

# ผลของการสูดควันบุหรี่ต่อระบบไหลเวียนโลหิต

รุ่งตะวัน สุภาพผล, Ph.D.\*

## บทคัดย่อ

ฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนของการสูดควันบุหรี่มีได้มีสาเหตุมาจากสารตัวใดตัวหนึ่ง แต่เป็นผลรวมจากสารหลายๆ ชนิดในควันบุหรี่ เช่น คาร์บอนมอนนอกไซด์ นิโคติน polycyclic aromatic hydrocarbons และสารอื่นๆ การสูดควันบุหรี่ทำให้ความสามารถในการส่งออกซิเจนของหัวใจและประสิทธิภาพในการนำออกซิเจนไปใช้สร้าง ATP ลดลง เพิ่มการทำงานของเกร็ดเลือด เร่งการเกิด atherosclerosis และการทำลายเนื้อเยื่อภายหลังการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดก็เพิ่มขึ้น การสูดควันบุหรี่อยู่ทุกวันจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจทั้งชนิดไม่รุนแรงและรุนแรงจนเสียชีวิตได้

## Abstract

### Effect of passive smoking to the cardiovascular system

Roongtawan Supabphol, Ph.D. \*

The effect of secondhand tobacco smoke on the cardiovascular system are not caused by a single component of the smoke, but rather are caused by the effects of many elements, including carbon monoxide, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and other. Passive smoking reduces the ability of blood to deliver oxygen to the heart and compromises the myocardium's ability to use oxygen to create adenosine triphosphate. Secondhand smoke increases platelet activity, accelerates atherosclerotic lesions, and increases tissue damaging following ischemia or myocardial infarction. Nonsmokers exposed to secondhand smoke in everyday life exhibit and increases risk of both fatal and nonfatal cardiac events.

(MJS 1996 ; 3 : 86 - 94)

## บทนำ

บุหรี่จัดเป็นสิ่งเสพติดที่มีโทษต่อสุขภาพเป็นอย่างมาก โทษของบุหรี่มีทั้งในระยะสั้นเช่น การจับหืด และ angina pectoris ระยะยาวเช่น มะเร็งปอด การติดเชื่อของระบบทางเดินหายใจ และ atheros-

clerosis เป็นต้น นอกจากการสูบบุหรี่จะเป็นพิษภัยแล้ว ผลงานวิจัยต่างๆ มากมายระบุไว้ว่า ควันบุหรี่แม้จะมีได้สูดด้วยตนเอง (passive smoking หรือ secondhand smoking) ก็มีผลทำให้สุขภาพร่างกายทรุดโทรมไม่ต่างจากการสูบบุหรี่เองเท่าใดนักโดยเฉพาะต่อระบบไหลเวียนโลหิตดังที่เคยมีรายงานไว้ว่า

\* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

\* Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

ผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่มาก่อนแต่อยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุหรี่ (environmental tobacco smoke) ก็มีอัตราเสี่ยงที่จะเป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจสูงกว่าปกติถึง 30% และอัตราเสี่ยงนี้ จะแปรตามปริมาณของควันบุหรี่ที่ได้รับ<sup>1-6</sup> ผลจากการวิเคราะห์ทางระบาดวิทยายังสามารถยืนยันเพิ่มเติมได้อีกว่า ผู้ที่อยู่ใกล้ซิดหรือแต่งงานกับคู่สมรสที่สูบบุหรี่ก็มีอัตราเสี่ยงต่อการตายด้วยโรคหัวใจสูงมาก และอัตราเสี่ยงนี้แปรผันตามปริมาณควันบุหรี่ที่ได้รับ (dose-response relationship) จากผู้ที่อยู่ใกล้ซิดหรือคู่สมรส และผลต่อหัวใจของควันบุหรี่จะลดลงทันทีอย่างรวดเร็วหากงดเว้นการสูดควันบุหรี่<sup>7-21</sup> บทความต่อไปนี้จะเขียนขอเสนอผลของการสูดควันบุหรี่ต่อระบบไหลเวียนโลหิตโดยมิได้สูบบุหรี่ด้วยตนเอง เพื่อเน้นย้ำความสำคัญของการจัดให้มีบริเวณปลอดควันบุหรี่และเป็นแนวทางในการระมัดระวังการสูดควันบุหรี่โดยมิได้เจตนา

### สารบ่งชี้ (marker) ของการสูดควันบุหรี่

ควันบุหรี่ประกอบด้วยสารมากกว่า 4,000 ชนิด ได้แก่ แอมโมเนีย เบนซีน นิโคติน คาร์บอนมอนนอกไซด์ สารก่อมะเร็งและสารระคายเคืองอีกหลายชนิด แต่สารที่ใช้เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการสูดควันบุหรี่จริงคือ cotinine ซึ่งเป็นสาร metabolite หลักของนิโคตินในร่างกาย ระดับของ cotinine ที่เพิ่มสูงขึ้นนี้ มักจะเกิดร่วมกับระดับของ thiocyanate ในกระแสเลือดที่เพิ่มสูงตามไปด้วย ในเด็กที่มีผู้ปกครองหนึ่งคนสูบบุหรี่จะมีระดับ cotinine ในกระแสเลือดสูงกว่า 2.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หากมีผู้ปกครองทั้งสองคนสูบบุหรี่ระดับ cotinine ในกระแสเลือดก็จะสูงกว่านี้<sup>22</sup>

### ปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือด

คาร์บอนมอนนอกไซด์ในควันบุหรี่สามารถแข่งขันกับออกซิเจนในการจับกับฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง เกิดเป็น carboxyhemoglobin โดยคาร์บอนมอนนอกไซด์จับกับฮีโมโกลบินได้ดีกว่าออกซิเจนถึง 250 เท่า ทำให้ปริมาณ carboxyhemoglobin เพิ่มขึ้นได้อย่างรวดเร็วแม้จะอยู่ในบรรยากาศที่มีคาร์บอนมอนนอกไซด์ต่ำๆ ก็ตาม ข้อควรระวังคือ คาร์บอน-

