

Обзорная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И АНТИАГРЕГАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ КЛОПИДОГРЕЛА**К. Ю. Лукьянец  , М. Л. Лындина **

Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Лукьянец Ксения Юрьевна – cftspbu@mail.ru

Клопидогрел является наиболее часто используемым антиагрегантным препаратом из группы ингибиторов P2Y₁₂, которые активно применяются для вторичной профилактики атеротромботических сердечно-сосудистых событий ишемического генеза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и стентирование коронарных артерий. С учётом сложности метаболизма препарата и большого количества потенциальных лекарственных взаимодействий остро стоит проблема индивидуальной вариабельности антиагрегантного действия клопидогрела. Кроме того, одним из клинически значимых вопросов является так называемый «парадокс курильщика». Суть данного феномена заключается в том, что у ряда пациентов курение повышает эффективность антиагрегантного действия клопидогрела. В настоящем обзоре проанализированы данные зарубежных исследований последних лет об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики клопидогрела у курящих, потенциальных причинах возникновения «парадокса курильщика» и о его возможном клиническом значении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Затрагивается вопрос сравнительной эффективности различных представителей класса ингибиторов P2Y₁₂, в том числе с точки зрения влияния курения. Обсуждаются фармакогенетические аспекты и проблемы персонализации антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: клопидогрел, тромбоциты, антиагреганты, курение, парадокс курильщика.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лукьянец К.Ю., Лындина М.Л. *Взаимосвязь между курением и антиагрегантным действием клопидогрела* // *Juvenis scientia*. 2020. Том 6. № 5. С. 14-24.

Review article

ASSOCIATION BETWEEN SMOKING AND THE ANTIPLATELET EFFECT OF CLOPIDOGREL**K. Yu. Lukianets**  , **M. L. Lyndina** 

Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Lukianets Kseniia – cftspbu@mail.ru

Clopidogrel is the most widely used P2Y₁₂ inhibitor, which is administered for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with cardiovascular disease after myocardial infarction and coronary stenting. Given the complexity of the clopidogrel metabolism and variety of potential drug-drug interactions, the issue of individual variability of its antiplatelet effects is of paramount concern. Another issue of clinical relevance is related to so-called “smoker’s paradox”. This phenomenon implies that in some patients smoking is associated with increased antiplatelet potency of clopidogrel. In this review, we analyze recent international data on the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel, plausible mechanisms of the “smoker’s paradox” and its clinical significance in patients with coronary artery disease. Comparative efficacy of available P2Y₁₂ inhibitors and possible implications of smoking are considered. Pharmacogenetic aspects and the issues of personalized antiplatelet therapy are discussed.

Keywords: clopidogrel, platelets, antiplatelet therapy, smoking, smoker’s paradox.**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interests.**For citation:** Lukianets KYu, Lyndina ML. *Association between smoking and the antiplatelet effect of clopidogrel*. *Juvenis scientia*. 2020;6(5):14-24.

Введение. Клопидогрел – антиагрегант, являющийся представителем второго поколения тиенопиридинов, который применяется для вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых событий ишемического генеза [1].

Преимущество клопидогрела в качестве препарата, дополняющего аспирин в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при остром коронарном синдроме (ОКС), было установлено в крупных плацебо-контролируемых исследованиях CLARITY [2], CURE [3] и COMMIT [4]. В исследованиях PCI-CURE [5], CURE [6] и CREDO [7] было показано, что использование аспирина в сочетании с клопидогрелом ассоциировано с улучшением результатов лечения после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в долгосрочном периоде, что положило начало активного клинического применения ДАТТ [8].

На сегодняшний день клопидогрел остаётся самым распространённым препаратом данной группы и часто применяется в составе ДАТТ вместе с аспирином при фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенёсших ЧКВ. Так, Европейское общество кардиологов рекомендует использовать клопидогрел в составе ДАТТ вместе с аспирином в течение 6 месяцев после планового ЧКВ при стабильной ИБС, независимо от типа стента (голометаллический, стент с лекарственным покрытием, биорезорбируемый), с возможным сокращением терапии до 1-3 месяцев при высоком риске жизнеугрожающих кровотечений [9, 10].

