

Γράμμα του Προέδρου της ΕΚΕ

Κάπνισμα και Καρδιαγγειακή Νόσος

ΒΛΑΣΙΟΣ Ν. ΠΥΡΓΑΚΗΣ

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς»



Χωρίς καμία αμφισβήτηση -με μοναδική εξαίρεση τη μεγάλη ηλικία- το Κάπνισμα αποτελεί σήμερα την πιο σημαντική αιτία καρδιαγγειακής νόσου και τη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως, δυναμένου μάλιστα να προληφθεί.

Ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι θα πεθάνουν τον 21ο αιώνα από αίτια που έχουν σχέση με το κάπνισμα.

Η Στεφανιαία Καρδιοπάθεια προκαλεί το 35-40% των σχετιζόμενων με το κάπνισμα θανάτων.^{1,2}

Η σχέση καπνίσματος και καρδιαγγειακής νόσου έχει καταδειχθεί από πλήθος Μελετών, όπως την “British Doctors Study”³ και την “Framingham Study”.⁴

Το κάπνισμα έχει μεγαλύτερη επιβαρυντική δράση στα οξέα θρομβωτικά συμβάντα παρά στην Αθηρογένεση.

Αυτό είναι περισσότερο εμφανές στους νέους και τους μεσήλικες όπου θεωρείται υπεύθυνο για το περίπου 50% των οξέων Εμφραγμάτων(OEM).⁵

Τά νεώτερα άτομα που καπνίζουν περισσότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως έχουν 5.6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο OEM από τους συνομήλικούς τους μη καπνιστές.⁶

Γενικά, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνει με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως, αλλά η σχέση δεν είναι γραμμική.^{7,8}

Εξειδικεύοντας τον Καρδιαγγειακό κίνδυνο στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνίζοντες:

Στεφανιαία Νόσος

Οι καπνιστές έχουν τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης μη θανατηφόρου OEM⁷ και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο (RR 2.3, 95% CI 1.2-4.0) αιφνιδίου καρδιακού θανάτου.⁹

Περιφερική Αρτηριοπάθεια

Οι καπνιστές έχουν 7-πλάσια πιθανότητα ανάπτυξης

της νόσου,¹⁰ η έναρξη των συμπτωμάτων γίνεται μία δεκαετία προωμότερα, ενώ έχουν 2-πλάσια πιθανότητα ακρωτηριασμού¹¹ από τους μη καπνιστές.

Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής

Το κάπνισμα πολλαπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης ανευρύσματος κοιλιακής Αορτής.

Συγκεκριμένα καπνιστές που καταναλώνουν μέχρι 1 πακέτο την ημέρα βρίσκονται σε 3-πλάσιο κίνδυνο, 1 έως 2 πακέτα/ημέρα σε 5-πλάσιο, και περισσότερα από 3 πακέτα σε 7πλάσιο.¹²

Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ)

Το κάπνισμα θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη Ισχαιμικού ΑΕΕ, Αιμορραγικού ΑΕΕ και Υπαραχνοειδούς Αιμορραγίας και ο κίνδυνος αυξάνεται με τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων.¹³

Παθοφυσιολογία

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερες από 4.000 χημικές ουσίες,¹⁴ μεταξύ των οποίων πολυκυκλικούς αρωματικούς Υδρογονάνθρακες και οξειδωτικά αέρια τά περισσότερα των οποίων ασκούν καρδιοτοξική δράση.

Η ακριβής φύση και ο τοξικός μηχανισμός πολλών από τις ουσίες αυτές δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.¹⁵

Όσον αφορά την **ΝΙΚΟΤΙΝΗ**:

Είναι συμπαθητικομιμητική ουσία η οποία προάγει την απελευθέρωση κατεχολαμινών και άλλων νευρομεταβιβαστών δρώντας κεντρικά και περιφερικά.

Πέραν των καρδιαγγειακών δράσεών της (αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής),¹⁵ έχει και μεταβο-

λικές όπως αυξημένη λιπόλυση με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων.¹⁶

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι η Νικοτίνη αυτή καθ' εαυτή δεν έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Ο καίριος ρόλος της έγκειται στο γεγονός ότι *είναι η ουσία που δημιουργεί τον εθισμό και την εξάρτηση στον καπνό*, με αποτέλεσμα οι καπνιστές να εκτίθενται στις άλλες επιβλαβείς ουσίες που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου.¹⁷⁻¹⁹

Επιγραμματικά, οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην διαδικασία πρόκλησης οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων {Αθηρογένεση – Θρόμβωση} στους καπνιστές περιλαμβάνουν:

- Ανάπτυξη κατάστασης υπερπηκτικότητας με αποτέλεσμα θρόμβωση (ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση παραγόντων πήξεως, αυξημένα επίπεδα Ινωδογόνου, αυξημένα επίπεδα Tissue Factor (TF)).²⁰⁻²⁴
- Δυσλειτουργία του Ενδοθηλίου με μείωση της απελευθέρωσης και της βιοδιαθεσιμότητας NO.^{25,26}
- Δημιουργία χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης (αύξηση Λευκών, αυξημένες τιμές CRP).²⁷

Πρόσφατα διαπιστώθηκε η ύπαρξη γενετικών παραλλαγών οι οποίες μπορούν να έχουν σαν αποτέλεσμα διαφοροποίηση της συμπεριφοράς μερικών καπνιστών στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικής νόσου.²⁸

Έτσι κάλλιστα μπορεί να εξηγηθεί το γεγονός ότι μόνο ένα ποσοστό των ισόβιων καπνιστών πεθαίνουν πρώιμα από σχετιζόμενη με το κάπνισμα καρδιαγγειακή νόσο, ενώ άλλοι είναι ανθεκτικοί.⁵

Παθητικό Κάπνισμα

Οι παθητικοί καπνιστές έχουν αυξημένη πιθανότητα (25%) ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου οιασδήποτε μορφής²⁹ και αυξημένη πιθανότητα (30%) θανάτου από αυτήν.³⁰

Επίσης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να υποστούν ΑΕΕ.³¹⁻³⁴

Υπολογίζεται ότι το 8% των Καρδιαγγειακών θανάτων σχετίζεται με το παθητικό κάπνισμα.³⁵

Ο καπνός που εισπνέουν οι παθητικοί καπνιστές προέρχεται από το «παραπλευρο ρεύμα» καπνού των τσιγάρων των άλλων και είναι διαφορετικής σύνθεσης από το «κύριο ρεύμα» καπνού που εισπνέουν οι ενεργητικοί καπνιστές.

Ο «παραπλευρος καπνός» είναι πολύ πιο τοξικός με συγκεντρώσεις τοξινών (οξειδωτικά αέρια) πολλαπλάσιες του «κύριου καπνού».¹⁴

Έτσι ενώ ο βλαπτικός μηχανισμός του παθητικού καπνίσματος είναι παρόμοιος με αυτόν του ενεργητικού, τα αποτελέσματα της έκθεσης σ' αυτό είναι δυσανάλογα.

Υπολογίζεται ότι ενώ η συνήθης παραμονή σε χώρο καπνιστών ισοδυναμεί με έκθεση σε καπνό βαθμού 1% της αντίστοιχης που υφίσταται ένας καπνιστής 20 τσιγάρων ημερησίως, ο επιπλέον κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακού συμβάματος ανέρχεται περίπου στο 30% αυτού του ενεργητικού καπνιστή 20 τσιγάρων.⁶

Οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος

Η διακοπή του καπνίσματος αναστέλλει σχεδόν πλήρως τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σχετιζόμενου με αυτό, αποτελώντας στην ουσία την πιο αποτελεσματική και σωτήρια παρέμβαση πρόληψης που διαθέτουμε.^{22, 36-40}

Οι άνθρωποι που διακόπτουν το κάπνισμα μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο κατά 61% και από ΑΕΕ κατά 42% στην 5-ετία.⁴¹

Μέσα σε 2 εβδομάδες από τη διακοπή η συγκολλητικότητα των Αιμοπεταλίων⁴² και τα επίπεδα Ινωδογόνου μειώνονται.⁴³

Το προφίλ λιπιδίων αρχίζει και βελτιώνεται (αύξηση HDL, μείωση LDL).^{44,45}

Βελτίωση παρατηρείται και στις αιμοδυναμικές παραμέτρους (σημαντική μείωση της μέσης Αρτηριακής πίεσης, της Καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής ενδοτικότητας).⁴⁶

Στους ασθενείς με ήδη εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο (προηγμένη ΕΜ, ΑΕΕ, επέμβαση επαναιμάτωσης) η διακοπή μειώνει τον κίνδυνο θανάτου και άλλων καταληκτικών σημείων κατά 35-40%³⁶ όσο δηλαδή και η χορήγηση πλήρους φαρμακευτικής αγωγής που περιλαμβάνει Ασπιρίνη, Στατίνες, β-αναστολείς και ΑΜΕΑ.

