



Palenie papierosów jako czynnik ryzyka udaru mózgu

Tobacco smoking as a risk factor for cerebral stroke

PAWEŁ ZATORSKI¹, HALINA SIENKIEWICZ-JAROSZ², ANNA ŚCIŃSKA^{3,1*}, AGNIESZKA KORKOSZ^{1,3}, DANUTA RYGLEWICZ²

- Z: 1. Zakładu Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. I Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
3. Kliniki Otolaryngologii Akademii Medycznej w Szpitalu Czerniakowskim w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie badań nad związkiem pomiędzy paleniem papierosów a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu.

Poglądy. Palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Ryzyko względne udaru zwiększa się wraz z liczbą wypalanych papierosów i zależy od rodzaju udaru. Ryzyko nie zależy wyraźnie od płci i jest największe dla palaczy w średnim wieku (w porównaniu z osobami niepalącymi). Po zaprzestaniu palenia ryzyko względne udaru znacząco się zmniejsza, co wskazuje na związek przyczynowo-skutkowy między paleniem papierosów i zachorowaniem na udar. Coraz więcej jest dowodów na to, że palenie bierne jest również czynnikiem ryzyka udaru.

Wnioski. Uzależnienie od nikotyny jest groźną dla życia chorobą, której leczenie powinni podejmować lekarze wszystkich specjalności.

SUMMARY

Objective. To present an overview of studies on the relationship between tobacco smoking and risk of cerebral stroke.

Review. Cigarette smoking is an independent risk factor for cerebral stroke. The relative risk of stroke increases with the number of cigarettes smoked, depends on the type of stroke, and is not distinctly related to gender. Middle-aged smokers as compared to non-smokers are the highest risk group. On smoking cessation the relative risk for stroke significantly decreases, which indicates a causative relationship between tobacco smoking and cerebral stroke onset. There is growing evidence that passive smoking is also a stroke risk factor.

Conclusions. Nicotine dependence is a life-threatening condition that should be treated by all medical practitioners representing various specialties.

Słowa kluczowe: udar mózgu / palenie tytoniu / uzależnienie od nikotyny

Key words: stroke / tobacco smoking / nicotine dependence

Według danych Ministerstwa Zdrowia, w Polsce pod koniec 2004 r. tytoń paliło ponad 9,6 mln. dorosłych osób, w tym 3,8 mln. kobiet. Między 1996 a 2004 r. odsetek dorosłych mężczyzn palących tytoń zmniejszył się o ponad 9% (z 47,3% do 38,0%), natomiast odsetek palących kobiet pozostał w zasadzie niezmienny (zmiana z 24,4% do 23,1%) [1]. Chociaż dane te wskazują na korzystny trend w zachowaniach zdrowotnych Polaków, palenie tytoniu i uzależnienie od nikotyny ciągle pozostaje poważnym problemem społecznym i zdrowotnym.

W USA palenie tytoniu jest przyczyną około 440 tys. zgonów rocznie, w tym 140 tys. zgonów przedwczesnych [2]. Większość zgonów (56%) związanych z paleniem jest pochodną chorób układu krążenia i nienowotworowych chorób płuc. Około 35% zgonów związanych z paleniem to zgony z powodu schorzeń nowotworowych, w tym z powodu raka płuc. Bezpośrednie koszty, jakie poniósł system opieki zdrowotnej w USA na leczenie chorób związanych z paleniem oszacowano w 1998 r. na 75 mld dolarów [3, 4].

Udar mózgu jest jedną z głównych przyczyn niesprawności osób dorosłych [5]. W Polsce notuje się rocznie około