มอนนอกไซด์เพียงเล็กน้อยก็ส่งผลกระทบต่อปริมาณของออกซิเจนในกระแสเลือดได้โดยง่าย<sup>23-25</sup> กลไกภายใน (intrinsic adapted mechanism) อันหนึ่งที่ร่างกายใช้เพิ่มการแตกตัวของออกซิเจนออกจากฮีโมโกลบิน เมื่อมีออกซิเจนในกระแสเลือดต่ำก็คือการสร้าง 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) จากเม็ดเลือดแดงโดยผ่านเส้นทางการสลายกลูโคส (glycolytic pathway) 2,3-DPG จับกับฮีโมโกลบินได้ดีกว่าออกซิเจน จึงทำหน้าที่เพิ่มการแตกตัวของออกซิเจนออกจากฮีโมโกลบิน การปรับตัวในลักษณะนี้พบได้ในภาวะที่มีออกซิเจนต่ำเช่นผู้ป่วยโรคโลหิตจาง (anemia) โรคปอดและหัวใจ หรือการขึ้นไปอยู่ในที่สูง (highaltitude) ในกลุ่มเด็กๆ ที่มีผู้ปกครองสูบบุหรี่ก็มีปริมาณของ 2,3-DPG ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ และปริมาณ DPG ที่สูงขึ้นนี้จะแปรผันตามปริมาณควันบุหรี่ที่เด็กได้รับ โดยระดับ 2,3-DPG ที่เพิ่มสูงขึ้นจะเกิดร่วมกับปริมาณ thiocyanate และ cotinine ที่สูงขึ้นด้วย<sup>22-23, 26-28</sup> อย่างไรก็ตาม กลไกนี้จะช่วยเพิ่มปริมาณออกซิเจนได้เพียงระดับหนึ่งเท่านั้น หากออกซิเจนในกระแสเลือดมีปริมาณต่ำมาก 2,3-DPG ก็ไม่สามารถจัดหาออกซิเจนตามที่ร่างกายต้องการได้กลไกการปรับตัวอีกประการหนึ่งที่ร่างกายใช้ชดเชยการมีออกซิเจนต่ำเนื่องจากได้รับก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ คือ เพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงไว้จับกับออกซิเจน ทำให้มีเม็ดเลือดแดงปริมาณมากกว่าปกติ (polycythemia) ความหนืดของเลือดเพิ่มมากขึ้น และนำไปสู่การเสี่ยงต่อโรคของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ<sup>29</sup>

ควันบุหรี่ทำให้หัวใจได้รับออกซิเจนน้อยลงมากเนื่องจากสาเหตุ 2 ประการคือ ปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือดต่ำ และการกระตุ้นตัวรับชนิดแอลฟา ( $\alpha$ -receptor) ของระบบประสาท adrenergic เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจจึงเกิดภาวะหดรัด (vasoconstriction) ผลที่เกิดขึ้นก็คือมีเลือดไปเลี้ยงหัวใจต่ำกว่าปกติผนวกกับภาวะการมีออกซิเจนในเลือดต่ำ จะทำให้อาการยิ่งเลวร้ายมากขึ้น อาการดังกล่าวแก้ไขได้ด้วยยา nitroglycerine และยาในกลุ่ม calcium antagonist<sup>30-32</sup>

### ประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจนของหัวใจ

ปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือดที่ลดลงต่ำ นอกจากจะมีผลให้หัวใจได้รับออกซิเจนน้อยลงแล้ว ยังทำให้ประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจนของหัวใจ เพื่อสร้าง adenosine triphosphate (ATP) ลดลงอีกด้วย<sup>33</sup> เนื่องจากคาร์บอนมอนนอกไซด์สามารถจับกับ โปรตีนและ enzyme หลายชนิด เช่น myoglobin, cytochromes, cytochrome P-450, catalase และ peroxidase<sup>34</sup> ซึ่งมีผลลดการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) ใน mitochondria<sup>1,3</sup> ทั้งนี้ผลจากการศึกษาในกระต่ายพบว่าปฏิกิริยา oxidative phosphorylation ลดลง<sup>35-36</sup> ฤทธิ์ของ enzyme cytochrome oxidase ใน mitochondria ลดลง 25% เมื่อกระต่าย ได้รับควันทูบหรือเป็นเวลา 30 นาที ยังได้รับควันทูบหรืออยู่นานขึ้น ฤทธิ์ของ enzyme ก็ยิ่งลดลง หากได้รับ วันละ 30 นาที เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ฤทธิ์ของ enzyme ดังกล่าวจะลดลงถึงครึ่งหนึ่ง<sup>37</sup>

นอกจากคาร์บอนมอนนอกไซด์ในควันทูบหรือ จะมีผลลดประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจในการสร้าง ATP แล้ว นิโคตินในควันทูบหรือแม้ปริมาณน้อย นิดเพียงในบุหรี่ 1 มวนและสารอื่นๆ ในควันทูบหรือก็ สามารถทำอันตรายต่อหัวใจโดยผ่านทางกลไกของ สารในกลุ่มอนุมูลอิสระ (free radicle) ซึ่งจะมีผลรบกวนการทำงานของ mitochondria ทำให้ประสิทธิภาพของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจในการเปลี่ยนออกซิเจน เป็น ATP ลดลง<sup>38-42</sup> ผู้สูบบุหรี่มักจะไวต่อสารอนุมูล อิสระที่เกิดจากบุหรี่น้อยกว่าบุคคลทั่วไป เนื่องจาก ร่างกายปรับเพิ่มการทำงานของ antioxidant enzyme<sup>43</sup> นอกจาก antioxidant enzyme แล้ว ควันทูบหรือยังกระตุ้น neutrophils ในเลือดซึ่งทำหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อ และการทำลายเนื้อเยื่อ นับเป็นกลไกในการเพิ่มระบบการทำลายสารอนุมูลอิสระในผู้ที่สูบบุหรี่และได้ รับควันทูบหรืออยู่เป็นเวลานานๆ<sup>44</sup>