Στους ασθενείς με Περιφερική Αρτηριοπάθεια η διακοπή του καπνίσματος επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου.³⁹

Τα οφέλη της διακοπής του καπνίσματος, πέραν των άλλων, αποδείχθηκαν με «φυσικά πειράματα» σε διάφορες χώρες όπως τη γειτονική μας Ιταλία (περιοχή Ρώμης)⁴⁷ και τη Σκωτία,⁴⁸ όπου η θέσπιση και η πιστή εφαρμογή απαγόρευσης του καπνίσματος στους δημόσιους χώρους το 2005 και το 2006 αντίστοιχα, είχε σαν αποτέλεσμα:

- Βελτίωση της ποιότητας του αέρα των εσωτερικών χώρων (μείωση της μέσης συγκέντρωσης μικρών και πολύ μικρών σωματιδίων)

- Μείωση της ανιχνευόμενης ποσότητας Νικοτίνης στα ούρα των μη καπνιστών εργαζομένων στους χώρους αυτούς
- Μείωση του αριθμού των καπνιστών (κυρίως ανδρών)
- Σημαντική μείωση της κατανάλωσης τσιγάρων με παράλληλη αύξηση της κατανάλωσης προϊόντων που υποκαθιστούν τη Νικοτίνη
- Μείωση του ημερήσιου αριθμού εισαγωγών στα Νοσοκομεία, και του αριθμού θανάτων (15%) εντός και εκτός Νοσοκομείων
- Σημαντική μείωση του αριθμού Οξέων Στεφανιαίων Συμβαμάτων (Ρώμη 8-11%, Σκωτία 17%) σε όλες τις ηλικίες με εξαίρεση τους Υπερήλικες (άνω των 75 ετών)
- Περισσότερο ωφελημένοι ήσαν οι σχετικά νεότεροι (35-64 ετών), οι άνδρες, και τα άτομα χαμηλότερου κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου.

Ατυχώς η προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος στους ασθενείς τους δεν αποτελεί πρακτική ρουτίνας για πολλούς γιατρούς στην πατρίδα μας.

Το κάπνισμα τσιγάρου θεωρείται -δυστυχώς ακόμα- από την πλειοψηφία της Ελληνικής κοινωνίας «κακή συνήθεια» ή «επιλεγμένος τρόπος ζωής» και όχι διαταραχή- αποτέλεσμα εξάρτησης που κανονικά απαιτεί θεραπεία.

Οι θεράποντες γιατροί δεν έχουν επαρκώς εκπαιδευτεί στους τρόπους με τους οποίους θα πείσουν τους ασθενείς να διακόψουν το κάπνισμα ή επικαλούνται ότι δεν έχουν το χρόνο να το κάνουν,⁴⁹ παρ' ότι ακόμα και βραχεία συζήτηση διαρκείας μόλις ενός λεπτού αρκεί να πείσει το 40% των ασθενών να το κάνουν.^{50,51}

Οι θεραπείες υποκατάστασης Νικοτίνης στην Ελλάδα υποχρησιμοποιούνται.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης μέτρα απαγόρευσης του Καπνίσματος στους Δημόσιους χώρους στην πατρίδα μας με έναρξη εφαρμογής της σχετικής Νομοθεσίας από την 1η Ιουλίου 2009.

Τώρα που διάφοροι «διαμορφωτές της κοινής γνώμης» χωρίς κανένα επιστημονικό υπόβαθρο θα αναλάβουν τον ρόλο υπερασπιστή «των ελευθεριών του ατόμου», αλλά στην πραγματικότητα – έστω και ασυνείδητα- του συνηγόρου εκείνων που πλουτίζουν από τον θάνατο των άλλων, όλοι οι γιατροί – και κυρίως οι Καρδιολόγοι - πρέπει να αναλάβουν τον ρόλο που τους επιφυλάσσει κατά τον Rudolf Virchow (1821-1902) η Ιστορία.

Το ρόλο του «φυσικού δικηγόρου των φτωχών».⁵²

Η θέση όλων των μελών της Ελληνικής Καρ-

διολογικής Εταιρείας πρέπει να είναι ξεκάθαρη.

Η απαγόρευση του καπνίσματος στους Δημόσιους χώρους έχει αποδειχθεί επιστημονικά ότι έχει μετρήσιμες ευνοϊκές επιπτώσεις στην υγεία.

Επειδή στην χώρα μας η Στεφανιαία Καρδιοπάθεια είναι η κύρια αιτία θανάτου, ακόμα και μικρή ελάττωση της συχνότητάς της, σαν αποτέλεσμα της Νομοθετικής απαγόρευσης του καπνίσματος στους Δημόσιους χώρους, θα έχει πολύ σημαντικό αντίκτυπο στην Δημόσια Υγεία αλλά και τά Δημόσια Οικονομικά.