60 tys. udarów. Standaryzowany względem populacji europejskiej współczynnik zapadalności na pierwszy w życiu udar szacuje się na 111/100 tys. osób, a średni wiek zachorowania wynosi 70 lat [6]. Do klasycznych czynników ryzyka udaru mózgu należą m.in.: zaawansowany wiek, nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, cukrzyca, hipercholesterolemia. Listę tę uzupełnia palenie tytoniu, które jest głównym, poddającym się modyfikacji, czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym również udaru mózgu, zwłaszcza u osób poniżej 50 r.ż. [7]. Biorąc pod uwagę fakt, że ponad 70% udarów mózgu to pierwsze w życiu udary, opracowanie skutecznych programów profilaktyki pierwotnej jest poważnym wyzwaniem dla systemu opieki zdrowotnej i lekarzy różnych specjalności. W odniesieniu do palenia tytoniu, nakazem chwili jest wdrożenie krótkich interwencji antytytoniowych (antynikotynowych) we wszystkich przychodniach i oddziałach szpitalnych [4, 8]. W przypadku pacjentów z udarem leczonych w oddziałach neurologicznych konieczne jest również włączenie interwencji antytytoniowych do programów profilaktyki wtórnej i postępowania rehabilitacyjnego.

* Konsultant-otolaryngolog w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

PALENIE TYTONIU A UDAR MÓZGU – PRZYPUSZCZALNE MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE

Według niektórych autorów nawet jedna czwarta wszystkich udarów może być związana z paleniem papierosów [9]. Mechanizmy leżące u podstaw tego związku nie są jednak do końca poznane. Sugestie dotyczące roli palenia papierosów w zaburzeniach krążenia mózgowego są raczej pochodną wniosków płynących z badań nad wpływem palenia na układ sercowo-naczyniowy. Regularne palenie sprzyja rozwojowi miażdżycy, tworzeniu zakrzepów, a wtórnie – powstawaniu materiału zatorowego. Składniki dymu tytoniowego zaburzają funkcję śródbłonka naczyń krwionośnych, niekorzystnie modyfikują profil lipidowy, nasilają agregację płytek krwi, inicjują procesy krzepnięcia oraz lokalne reakcje zapalne [10–12] (rys. 1). Jedną z pierwszych zmian prowadzących do rozwoju miażdżycy u palaczy może być dysfunkcja naczynioruchowa przejawiająca się trwałym upośledzeniem reaktywności ściany naczynia na czynniki rozkurczające [13]. Wspomniane wyżej zmiany występują tak u czynnych, jak i u biernych palaczy [11].

Uważa się, że u podłoża opisanych wyżej zaburzeń leży inaktywacja śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (NOS) oraz zmniejszona zawartość L-argininy – substratu do produkcji tlenu azotu (NO) – w komórkach śródbłonka [14, 15]. Ograniczenie produkcji NO sprzyja inicjacji procesów krzepnięcia [16]. Jest to o tyle istotne, że w osoczu palaczy stwierdzono również podwyższony poziom czynników prozakrzepowych – fibrynogenu i trombiny. Ryzyko tworzenia zakrzepów potęguje aktywacja płytek krwi. Płytki wyizolowane z osocza palaczy wykazują nasiloną agregację, zarówno stymulowaną, jak i spontaniczną [17, 18]. Ponadto, podwyższone stężenie inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), pozostające w korelacji z liczbą tzw. paczkolat, może zaburzać naturalne procesy fibrylizacji [19, 20]. Do nasilenia procesów krzepnięcia przyczynia się także dostarczany do organizmu wraz z dymem tytoniowym tlenek węgla (CO). CO ogranicza ilość tlenu dostarczanego do tkanek obwodowych, co prowadzi do wzrostu liczby erytrocytów i zwiększenia lepkości krwi [10].