### การทำงานของเกร็ดเลือด

การสูดควันทูบหรือสามารถกระตุ้นการทำงานของ เกร็ดเลือดทำให้เกิดการสร้างลิ่มเลือด (thrombus) ได้มากกว่าปกติโดยเฉพาะในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือด

(myocardial infarction) เพราะการมีเกร็ดเลือด จำนวนมากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีอันตรายสูงมากใน ภาวะหัวใจขาดเลือด<sup>45</sup>

สำหรับผลต่อเกร็ดเลือดนี้มีข้อน่าสนใจอยู่ ประเด็นหนึ่งคือ หากทำการทดลองให้สูบบุหรี่คนละ 2 มวนในผู้ที่สูบบุหรี่อยู่เป็นประจำเปรียบเทียบกับผู้ที่ ไม่เคยสูบบุหรี่เลย ผลปรากฏว่าเกร็ดเลือดในผู้ที่สูบ บุหรี่อยู่เป็นประจำไม่เปลี่ยนแปลงแต่อย่างใด ในขณะที่ เกร็ดเลือดของผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถูกกระตุ้นจนมีระดับ เดียวกับผู้สูบบุหรี่อยู่ประจำ เนื่องจากเกร็ดเลือดของ ผู้ที่สูบบุหรี่อยู่เป็นประจำถูกกระตุ้นจนถึงที่สุด เพราะ ได้รับสารพิษ (toxin) อยู่เป็นนิจ ดังนั้นการเพิ่มบุหรี่ อีกเพียง 2 มวน จึงไม่มีผลต่อผู้สูบบุหรี่ที่เกร็ดเลือด ถูกกระตุ้นอยู่ก่อนแล้ว แต่จะมีผลต่อผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ เพราะเกร็ดเลือดมิได้ถูกกระตุ้นมาก่อน ทั้งนี้หาก เปลี่ยนจากการสูบบุหรี่ 2 มวน เป็นการนั่งในห้องที่มี ควันทูบหรือก็จะให้ผลการทดลองในบุคคลทั้งสองกลุ่มนี้ ในลักษณะเดียวกัน<sup>46</sup> ผลจากการทดลองในหนูและ กระต่ายก็ให้ผลเช่นเดียวกับในคนกล่าวคือ ควันทูบหรือ กระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดมีการรวมตัวของ เกร็ดเลือด (platelet aggregation) มากขึ้น bleeding time สั้นลง และผลการกระตุ้นเกร็ดเลือดไม่เพิ่มขึ้น แม้จะเพิ่มปริมาณของควันทูบหรือก็ตาม<sup>47-49</sup>

กลไกที่ควันทูบหรือสามารถเร่งการทำงานของ เกร็ดเลือดเกี่ยวข้องกับการลดประสิทธิภาพการทำงาน ของ enzyme platelet-activating factor acetylhydrolase ในพลาสมาปกติ enzyme ดังกล่าว ทำหน้าที่สะเทิน (neutralize) platelet-activating factor พิษในควันทูบหรือจึงทำให้ platelet-activating factor เพิ่มมากขึ้นไปมีผลกระตุ้นการทำงานของเกร็ด เลือด รวมทั้งเพิ่ม platelet factor IV, beta-throm- boglobulin และ fibrinogen ผลต่างๆ เหล่านี้ล้วน ทำให้การทำงานของเกร็ดเลือดเพิ่มมากขึ้นทั้งสิ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกว่า พบสารที่หลั่งออกมา จากเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นคือ thromboxane A<sub>2</sub> และสาร metabolite คือ 11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub> สูง กว่าปกติในปัสสาวะของผู้สูบบุหรี่หรือได้รับควันทูบหรือ จึงเป็นการยืนยันได้อีกทางหนึ่งว่ามีการกระตุ้นการ ทำงานของเกร็ดเลือด เกิดขึ้นจริง เชื่อว่านิโคตินใน

ควันบุรีซึ่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและสมองได้เร็วมากมีส่วนในการกระตุ้นเกร็ดเลือดโดยผ่านทางระบบประสาท adrenergic มีการหลั่งสารในกลุ่ม catecholamine ออกสู่กระแสเลือดกลไกนี้สามารถยับยั้งได้ด้วย phentolamine และเมื่อผู้ป่วยสามารถหลีกเลี่ยงจากควันบุรีได้ ปริมาณ thrombogenic factor ต่างๆ ก็ลดลงสู่ระดับปกติ<sup>49-54</sup>

