp de 10-20 de ani, respectiv de 0,85%.

La fumătorii sub 6 ani nu au fost identificate cazuri de IMA. Pentru fumătorii timp de 6-10 ani,

prevalența a fost de 3,45%, iar subiecții fumători timp de 10-20 ani au avut prevalența de 5,96%.

## CONCLUZII

Riscul ECA la persoanele fumătoare sau foste fumătoare a fost de peste 2 ori mai mare comparativ cu subiecții care nu fumaseră niciodată. Prevalența IMA la fumători și foști fumători a fost de 2,5 ori mai mare decât la subiecții care se declaraseră nefumători, Analiza frecvenței fumatului și legătura acestuia cu infarctului miocardic acut a surprins o rată mare a infarctului miocardic acut la foștii fumători, de 4,4% și la fumătorii care obișnuiau să fumeze zilnic (1,57%).

Infarctul miocardic acut la subiecții nefumători nu a fost prezent decât în procent de mai puțin de 1% dintre subiecți, prevalența acestuia în rândul subiecților care nu fumaseră niciodată fiind de 0,83%.

Factorul care a influențat decisiv prevalența fumatului este perioada expunerii la acest factor de risc, respectiv numărul de ani în care subiecții au fumat. Astfel, la cazurile la care nu s-au remarcat evenimente coronariene acute perioada în care subiecții au fost expuși la fumat a fost de 16 ani (16,02±9,17 ani; IC95% 15,16 – 16,87), iar pentru cei la care s-au depistat evenimente coronariene acute perioada a fost de peste 20 de ani, media duratei fumatului 22,29±11,55 ani (IC95% 17,41 – 27,17).

O puternică relație s-a remarcat între perioada în care subiecții au fost expuși la fumat și prezența evenimentelor coronariene acute, la analiza prin regresie liniară fiind evidențiată corelația puternică dintre durata fumatului și prevalența evenimentelor coronariene acute ( $r^2 = 0,93$ ).

## BIBLIOGRAFIE

- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455):1519.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(11):Np1–np96.
- Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004; 328(7433):217–219.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003041.
- Antigona Trofor, Florin Mihăițan, Ștefan Mihăicuță, Monica Pop, Doina Todea. Supliment introductiv al Ghidului de Renunțare la Fumat și Asistență de Specialitate a Fumătorului – Material elaborat de grupul de lucru al Secțiunii Tabacologie din Societatea Română de Pneumologie. Editura Tehnopress, 2008.
- Coteanu I, Seche L. Dicționarul explicativ al limbii române, ed. a II-a. Ed. Univers Enciclopedic, București, 1998.
- Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97.
- Wilson K, Gibson N, Willan A et al. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: Meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939–44.
- Van Berkel TF, Boersma H, Roos-Hesselink JW et al. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999;20:1773–82.

10. Matias B Yudi, Omar Farouque, Nick Andrianopoulos, Andrew E Ajani et al. The prognostic significance of smoking cessation after acute coronary syndromes: an observational, multicentre study from the Melbourne interventional group registry. *BMJ Open*. 2017; 7(10): e016874.
11. Lievens D, Zerneck A, Seijkens T, Soehnlein O, Beckers L et al. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis. *Blood*. 2010 Nov 18;116(20):4317-27.
12. Noll G, Lüscher TF. The endothelium in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998 Apr;19 Suppl C:C30-8.
13. Gonzales Amaro R, Diay Gonzales F, Sanchez Madrid F. Adhesion molecules in inflammatory diseases. *Drugs* 1998;56:977-988.
14. Sato Y, Hatakeyama K, Marutsuka K, Asada Y. Incidence of asymptomatic coronary thrombosis and plaque disruption: Comparison of non-cardiac and cardiac deaths among autopsy cases. *Thromb Res*. 2009;124:19–23.
15. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001;103:934–40.
16. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114:1852–66.
17. Moimgeron M, Maurin M, Bondu B, Gatarg M, Lancina M. Hachette – Le Dictionnaire Essentiel, Hachette 1992.
18. Iain Gately. Tobacco: A Cultural History of How an Exotic Plant Seduced Civilization. *Grove Press / Atlantic Monthly Press*, 2003.
19. Augé, Gillon, Hollier-Larousse, Moreau, Ed.&1959-1964.
20. Francis Robicsek. The Smoking Gods Tobacco in Maya Art, History and Religion. University of Oklahoma Press, 1978.
21. Sander L Gilman, Xun Zhou. Smoke: A global history of smoking. Reaktion Books, London, 2004.
22. Johannes Wilbert. Tobacco and Shamanism in South America. Yale University Press, 1993.