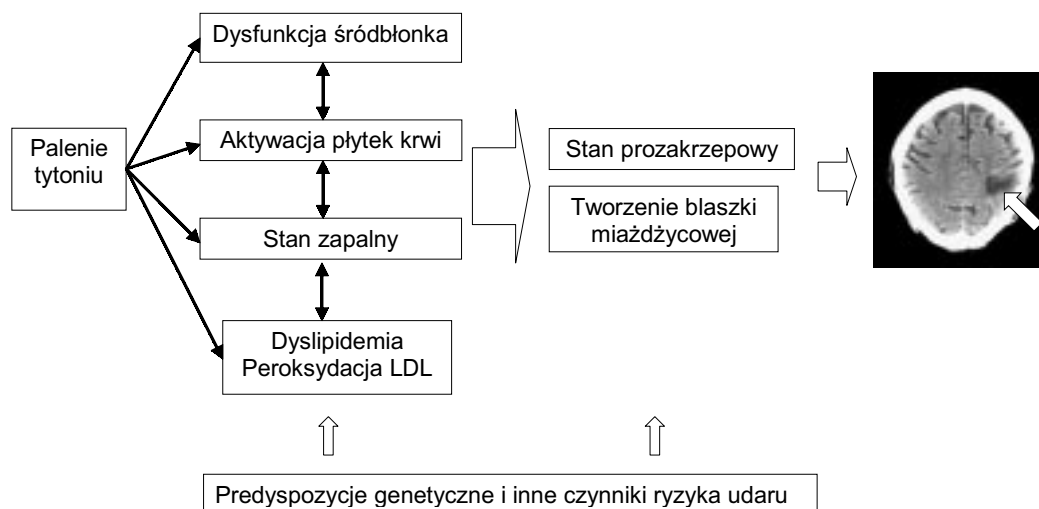
Palenie papierosów prowadzi także do przewlekłego stanu zapalnego. Świadczy o nim m.in. podwyższony poziom leukocytów i białka C-reaktywnego we krwi palaczy [21, 22]. Istotną rolę w indukowaniu stanu zapalnego odgrywa stres oksydacyjny i nasilona oksydacja LDL. Utleńowane LDL są wychwytywane przez makrofagi powstające z monocytów migrujących do ściany naczynia przez uszkodzony śródbłonek. Przeładowane lipidami krwi makrofagi przekształcają się w komórki piankowe stanowiące integralną część blaszki miażdżycowej. U palaczy, procesowi temu sprzyja „aterogenny” profil lipidowy: obniżone stężenie HDL, podwyższone stężenie LDL, trójglicerydów i całkowitego cholesterolu [23, 24].

Czynne i bierne palenie związane jest także z proporcjonalnym do ilości wypalanych papierosów pogrubieniem kompleksu intima-media (*Intima-Media Thickness*) zewnątrzczaszkowego odcinka tętnicy szyjnej [25, 26]. Grubość kompleksu intima-media jest uznanym markerem ogólnoustrojowych zmian miażdżycowych powiązanych z ryzykiem wystąpienia udaru.

Wypalenie jednego papierosa przyspiesza czynność serca, zwiększa średnie ciśnienie tętnicze krwi oraz wskaźnik sercowy, zmniejsza natomiast zdolność naczyń tętniczych do rozkurczu. Ten krótkotrwały efekt hemodynamiczny przypisuje się nikotynie, która stymuluje uwalnianie adrenaliny z rdzenia nadnerczy i noradrenaliny z zakończeń eferentnych włókien współczulnych [27].

PALENIE CZYNNIE A UDAR MÓZGU

Palenie tytoniu jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka udaru [28]. Po uwzględnieniu innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, ryzyko względne wystąpienia udaru mózgu u osób palących wynosi od 1,2 do 7,3 (tabl. 1). Metaanaliza 32 badań wykazała pozytywny związek palenia papierosów ze zwiększeniem ryzyka udaru u mężczyzn i kobiet, przy czym ryzyko względne udaru dla całej populacji oszacowano na 1,5 (95% C.I.: 1,4–1,5) [29]. Ryzyko udaru jest zależne od ilości wypalanych papierosów, co udowodniono w prospektywnym badaniu Framingham



Rysunek 1. Przypuszczalny patomechanizm udaru mózgu u palacza tytoniu

Fig. 1. Putative pathomechanism of stroke in a tobacco smoker.