### การเกิด atherosclerosis

ผลต่อปริมาณออกซิเจนประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจน และปริมาณเกร็ดเลือด เป็นผลเสียระยะสั้น (short-term effects) ที่เกิดขึ้นในทันที ผลเสียระยะยาว (long-term effects) ต่อร่างกายก็เป็นอันตรายที่ร้ายแรงไม่แพ้กัน กล่าวคือการเกิด atherosclerosis เริ่มต้นจากการที่เซลล์บุผิวของเส้นเลือดแดงถูกทำลาย หรือมีบาดแผลด้วยปัจจัยเชิงกลหรือเชิงเคมีก็ตามกล้ามเนื้อเรียบในบริเวณนั้นจะมีการแบ่งตัวเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว มี macrophage มาเกาะตัวรวมกันอยู่เกร็ดจะจับติดกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่ใต้เซลล์บุผิว (subendothelial connective tissue) ในบริเวณนั้นด้วยไขมันจะมาเกาะและจับตัวรวมกันอย่างหลวมๆ (foam mass) มีการหลั่งสาร chemoattractants และ mitogen เช่น platelet-derived growth factor ซึ่งกระตุ้นการเจริญของกล้ามเนื้อเรียบในบริเวณที่เกิดบาดแผลและบริเวณใกล้เคียงจนเกิดเป็น atherosclerotic plaque ในที่สุด จำนวน plaque จะแปรผันตามความเข้มข้นของ thiocyanate และ cotinine ในกระแสเลือด หรือ กล่าวได้ว่าจำนวน plaque แปรตามปริมาณควันบุรีที่ได้รับ โดยทั่วไป atherosclerotic plaque ที่พบในร่างกายมักประกอบด้วยเซลล์ประเภทเดียวคือ มีลักษณะ monoclonal หรืออาจมีเซลล์อื่นรวมด้วย แต่อย่างไรก็ตามมักจะมีเซลล์ชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นส่วนประกอบหลักอยู่เป็นจำนวนมาก เซลล์ที่พบเป็นส่วนประกอบหลักของ atherosclerotic plaque อยู่บ่อยๆ มี 4 ชนิดคือ เซลล์บุผิวเส้นเลือด เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ เกร็ดเลือด และ macrophage atherosclerosis สามารถเกิดขึ้นได้แม้จะอยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุรีเพียงระยะสั้นๆ ก็ตาม<sup>55-59</sup>

ปริมาณเกร็ดเลือดจำนวนมากในผู้ที่สูบบุหรี่

หรือได้รับควันบุรีเข้าไปจะเร่งให้มีการเกาะตัวของเกร็ดเลือดในบริเวณที่มีบาดแผลของเซลล์บุผิวเส้นเลือดได้มากกว่าปกติ การเพิ่มปริมาณเกร็ดเลือดจึงเป็นปัจจัยเร่งในการเกิด atherosclerotic plaque ในคนปกติ ผิวของเซลล์บุผิวเส้นเลือดมีลักษณะ nonthrombogenic และสามารถหลั่งสารที่มีคุณสมบัติ antithrombogenic เช่น prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ออกสู่กระแสเลือดได้ จึงไม่ใคร่เกิด atherosclerotic plaque ดังเช่นผู้ที่ได้รับควันบุรีอยู่เป็นประจำ<sup>58-62</sup>

ปัจจัยที่มีผลเร่งขบวนการเกิด atherosclerosis อีกประการหนึ่งคือ ปริมาณเซลล์บุผิวที่ถูกทำลายของเส้นเลือด (anuclear endothelial cellular carcasses) ที่เพิ่มขึ้นในผู้ที่สูดควันบุรีจากบรรยากาศ ซึ่งเป็นขั้นตอนเริ่มต้นของการเกิด atherosclerosis เซลล์ลักษณะนี้ไม่พบในคนปกติ จึงใช้เป็นสิ่งบ่งบอกให้ทราบว่ามีการทำลายเนื้อเยื่อเซลล์บุผิวเกิดขึ้นแล้ว ผลการทดลองในกลุ่มบุคคลที่ไม่สูบบุหรี่จะพบว่า ปริมาณเซลล์บุผิวเส้นเลือดถูกทำลายเพิ่มขึ้นในระดับใกล้เคียงกันไม่ว่าจะทดลองสูบบุหรี่เองหรือเข้าไปอยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุรี<sup>63-67</sup> สารประกอบประเภท polycyclic aromatic hydrocarbons คือ 7, 12-dimethylben (a,h) anthracene และ benzo (a) pyrene ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งและพบในควันบุรีสามารถทำลายเซลล์บุผิวของเส้นเลือดแดงได้ จึงเร่งให้เกิด atherosclerosis ในเส้นเลือดหลายแห่งโดยเฉพาะเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) และ aorta<sup>68-70</sup> การทำลายเซลล์บุผิวของเส้นเลือดและการกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดจึงเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด atherosclerosis<sup>71</sup>

cholesterol ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงอีกประการหนึ่งของการเกิด atherosclerosis สารในกลุ่ม polycyclic aromatic hydrocarbon มีแนวโน้มจะจับกับ cholesterol ใน low - density lipoprotein (LDL) และ high-density lipoprotein (HDL) เกิดสารประกอบที่ถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์บุผิวเส้นเลือดเลี้ยงหัวใจทำให้เซลล์เจริญผิดปกติ (hyperplasia) เกิดเป็น atherosclerosis ตามมาในที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการวิจัยที่กล่าวว่า การมี cholesterol ในกระแสเลือดสูง (hypercholesterolemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerotic plaque

โดยเร่งการจับตัวของ macrophage และไขมันบนผนังเส้นเลือดได้ ในเด็กที่มีผู้ปกครองสูบบุหรี่จะมีระดับ cholesterol สูงกว่าปกติประมาณ 8.9% และ HDL ต่ำกว่าปกติประมาณ 6.8<sup>22</sup> การเกิด atherosclerosis อันเนื่องมาจากสาเหตุนี้ไม่ผ่านทางกลไกในการเพิ่มปริมาณสารประเภท catecholamine ในกระแสเลือด เนื่องจากสารในกลุ่ม  $\beta_1$  - blocker คือ metoprolol ทำให้มีการสะสมไขมันบนผนังเส้นเลือดน้อยลงไม่ว่าสัตว์ทดลอง (กระต่าย) จะอยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุหรี่หรือไม่ก็ตาม<sup>48</sup>