Στηρίζουμε τα μέτρα και ζητούμε την εφαρμογή τους χωρίς εκπτώσεις.

Βιβλιογραφία

1. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control*. 2004; 13: 388-395.
2. Jha P, Chaloupka FJ, Moore J, et al. Tobacco Addiction. In: Disease Control Priorities in Developing Countries. Jamison DT, Bregman JG, Measham A (Ed.). Oxford University Press, World Bank, NY, USA. 2006; 869-885.
3. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1994; 309: 901-911.
4. Hammond EC, Garfinkel L. Coronary heart disease, stroke, and aortic aneurysm. *Arch Environ Health*. 1969; 19: 167-182.
5. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46: 91-111.
6. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647-658.
7. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46: 11-29.
8. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1303-1309.
9. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*. 1995; 91: 1749-1756.
10. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study *Eur Heart J*. 1999; 20: 344-353.
11. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1628-1637.
12. Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, et al. Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: The Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 669-678.
13. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med*. 1988; 318: 937-941.
14. Hausteil K. Tobacco or Health: Physiological and Social Damages Caused by Tobacco Smoking. Springer, Berlin, Germany 2002.

15. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1731-1737.
16. Benowitz NL. *Nicotine Safety and Toxicity.* Oxford University Press, NY, USA 1998.
17. Asplund K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45: 383-394.
18. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 44: 23-28.
19. Eliasson M, Lundblad D, Hagg E. Cardiovascular risk factors in young snuff-users and cigarette smokers. *J Intern Med.* 1991; 230: 17-22.
20. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992; 326: 310-318.
21. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987; 258: 1183-1186.
22. Ernst E. Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology.* 1994; 45: 87-93.
23. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115: 242-249.
24. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107: 973-977.
25. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46: 79-90.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155.
27. Petitti DB, Kipp H. The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am J Epidemiol.* 1986; 123: 89-95.
28. Wang XL, Raveendran M, Wang J. Genetic influence on cigarette-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45: 361-382.
29. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med.* 1999; 340: 920-926.
30. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J.* 1997; 315: 973-980.
31. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control.* 1999; 8: 156-160.
32. Donnan GA, McNeil JJ, Adena MA, et al. Smoking as a risk factor for cerebral ischaemia. *Lancet* 1989; 2: 643-647.
33. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *Br Med J.* 2004; 329: 200-205.
34. Iribarren C, Darbinian JA, Klatsky AL, Friedman GD. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke exposure and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neuroepidemiology.* 2007; 23: 8-44.
35. Braunwald's Heart Disease e-dition, Eighth Edition.
36. 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. • Synthesizes the evidence on the mortality benefits of smoking cessation, and provides essential data for clinicians to have at the ready when encouraging patients to stop smoking.
37. Peters RW, Brooks MM, Todd L, Liebson PR, Wilhelmsen L; The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1287-1292.
38. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1986; 314: 271-275.
39. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 253-260.
40. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 458-462.
41. Kenfield S, Stampfer M, Rosner B, Colditz G. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008; 299: 2037-2047.
42. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med.* 1994; 97: 242-249.
43. Hunter KA, Garlick PJ, Broom I, Anderson SE, McNurlan MA. Effects of smoking and abstinence from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci (Colch.)* 2001; 100: 459-465.
44. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine Tob Res.* 2001; 3: 249-255.
45. Stubbe I, Eskilsson J, Nilsson-Ehle P. High-density lipoprotein concentrations increase after stopping smoking. *Br Med J. (Clin. Res. Ed.)* 1982; 284: 1511-1513.
46. Oren S, Isakov I, Goltzman B, et al. The influence of smoking cessation on hemodynamics and arterial compliance. *Angiology* 2006; 57: 564-568.
47. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci C. Effect of the Italian Smoking ban on Population Rates of Acute Coronary Events *Circulation.* 2008; 117: 1183-1188.
48. Pell JP, Haw S, Cobbe S, et al. Smoke-Free Legislation and Hospitalizations for Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 482-491.
49. Prignot J, Bartsch P, Vermeire P, et al. Physician's involvement in the smoking cessation process of their patients. Results of a 1998 survey among 4, 643 Belgian physicians. *Acta Clin Belg.* 2000; 55: 266-275.
50. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update.* US Department of Health and Human Services. Public Health Service, MD, USA 2008.
51. Silagy C, Stead L. Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; CD000165 (2).
52. Waitzkin H. One and a half centuries of forgetting and rediscovering: virchow's lasting contributions to social medicine. *Social Med.* 2006; 1: 5-10.