Tablica 1. Przegląd badań nad związkiem między paleniem a udarem mózgu [30–55]
 Table 1. An overview of studies on the relationship between smoking and cerebral stroke [30–55]

Badanie/publikacja	Liczba udarów	Wiek pacjentów	Typ udaru	RR lub OR*	Uwagi
Badania kohortowe					
Framingham Study (1988)	459	36–68	C	M 1,2* K 1,3*	
Honolulu Heart Program (1986)	288	45–69	C	M 2,5	
Nurses' Health Study (1988)	274	30–55	C	K 2,2 2,7 3,7	< 14 papierosów/24 h 15–24 papierosów/24 h ≥ 25 papierosów/24 h follow-up: 8 lat
Multifactor Primary Prevention Study (1990)	230	47–55		M 1,8*	
Nurses' Health Study (1993)	448	30–55	C UN UK KP	K 2,5 2,2 1,4 4,9	follow-up 12 lat
Copenhagen City Heart Study (1993)	265	≥35	UN, UK, N, TIA	K 1,4	
Physicians' Health Study (1994)	312	40–84	UN	M 2,0 2,7	< 20 papierosów ≥ 20 papierosów
Physicians' Health Study (2003)	139	40–84	UK	M 2,0	
Women's Health Study (2003)	70	≥45	UK	K 1,9 3,2	< 15 papierosów ≥ 15 papierosów
Oxfordshire Community Stroke Project (1994)	545		UN	K + M 1,6*	ryzyko nawrotu udaru u osób po pierwszym w życiu UN
British Regional Heart Study (1995)	167	40–59	C	M 3,7	
Lee i wsp., 1995	155	≥65	UN UN C + TIA	1,5* 1,9* 1,6*	dla rasy żółtej ≥20 papierosów ≥20 papierosów
Finnmark Study (1996)	241	35–52	C	M 1,6 K 2,1	follow-up: 14 lat
Yamagishi i wsp., 2003	257	40–69	C	M 1,6	rasa żółta, >20 papierosów
JPHC Study Cohort (2004)	702	40–59	C UN KP	1,2 1,6 3,6	rasa żółta, follow-up: 2 lata
Li i wsp., 2005	56	45–73	C	3,2	osoby bez nadciśnienia
Badania typu „case-control”					
Bonita i wsp., 1986	132	25–64	UN, UK	M 3,1 K 2,6 K + M 2,9	
Donna i wsp., 1989	422		UN	K + M 3,7	
Gill i wsp., 1989	621	20–70	UN UK KP	K 2,3 M 3,2 K 1,3 M 1,8 K 2,5 M 4,5	
Gorelick i wsp., 1989	205		UN	K + M 2,4* 5,6*	1–32 papierosy ≥33 papierosy
Love i wsp., 1990	181	15–45	UN	K 1,4 M 1,7 K + M 1,6	
Juvela i wsp., 1993	278	15–60	UK	K 2,1 M 7,3	>20 papierosów
Perth Community Stroke Study (1994)	295		C C	K + M 1,99* 3,52*	≤20 papierosów ≥21 papierosów
Shinton, 1997	125	35–74	UN, UK, KP	K + M 3,02*	
Haapaniemi i wsp., 1997	506	16–60	UN	K 2,79 M 1,87	
Hemorrhagic Stroke Project (2003)	312	18–49	KP	K + M 3,73*	

UN – udar niedokrwienny, UK – udar krwotoczny, KP – krwotok podpajęczynówkowy, TIA – przemijające zaburzenia krążenia mózgowego, N – udar niesklasyfikowany, C – całkowite ryzyko udaru, K – kobiety, M – mężczyźni, RR– ryzyko względne, OR– iloraz szans.

Heart Study (1988). Ryzyko względne u osób wypalających > 40 papierosów dziennie było blisko dwukrotnie większe niż u pacjentów wypalających < 10 papierosów/24 h [30]. Podobne wyniki uzyskano w wielu innych badaniach (tabl.1) [30–55].