### homodynamics

การสูดควันบุหรี่ทั้งโดยตรงและทางอ้อมล้วนแต่มีผลต่อการไหลเวียนเลือด parameter ต่างๆ เช่น ปริมาณ hematocrit ความหนืดของเลือด อัตราการเต้นของหัวใจ cardiac output ความดันเลือดทั้ง systolic และ diastolic เพิ่มขึ้นทั้งสิ้น<sup>30,72</sup> ประกอบกับการที่เส้นเลือด coronary ตีบแคบอันเนื่องมาจากการเร่งการเกิด atherosclerosis<sup>1,49</sup> และภาวะหดตัวของเส้นเลือด coronary<sup>31-32,72-73</sup> ทำให้การไหลเวียนเลือดไปยังหัวใจลดลง รวมทั้งสาเหตุจากก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ที่ทำให้มีออกซิเจนไปเลี้ยงหัวใจน้อยลง ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะตีบแคบของเส้นเลือด coronary เมื่อได้รับควันบุหรี่ แม้จะไม่เคยพบว่ามี angiographic coronary stenosis มาก่อนก็ตาม และเมื่อผู้ป่วยมีได้รับควันบุหรี่อีก parameter ดังกล่าวข้างต้นก็กลับคืนสู่ภาวะปกติ<sup>74-75</sup>

บุคคลปกติที่สูดควันบุหรี่เข้าไปก็มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักและปริมาณ carboxy-hemoglobin สูงกว่าปกติ ร่างกายจะได้รับออกซิเจนต่ำกว่าปกติและช่วงเวลาที่ออกกำลังกายก่อนถึงจุดเหนื่อยล้า (time to exhaustion) ก็สั้นลง<sup>24,25</sup> โดยเฉพาะในกรณีของผู้ป่วยที่มีโรคเส้นเลือดไปเลี้ยงหัวใจตีบ (coronary heart disease) จะไม่สามารถออกกำลังกายได้มากนัก<sup>24,77-78</sup> และมีแนวโน้มจะเกิดภาวะ arrhythmia ได้ง่ายขณะออกกำลังกายในบรรยากาศที่มีควันบุหรี่<sup>79</sup> เนื่องจากควันบุหรี่มีผลเพิ่มปริมาณ lactate และ pyruvate ในเส้นเลือดดำซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มเมตาบอลิซึมแบบ anaerobic<sup>76</sup> ดังนั้น

ควันบุหรี่จึงมีผลลดความสามารถในการออกกำลังกายทั้งในผู้ป่วยโรคหัวใจและบุคคลปกติ<sup>34</sup> กลไกการเปลี่ยนแปลงภาวะ hemodynamics และการสร้างของเสีย เช่น lactate และ pyruvate ผ่านทางระบบประสาท adrenergic โดยพบการสร้างสารในกลุ่ม catecholamines ของระบบไหลเวียนมากขึ้น<sup>47</sup>

ผลกระทบอีกประการหนึ่งของควันบุหรี่คือทำให้ผนังเส้นเลือดแดงหลายแห่งทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่หนาตัวและแข็งตัวมากขึ้นโดยเฉพาะ coronary artery เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติที่ไม่เคยสูบบุหรี่หรือ สูดดมควันบุหรี่มาก่อนจะพบว่า ผู้ที่เคยสูดดมควันบุหรี่จะมีผนังของเส้นเลือด carotid artery หนากว่า โดยความหนาของผนังเส้นเลือดจะแปรตามปริมาณของควันบุหรี่ที่ได้รับ<sup>80-81</sup>

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดไปเลี้ยงหัวใจอุดตันอยู่ก่อนแล้ว การสูบบุหรี่แม้เพียงมวนเดียวก็มีผลเพิ่มความต้านทานของเส้นเลือดเป็นอย่างมาก<sup>82</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเวลาที่ร่างกายต้องการออกซิเจนและเลือดเป็นจำนวนมากๆ จะทำให้ความสามารถในการสูดดมโลหิตของเส้นเลือดไปเลี้ยงหัวใจต่ำลงอย่างมาก<sup>40-83</sup> ความยืดหยุ่นของเส้นเลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลงอันเป็นสาเหตุให้เกิดรอยปริแยกจาก atherosclerotic plaque ซึ่งทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดในเวลาต่อมาได้<sup>84</sup>

### การหลั่ง prostacyclin

prostacyclin สังเคราะห์จากเซลล์บุผิวของเส้นเลือดแล้วหลั่งออกมาสู่ระบบไหลเวียน มีคุณสมบัติขยายเส้นเลือดได้เป็นอย่างดี (strong vasodilator) และยับยั้งการเกาะตัวของเกร็ดเลือด<sup>85</sup> ในสัตว์ทดลองที่ได้รับนิโคตินหรือควันบุหรี่จะพบว่ามีการบวมและตุ่มพอง (bleb) ของเซลล์บุผิวเส้นเลือดแดงทั่วไป รวมทั้งเส้นเลือดแดงบริเวณรก (umbilical arteries) ของมารดาที่สูบบุหรี่ขณะตั้งครรภ์<sup>86-87</sup> และการสังเคราะห์  $PGI_2$  ในเส้นเลือดเหล่านี้ลดลงอย่างชัดเจน<sup>88</sup> สันนิษฐานว่าพยาธิสภาพที่ทำให้เกิด lipid peroxidation ในเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์บุผิวเส้นเลือดก่อให้เกิด lipid peroxides ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ prostacyclin synthetase ทำให้การสังเคราะห์

PGI<sub>2</sub> ลดลง<sup>89</sup> นอกจากปริมาณของ PGI<sub>2</sub> ในเซลล์ผิว เส้นเลือดจะลดลงแล้ว<sup>90</sup> ความไวของเซลล์ผิวเส้นเลือดต่อ PGI<sub>2</sub> ในผู้ที่สูดควันบุหรี่ก็ลดลงเช่นกัน<sup>46</sup>