Jak wspomniano wcześniej, wzrost ryzyka udaru u palących zależy od typu udaru. Największe ryzyko notuje się dla krwotoku podpajęczynówkowego, średnie dla udaru niedokrwiennego, a najmniejsze dla krwotoku śródmózgowego. W przeprowadzonej metaanalizie, Shinton i Beevers (1989) [29] stwierdzili, że dla udaru niedokrwiennego ryzyko względne wynosiło 1,9, natomiast dla krwotoku podpajęczynówkowego aż 2,9. Ryzyko to było różne w poszczególnych grupach wiekowych. U osób poniżej 55 r.ż. wynosiło 2,9, w przypadku osób w wieku od 55 do 74 lat osiągało 1,7, a dla chorych w wieku 75 lat i więcej tylko 1,1. Wydaje się więc, że wpływ palenia na ryzyko udaru maleje z wiekiem. Autorzy cytowanej wcześniej metaanalizy podkreślają, że podobną zależność wykazano dla choroby niedokrwiennej serca [29]. Stwierdzono również, że wpływ palenia na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest silniejszy u kobiet niż u mężczyzn [56]. Ryzyko względne udaru u palących kobiet (1,7) przewyższa nieznacznie ryzyko wyliczone dla palących mężczyzn (1,4). Powodem tej różnicy może być stosowanie przez kobiety doustnych środków antykoncepcyjnych, a także ochronny wpływ niewielkich dawek alkoholu spożywanego częściej przez mężczyzn [29, 56].

Ryzyko udaru zmniejsza się wyraźnie u osób, które zaprzestały palenia. Według danych uzyskanych w ramach *Honolulu Heart Program* (1986) rzucenie palenia wiązało się ze spadkiem względnego ryzyka udaru o ponad połowę w ciągu pierwszych 6 lat abstynencji [31]. W badaniu Framingham Heart Study (1988) ryzyko udaru zmniejszyło się znacząco w ciągu 2 lat od rzucenia palenia, a po 5 latach abstynencji osiągnęło poziom charakterystyczny dla osób nigdy niepalących [30]. W badaniu *Nurses' Health Study* (1993) ryzyko względne wystąpienia udaru u palących pielęgniarek oszacowano na 2,5, a u byłych palaczek na 1,3. Po 2–4 latach od rzucenia palenia ryzyko u byłych palaczek nie różniło się znacząco od ryzyka u kobiet nigdy niepalących [34]. W innym badaniu [57] w ciągu pierwszych 2 lat od rzucenia palenia ryzyko udaru u byłych palaczy było znamienne większe w porównaniu z ryzykiem obliczonym dla osób nigdy niepalących (OR = 2,3). Różnica ta zanikała po więcej niż dwóch latach od zerwania z nałogiem [57]. Wannamethe i wsp. (1995) stwierdzili, że spadek ryzyka udaru u mężczyzn w średnim wieku zachodzi głównie w ciągu pierwszych 5 lat od rzucenia palenia i zależy od liczby wypalanych wcześniej papierosów. Mężczyźni wypalający poniżej 20 papierosów dziennie osiągnęli poziom ryzyka udaru właściwy dla osób nigdy niepalących. Mężczyźni wypalający ponad 20 papierosów dziennie mieli po 5 latach ponad dwukrotnie większe ryzyko udaru w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi (RR = 2,2). W innych badaniach, spadek ryzyka udaru po rzuceniu palenia nie zależał od ilości wypalanych wcześniej papierosów, wieku inicjacji palenia oraz obecności innych czynników ryzyka [33, 34].

Palenie papierosów może nasilać działanie innych czynników ryzyka udaru. Przykładem może być hiperaddywny wpływ palenia papierosów i doustnych środków anty-

konceptyjnych na ryzyko udaru niedokrwiennego. W porównaniu z kobietami niepalącymi i nie stosującymi doustnych środków antykoncepcyjnych, kobiety palące i nie stosujące doustnej antykoncepcji miały 1,2 razy większą szansę na udar mózgu. Wartość ta wynosiła 2,1 dla kobiet niepalących i stosujących doustne środki antykoncepcyjne i aż 7,2 dla kobiet palących papierosy i stosujących leki antykoncepcyjne [58]. Podobny synergizm wykazano dla ryzyka udaru krwotocznego [59]. Opisano również synergistyczny wpływ palenia papierosów i nadciśnienia tętniczego na ryzyko udaru. Według Bonitay i wsp. (1986) samo nadciśnienie powodowało wzrost ryzyka udaru do 4,4, zaś samo palenie do 3,4 w stosunku do osób nigdy niepalących. Ryzyko dla palaczy z nadciśnieniem tętniczym osiągało wartość 18,6 [46].

Zachodzi też interakcja palenia tytoniu z czynnikami genetycznymi, których wpływ na ryzyko udaru niedokrwiennego w całej populacji jest niewielki [60–62]. W badaniu obejmującym 867 osób z pierwszym w życiu udarem niedokrwinnym mózgu, względne ryzyko udaru u palaczy wynosiło 2,3. Współwystępowanie genotypu ACE D/D zwiększało to ryzyko do 8,5. U palaczy będących homozygotami MTHFR 677TT – ze zmniejszoną aktywnością reduktazy metylenotetrahydrofolianu prowadzącą do hiperhomocysteinemii – ryzyko udaru osiągało wartość 6,3, a w przypadku współwystępowania allelu $\epsilon 4$ APOE – 16,4 [60].

PALENIE BIERNE A UDAR MÓZGU

Narażenie na środowiskowy dym tytoniowy (*environmental tobacco smoke*, ETS), czyli palenie bierne, jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [63–65]. Bierne narażenie na dym tytoniowy jest również istotnym czynnikiem ryzyka udaru, co ciekawe o znaczeniu porównywalnym do aktywnego palenia [57, 66, 67]. Ponieważ dawka dymu tytoniowego, na jaką ekspozycją są bierni palacze jest około 100-krotnie mniejsza w porównaniu z dawką, jaką wdychają aktywnie palące osoby, znaczny wzrost ryzyka udaru związany z ekspozycją na ETS jest zaskakujący [68].

W jednym z pierwszych kontrolowanych badań oceniających wpływ ekspozycji na ETS stwierdzono, iż bierne narażenie na dym tytoniowy spowodowane paleniem tytoniu przez współmałżonka było niezależnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego (RR = 1,7). Jednak po wyizolowaniu grupy osób nigdy niepalących i pozostających w związku z palaczem ryzyko udaru było mniejsze (1,6) i nie osiągało znamienności statystycznej [47]. Podobne wyniki uzyskali You i wsp. (1999) [69]. Ryzyko udaru było dwukrotnie większe wśród badanych posiadających palącego współmałżonka, lecz zależność ta nie występowała u osób niepalących i narażonych na ETS. Qureshi i wsp. (2005) nie wykazali związku między paleniem papierosów przez małżonka i ryzykiem względnym wszystkich typów udaru lub udaru niedokrwiennego u niepalących kobiet. Palące kobiety posiadające palących mężów miały większe ryzyko wszystkich typów udaru (5,7) oraz udaru niedokrwiennego (4,8) w porównaniu z palącymi kobietami, których mężowie nie palili papierosów [70].

W kohortowym badaniu obejmującym 27 698 osób w wieku od 30 do 85 lat stwierdzono, iż domowa ekspozy-

cja na ETS trwająca 20 h lub więcej w ciągu tygodnia była związana ze zwiększonym o 50% ryzykiem względnym pierwszego w życiu udaru niedokrwiennego u nigdy niepalących kobiet [66]. Zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru u mężczyzn nie osiągnęło znamienności statystycznej. Nie znaleziono związku między ekspozycją na ETS poza domem a udarem niedokrwiennym mózgu lub między ekspozycją na ETS w domu i poza domem a ryzykiem przemijającego ataku niedokrwiennego [66]. W badaniu Shanghai Women's Health Study (2005) oceniano ryzyko wystąpienia udaru wśród niepalących Chinek, których mężowie byli aktywnymi palaczami [67]. Ryzyko udaru u kobiet wzrastało proporcjonalnie do ilości papierosów wypalanych przez męża oraz do liczby lat, przez które mąż palił papierosy.

PODSUMOWANIE

Z przytoczonych danych wynika, że palenie papierosów jest niezależnym, poddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka udaru mózgu zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Szkodliwe efekty palenia zależą od liczby wypalanych papierosów oraz współistnienia innych czynników ryzyka. Częstsze zachorowania na udary mózgu stwierdza się nie tylko u czynnych palaczy, ale także u osób biernie ekspozowanych na dym tytoniowy. Z kolei po zaprzestaniu palenia ryzyko udaru zmniejsza się znacząco.