### การทำลายเนื้อเยื่อในภาวะหัวใจขาดเลือด

ผลจากการทดลองในสุนัขพบว่า ควันบุหรี่ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อมากกว่าปกติภายหลังจากที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด โดยทำการทดลองให้สุนัขได้รับควันบุหรี่วันละ 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 วัน แล้วทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดไปเลี้ยงหัวใจจนเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด พบว่าความกว้างของบริเวณหัวใจขาดเลือดของสุนัขที่ได้รับควันบุหรี่กว้างเป็นสองเท่า ของสุนัขกลุ่มควบคุมที่สูดอากาศบริสุทธิ์<sup>91</sup>

Zhu และคณะได้ทำการทดลองต่อไปเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการอยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุหรี่และขนาดความกว้างของบริเวณที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด โดยให้หนูทดลองได้รับควันบุหรี่วันละ 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน, 3 สัปดาห์ และ 6 สัปดาห์ แล้วทำให้เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจด้านซ้ายอุดตันนาน 35 นาที ก็พบว่าขนาดของบริเวณที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเพิ่มขึ้นในหนูที่ได้รับควันบุหรี่จริงและเพิ่มขึ้นในลักษณะที่แปรผันตามปริมาณของควันบุหรี่ที่ได้รับ

### สรุป

ควันบุหรี่สามารถลดปริมาณออกซิเจนในกระแสเลือด ลดประสิทธิภาพในการใช้ออกซิเจนของหัวใจเพื่อสร้าง ATP เกร็ดเลือดทำงานมากขึ้น แรงการเกิดบาดแผลจนกลายเป็น atherosclerosis ลดการหลั่ง PGI<sub>2</sub> รวมทั้งเพิ่มการทำลายเนื้อเยื่อในภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) สาเหตุมิได้เกิดจากสารตัวใดตัวหนึ่งในควันบุหรี่สันนิษฐานว่ามาจากสารหลายชนิด เช่น คาร์บอนมอนนอกไซด์ นิโคติน polycyclic aromatic hydrocarbons และอื่นๆ อีกหลายชนิดในควันบุหรี่ เป็นผลให้บรรยากาศที่มีควันบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจในผู้ที่มิได้สูบบุหรี่ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าบรรยากาศที่สามารถลดอัตราเสี่ยงต่อโรคหัวใจจะ

ต้องปราศจากควันบุหรี่โดยสิ้นเชิง<sup>92</sup>

ในอเมริกามีการประมาณกันว่า ประชากรในวัยทำงานมากกว่า 50 ล้านคนที่มิได้สูบบุหรี่ต้องประสบกับปัญหาการอยู่ในบรรยากาศที่มีควันบุหรี่ เด็กๆ มากกว่าครึ่งประเทศอาศัยอยู่ในครอบครัวที่มีผู้สูบบุหรี่อย่างน้อย 1 คน นั่นคือมีผู้คนมากมายได้รับควันบุหรี่โดยมิได้สูบบุหรี่ด้วยตนเอง ผลจากการสำรวจในสหรัฐอเมริกาเช่นกันพบว่า ทุกๆ ปีจะมีประชากรที่เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจที่เกิดจากการได้รับควันบุหรี่ประมาณ 30,000-60,000 ราย นับได้ว่าเป็นจำนวนที่สูงมาก<sup>1,2,5,39</sup> สำหรับประเทศไทยในแต่ละปีรัฐบาลต้องสูญเสียบุคลากรและงบประมาณจำนวนไม่น้อยเพื่อบำบัดโรคภัยที่เกิดจากการสูบบุหรี่และควันบุหรี่ การรณรงค์ให้ประชาชนได้รับทราบโทษภัยของบุหรี่รวมทั้งการจัดสถานที่ปลอดควันบุหรี่ในหลายๆ แห่งนับเป็นการป้องกันซึ่งให้ประโยชน์มากกว่าการรักษาโรคที่เกิดจากควันบุหรี่ในภายหลัง ปัจจุบันนักอนุรักษ์สิ่งแวดล้อมทั้งหลายได้ให้ความสนใจต่อปัญหาสุขภาพอันเนื่องมาจากควันบุหรี่ โดยพยายามหามาตรการเพื่อปกป้องทุกคนทั้งเด็กและผู้ใหญ่จากพิษของควันบุหรี่ วิธีการที่ง่ายที่สุดก็คือการจัดบริเวณปลอดควันบุหรี่ขึ้นในหลายๆ สถานที่ เพื่อช่วยให้ทุกคนสามารถเลือกได้ว่าตนมีความประสงค์จะสูบบุหรี่หรือต้องการอยู่ในบริเวณที่ปราศจากควันบุหรี่

### หนังสืออ้างอิง

1. Glantz SA and Parmley WW. Passive smoking and heart disease : epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991; 83: 1-12.
2. Steenland K. Passive smoking and the risk of heart disease. *JAMA* 1992; 267: 94-9.
3. Taylor AE, Johnson DC and Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease : a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1-4.
4. Davis J, Shelton L, Watanabe I and Arnold J. Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 1989; 149: 386-389.
5. Wells AJ. An estimate of adult mortality in the United States from passive smoking. *Environ Int* 1988; 14: 249-65.



6. Kristenen T. Cardiovascular diseases and the work environment, critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15 : 245-64.
7. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui M and Wingard D. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 654-50.
8. Hole DJ, Gillis CR, Chopra C and Hawthorne VM. Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *BMJ* 1989; 299: 423-7.
9. Humble C, Croft J, Gerber A, Hames C and Tyroler H. Passive smoking and twenty year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives in Evans County, Georgia. *Am J Public Health* 1990; 80: 599-601.
10. Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ and Shore DL. Deaths from all causes in nonsmokers who lived with smokers. *Am J Public Health* 1989; 79: 163-7.
11. Helsing K, Sandler D and Chee E. Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 915-922.
12. Hirayama T. Passive smoking. *NZ Med J* 1990; 103: 54.
13. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ and Ochene JK. Effects of passive smoking in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 783-95.
14. Palmer J, Rosenberg L and Shapiro S. Passive smoking and myocardial infarction. *CVD Epidemiol Newslett* 1988; 43: 29.
15. Rennie D. Smoke and letters. *JAMA* 1994; 270: 1742-43.
16. Rennie D. Smoke and letters. *JAMA* 1994; 271: 1575.
17. Bero LA, Glantz SA and Rennie D. Publication bias and public health policy on environmental tobacco smoke. *JAMA* 1994; 272: 133-6.
18. He Y, Lam TH, Li LS, Li LS, Du RY, Jia GL, Huang JY and Zheng JS. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ* 1994; 308: 380-4.
19. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF and Lloyd DM. Passive smoking and the risk of heart attack or coronary death. *Med J Aust* 1991; 154: 793-7.
20. Lee P. Deaths from lung cancer and ischemic heart disease due to passive smoking in New Zealand. *NZ Med J* 1989; 102: 448.
21. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franzosi MG and Tognoni G. Passive smoking and the risk of acute myocardial infarction (letter). *Lancet* 1993; 341: 505-6.
22. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, Spierto FW, Lilienfeld DE, Nussbaum M and Jacobson MS. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; 88: 259-64.
23. Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, Bossano R, Hewitt JK, Bodurtha JN and Segrest JP. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children : the MCV Twin study. *Circulation* 1990; 81: 586-92.
24. Leone A, Mori L, Bertanelli F, Fabiano P and Filippelli M. Indoor passive smoking : its effect on cardiac performance. *Int J Cardiol* 1991; 33: 247-52.
25. Dwyer EMJ and Turino GM. Carmon monoxide and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1574-75.
26. Moskowitz WB, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE and Schieken RM. Univariate genetic analysis of oxygen transport regulation in children : the Medical College of Virginia Twin Study. *Pediatr Res* 1993; 33: 645-48.
27. Gidding SS, Morgan W, Perry C, Isabel-Jones J and Bricker JT. Active and passive tobacco exposure : a serious pediatric health problem : A statement from the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 2581-90.
28. Pomrehn P, Hollarbush J, Clarke W and Lauer R. Children's HDL-cholesterol : the effects of tobacco, smoking, smokeless, and parental smoking. *Circulation* 1990; 81: 726.
29. Glantz S and Parmley WW. Passive smoking and heart disease : Mechanism and risk. *JAMA* 1995; 273: 1047-53.
30. Nicod P, Rehr R, Winniford MD, Campbell WB, Firth BG and Hillis LD. Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 964-71.
31. Winniford MD, Wheelan KR and Kremers MS. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease : evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986; 74: 662-7.
32. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Appil P, Black WH and Hillis LD. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonist and nitroglycerine. *Am J Cardiol* 1987; 59: 203-7.
33. Gvozdzakova A, Kucharska J and Gvozdzak J. Effect of smoking on the oxidative processes of cardiomyocytes. *Cardiology* 1992; 1992: 81-4.
34. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 546-54.
35. Gvozdzakova A, Bada V, Sany L, Kucharska J, Kruty F, Bozek, Trstankys L and Gvozdzak J. Smoke cardiomyopathy : disturbance of oxidative process in myocardial mitochondria. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 229-32.
36. Gvozdzakova A, Kucharska J, Sany L, Bada V, Bozek and Gvozdzak J. Effect of smoking on the cytochrome and oxidase system of the myocardium. *Bratisl Lek Listy* 1985; 83: 10-5.
37. Gvozdzak J, Gvozdzakova A, Kucharska J and Bada V. The effect of smoking on myocardial metabolism. *Czech Med* 1987; 10: 47-53.
38. Church DF and Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1958; 64: 114-26.