Wobec wyraźnego związku między biernym paleniem, a ryzykiem chorób układu krążenia, leczenie uzależnienia od nikotyny może wpłynąć korzystnie nie tylko na stan zdrowia samych palaczy, ale także na stan zdrowia całej populacji. W tym kontekście niezwykle istotne jest upowszechnienie wśród lekarzy znajomości prostych interwencji antytytoniowych.

Osoby zainteresowane schematem krótkich interwencji antytytoniowych odsyłamy do podanych niżej opracowań [8, 71–75].

PIŚMIENNICTWO

- Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. 2006; str. 38.
- Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46: 11–29.
- Lightwood J. The economics of smoking and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46: 39–78.
- Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 281–299.
- Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The global stroke initiative. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 391–393.
- Członkowska A, Niewada M. Wybrane choroby układu nerwowego: Udar mózgu. W: Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2006. s. 1903.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2006; 113: 873–923.
- Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician.* 2006; 15: 262–271.
- Hankey GJ. Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk.* 1999; 6: 207–211.
- Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46: 91–111.
- Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45: 443–458.
- Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S, Andreas S. Second smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J.* 2006; 27: 386–392.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993; 88: 2149–2155.
- Johnson FK, Johnson RA. Carbone monoxide promotes endothelium – dependent constriction of isolated gracilis muscle arterioles. *Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol.* 2003; 285: R536–R541.
- Zhu B, Sun Y, Sievers RE, Shuman JL, Glantz SA, Chatterjee K, Parmley WW, Wolfe CL. L-arginine decreases infarct size in rats exposed to environmental tobacco smoke. *Am Heart J.* 1996; 132: 91–100.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1731–1737.
- Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res.* 1987; 45: 75–85.
- Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res.* 1999; 93: 271–278.
- Simpson AJ, Gray RS, Moore NR, Booth NA. The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets. *Br J Haematol.* 1997; 97: 208–213.
- Margaglione M, Cappucci G, d'Addetta M, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Mascolo G, Grandone E, Di Minno G. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 562–567.
- Jensen EJ, Pedersen B, Frederiksen R, Dahl R. Prospective study on the effect of smoking and nicotine substitution on leukocyte blood counts and relation between blood leucocytes and lung function. *Thorax.* 1998; 53: 784–789.
- Tracy RP, Psaty BM, Macy E. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2167–2176.
- Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ.* 1989; 298: 784–788.
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell.* 2001; 104: 503–516.
- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto J, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA.* 1998; 279: 119–124.
- Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. *Angiology.* 1999; 50: 201–208.

27. Kool MJF, Hoeks APG, Struijker Boudire HAJ, Boudire HAJ, Reneman RS, Van Bortel LMAB. Short- and long- term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22: 1881–1886.
28. Sacco RL. Patogeneza, klasyfikacja i epidemiologia chorób naczyniowych. W: Rowland LP, Kwiecieński H, Kamińska AM. red. *Neurologia Merritta.* Wrocław: Urban & Partner; 2004. s. 227.
29. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J.* 1989; 298: 789–794.
30. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanber AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA.* 1988; 259: 1025–1029.
31. Abbott RD, Yin Y, Reed DM, Yano K. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med.* 1986; 315: 717–720.
32. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1988; 318: 937–941.
33. Harmsen P, Rosengren A, Tspogianni A, Wilhelmsen L. Risk factor for stroke in middle-aged men in Göteborg, Sweden. *Stroke.* 1990; 21: 223–229.
34. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA.* 1993; 269: 232–236.
35. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women: The Copenhagen City Heart Study. *Stroke.* 1993; 24: 1468–1472.
36. 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.
37. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke.* 2003; 34: 1151–1155.
38. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke.* 2003; 34: 2792–2795.
39. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1994; 25: 333–337.
40. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA.* 1995; 274: 155–160.
41. Lee TK, Huang ZS, Ng SK, Chan KW, Wang YS, Liu HW, Lee JJ. Impact of alcohol consumption and cigarette smoking on stroke among the elderly in Taiwan. *Stroke.* 1995; 26: 790–794.
42. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women. A 14-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation.* 1996; 94: 2877–2882.
43. Yamagishi K, Iso H, Kitamura A. Smoking raises the risk of total and ischemic strokes in hypertensive men. *Hypertens Res.* 2003; 26: 209–217.
44. Mannami T, Iso H, Baba S, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: The JPHC Study Cohort I. *Stroke.* 2004; 35: 1248–1253.
45. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk factors for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study. *Stroke.* 2005; 36: 234–238.
46. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and woman. *Br Med J.* 1986; 293: 6–8.
47. Donnan GA, Adena MA, O'Malley HM, McNeil JJ, Doyle AE, Neill GC. Smoking as a risk factor for cerebral ischemia. *Lancet.* 1989; 8664: 643–647.
48. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby R, Gill SK, Hitchcock ER, Beevers DG. Cigarette smoking: a risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 2053–2057.
49. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J. Weekly alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of ischemic stroke: results of a case-control study in three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology.* 1989; 39: 339–343.
50. Love BB, Biller J, Jones MP, Adams HP Jr, Bruno A. Cigarette smoking: a risk for cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1990; 47: 693–698.
51. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1993; 24: 639–646.
52. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS. The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke.* 1994; 25: 51–59.
53. Shinton R. Lifelong exposures and the potential for stroke prevention: the contribution of cigarette smoking, exercise, and body fat. *J Epidemiol Community Health.* 1997; 51: 138–143.
54. Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke.* 1997; 28: 26–30.
55. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke.* 2003; 34: 1375–1381.
56. Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender. *Cardiovasc Res.* 2002; 53: 568–576.
57. 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.
58. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirik O, Marmot MG. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996; 348: 498–505.
59. Poulter NR, Chang CL, Farley TMM, Meirik O, Marmot MG. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996; 348: 505–510.
60. Szolnoki Z, Samogyvári F, Kandacs A, Szabò M, Fodor L, Bene J, Melegh B. Evaluation of the modifying effects of unfavourable genotypes on classical clinical risk factors for ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74: 1615–1620.
61. Gao XG, Huo Y, Teng ZP. Association studies of genetic polymorphism, environmental factors and their interaction in ischemic stroke. *Neurosci Lett.* 2006; 398: 172–177.
62. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Bazzoli E, Archetti S, Assanelli D, Akkawi NM, Albertini A, Padovani A. Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2004; 35: 438–442.
63. Barnoya J, Glantz SA. Secondhand smoke: the evidence of danger keeps growing. *Am J Med.* 2004; 116: 201–202.
64. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med.* 1999; 340: 920–926.
65. Thun M, Henley J, Apicella L. Epidemiologic studies of fatal and nonfatal cardiovascular disease and ETS exposure from spousal smoking. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 841–846.
66. Iribarren C, Darbinian J, Klatsky A. Cohort Study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic

- stroke and transient ischemic attack. *Neuroepidemiology*. 2004; 23: 38–44.
67. Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao Y, Li Qi, Zheng W. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2005; 161: 213–218.
68. Howard G, Thun MJ. Why is environmental tobacco smoke more strongly associated with coronary heart disease than expected? A review of potential biases and experimental data. *Environ Health Perspect*. 1999; 107: 853–858.
69. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health*. 1999; 89: 572–575.
70. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke*. 2005; 36: 74–76.
71. Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest*. 2002; 121: 932–941.
72. U.S. Department of Health and Human Services: Reducing tobacco use. A report of the Surgeon General. Atlanta, USA: Centers of Disease Control and Prevention; 2000.
73. McRobbie H, Hajek P. Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction*. 2001; 96: 1547–1551.
74. Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract*. 2001; 55: 53–57.
75. Bieńkowski P. Farmakoterapia uzależnienia od nikotyny. W: Kostowski W, Herman ZS. red. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003. s. 665–671.

Nadesłano: 09.07.2007. Zrecenzowano: 26.09.2007. Przyjęto: 05.10.2007

Adres: Dr Halina Sienkiewicz-Jarosz, I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa; tel.: (0-22) 45 82 684, e-mail: haljar@yahoo.com