39. Przyklenk K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of stunned myocardium in the canine model : possible role of free radicals. *Circulation* 1994; 89: 1272-81.
40. Benowitz NL. Nicotine and coronary heart disease, *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1: 315-21.
41. van Jaarsveld H, Kuyl JM and Alberts DW. Exposure of rats to low concentration of cigarette smoke increases myocardial sensitivity to ischemic reperfusion. *Basic Res Cardiol* 1992; 87: 393-9.
42. van Jaarsveld H, Kuyl JM and Alberts DW. Antioxidant vitamin supplementation of smoke-exposed rats partially protects against myocardial ischaemia reperfusion injury. *Free Radic Res Comm* 1992; 17: 263-269.
43. McCusker K and Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke-exposed hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 678-82.
44. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, Myer MS, van Rensburg AJ. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 570-4.
45. Martin JF, Bath PM and Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11.
46. Burghuber O, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P and Siberbauer K. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* 1986; 90: 34-8.
47. Zhu B-Q, Sun Y-P, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW and Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994; 89: 1282-90.
48. Sun Y-P, Zhu B-Q, Sievers RE, Glantz SA and Parmley WW. Metoprolol does not attenuate atherosclerosis in lipid-fed rabbits exposed to environmental tobacco smoke. *Circulation* 1994; 89: 2260-65.
49. Zhu B-Q, Sun Y-P, Sievers R, Isenberg R, Glantz SA and Parmley WW. Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 225-32.
50. Davis JW, Hartman CR, Levis HD Jr. et al. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function : lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 479-83.
51. Miyaura S, Eguchi H and Johnson JM. Effect of a cigarette smoke extract on the metabolism of the proinflammatory autacoid, platelet-activating factor. *Circ Res* 1992; 70: 341-7.
52. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M and Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function : comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1159-67.
53. Imaizumi T, Satoh K, Yoshida H, Kawamura Y, Hiramoto M and Takament S. Effect of cigarette smoking on the levels of platelet-activating factor like lipid(s) in plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 1991; 87: 47-55.
54. Saba SR and Mason RG. Some effects of nicotine on platelets. *Thromb Res* 1975; 7: 819-24.
55. Wu JM. Increased experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits exposed to passive smoke : taking issue with study design and methods of analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1751-52.
56. Zhu B-Q, Sun Y-P, Sievers RE, Isenberg WM, Glantz SA and Parmley WW. Increased experimental atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits exposed to passive smoke : taking issue with study design and methods of analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1752-1753. Reply to letter.
57. Penn A, Chen LC and Snyder CA. Inhalation of steady-state sidestream smoke from one cigarette promotes atherosclerotic plaque development. *Circulation* 1994; 90: 1363-67.
58. Penn A and Snyder CA. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of atherosclerotic plaques. *Circulation* 1993; 88: 1820-25.
59. Ross R. The pathology of atherosclerosis : an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
60. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC and Witztum JL. Beyond cholesterol : modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
61. Dembinski-Kiec A, Gryglewski T, Zmuda A and Gryglewski RJ. The generation of prostacyclin by arteries and by the coronary vascular bed is reduced in experimental atherosclerosis in rabbits. *Prostaglandins* 1977; 14: 1025-34.
62. Sinzinger H, Feigl W and Silberbauer K. Prostaglandin generation in atherosclerotic arteries. *Lancet* 1979; 2: 469.
63. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE and Watanabe IS. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529-33.
64. Davis J, Shelton L, Hartman C, Eigenberg D and Ruttinger H. Smoking-induced changes in endothelium and platelets are not affected by hydroxy-ethylrutosides. *Br J Exp Pathol* 1986; 67: 765-71.
65. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA and Hignite CE. Lack of effect of aspirin on cigarette smoke-induced increase in circulating endothelial cells. *Haemostasis* 1987; 7: 66-9.
66. Tagahashi H and Harker LA. Measurement of human endothelial cells in whole blood. *Thromb Res* 1983; 31: 1-12.
67. Prerovsky L and Hladovec J. Suppression of the desquamating effect of smoking on the human endothelium by hydroxyethylrutosides. *Blood Vessels* 1979; 16: 239-40.
68. Pittilo RM, Mackie IJ, Rowles PM, Machine SJ and Woolf N. Effects of cigarette smoking on the ultrastructure of rat thoracic aorta and its ability to produce prostacyclin. *Thromb Haemost* 1982; 48: 173-6.
69. Sinzinger H and Kefalides A. Passive smoking severely decreases platelet sensitivity to antiaggregatory prostaglandins. *Lancet* 1982; 2: 392-3.



70. Sinzinger H and Virgolini I. Are passive smokers at greater risk of thrombosis? *Wien Klin Wochenschr* 1989; 20: 694-698.
71. Ross R and Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377, 420-5.
72. Benowitz NL. Nicotine and coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1991; 1: 315-21.
73. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E Jr, Niggemann EH, Jansen DE and Hillis LD. Smoking induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease : evidence for adrenergically mediated alteration in coronary artery tone. *Circulation* 1986; 73: 662-7.
74. Ernst E and Matrai A. Abstention from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology. *Atherosclerosis* 1987; 64: 75-7.
75. Feher MD, Rampling MW, Brown J, Robinson R, Richmond W, Cholerton S, Brain BJ and Sever PS. Acute changes in atherogenic and thrombogenic factors with cessation of smoking. *J R Soc Med* 1990; 83: 146-8.
76. McMurray RG, Hicks LL and Thompson DL. The effects of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol.* 1985; 54: 196-200.
77. Khaifan ES and Klochkov VA. Effect of passive smoking on physical tolerance of ischemia heart disease patients. *Ter Arkh* 1987; 59: 112-5.
78. Aronow W. Effect of passive smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1978; 299: 21-4.
79. Leone A, Bertanelli F, Mori L, Fabiato P and Bertanelli G. Ventricular arrhythmias by passive smoke in patients with preexisting myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 256A.
80. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G and Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid artery wall thickness: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1277-82.
81. Howard G, Szklo M, Evans G, Tell G, Eckfeldt J and Heiss G. Passive smoking and carotid artery wall thickness: the ARIC study (abstr). *Circulation* 1992; 85: 862.
82. Quilen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RLJ, Lopez AG and Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction to epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 642-7.
83. Fenton RA, Dobson JGJ. Nicotine increases heart adenosine release, oxygen consumption and contractility. *Am J Physiol (Heart)* 1985; 249: H463-H469.
84. Kool MJF, Hoeks APG, Boudier HAJ, Reneman RS and Van Bortel LMAB. Acute and chronic effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-6.
85. Johnson RA, Morton DR, Kinner JH, Gorman RR, McGuire JC, Sun FF, Whittaker N, Bunting S, Salmon J, Moncada S and Vane JR. The chemical structure of prostaglandin X (prostacyclin). *Prostaglandins* 1976; 12: 915-28.
86. Asmussen I and Kjeldsen K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from new born children of smoking and non-smoking mothers. *Cir Res* 1975; 36: 579-89.
87. Asmussen I. Fetal cardiovascular system as influenced by maternal smoking. *Clin Cardiol* 1979; 2: 246-56.
88. Dadak CH, Leithner CH, Sinzinger H and Silberbauer K. Diminished prostacyclin formation in umbilical arteries of babies born to women who smoke. *Lancet* 1981; 1: 94.
89. Elder A, Falcone DJ, Hajjar DP, Minick CR and Weksler BB. Recovery of prostacyclin production by de-endothelialized rabbit aorta. Critical role of neointimal smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1981; 67: 735-41.
90. Wennmalm A. Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 559-63.
91. Prentice RC, Carroll R, Scanlon PJ and Thomals JXJ. Recent exposure to cigarette smoke increases myocardial infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 124A.
92. US Occupational safety and health administration. Indoor air quality (proposed rule). *Federal Register* 1994; 59: 1568-6039.