ДАТТ, включающая ацетилсалициловую кислоту и ингибитор P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор), рекомендована для лечения пациентов с ОКС с подъёмом и без подъёма сегмента ST на срок до 12 месяцев для снижения риска тромбоза стента и повторных атеротромботических событий; клопидогрел в составе ДАТТ является препаратом выбора у пациентов, перенёсших тромбозис без ЧКВ (на 1 месяц) и перенёсших

тромбозис с последующим ЧКВ (на срок до 12 месяцев) [10-12].

Курение на сегодняшний день является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В табачном дыме содержится более 9000 веществ, разнообразных по химическому строению, из которых 93 считаются вредными для человека [13]. Многие из них обладают токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы: фенол, акролеин, полициклические ароматические углеводороды, монооксид углерода и др. [13, 14]. Курение ассоциировано с повышением концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 бета и интерлейкин-8 [14, 15]. Токсичные компоненты и свободные радикалы, содержащиеся в табачном дыме, вызывают повреждение эндотелия сосудов, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Помимо этого, компоненты табачного дыма стимулируют активацию тромбоцитов и нейтрофилов, следствием чего является образование активных форм кислорода и усиление адгезии моноцитов к клеткам эндотелия за счёт повышения экспрессии молекул клеточной адгезии. Всё это в совокупности способствует развитию атеросклероза [13-16].

Особенности фармакокинетики клопидогрела. Клопидогрел является пролекарством, для образования его активного метаболита необходимо участие ферментов системы цитохрома P450 [17]. Окисление клопидогрела осуществляется в два этапа: на первом этапе тиофеновое кольцо клопидогрела окисляется с образованием 2-оксо-клопидогрела. Он подвергается дальнейшему окислению с разрывом тиофенового кольца и образованием изомера clopi-H4 (clop-AM) с очень коротким периодом полувыведения. Тиоловая группа clopi-H4 непосредственно участвует в необратимом блокировании рецептора P2Y₁₂ на всю продолжительность жизни тромбоцита, предотвращая его активацию и последующую агрегацию [17-19].

По данным исследования кинетики ферментов *in vitro*, основными изоформами цитохрома P450, необходимыми для образования 2-оксо-клопидогрела, являются CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19, тогда как для образования clop-AM необходимы CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 [20]. В связи с этим предполагается значительное количество межлекарственных взаимодействий между клопидогрелом и препаратами, метаболизирующимися с участием системы цитохрома P450, самые известные из которых – ингибиторы протонной помпы, в частности, омепразол и эзомепразол [19, 21, 22].

Влияние курения на эффективность терапии клопидогрелом. Сигаретный дым содержит никотин и полициклические ароматические углеводороды, которые являются потенциальными индукторами активности CYP1A2, что может объяснять усиление антиагрегантного действия и уменьшение побочных эффектов клопидогрела у курящих пациентов [23-25]. Большое количество исследований генетически обусловленной активности CYP1A2 привели к идентификации многочисленных полиморфизмов, обеспечивающих индивидуальную вариабельность экспрессии данного фермента [26]. Помимо аллели дикого типа CYP1A2*1A, существует 29 вариантов аллелей и множество субвариантов. Наиболее изученными являются CYP1A2*1C, *1D и *1F, причем их частота сильно варьирует в различных популяциях. По сравнению с аллелью дикого типа для носителей аллели CYP1A2*1C характерна сниженная ферментативная активность, CYP1A2*1D – нормальная, CYP1A2*1F (-163C>A) – повышенная [27].

В исследовании C. Sachse et al. метаболическая активность у курящих пациентов, гомозиготных по аллели CYP1A2*1F (-163C>A), повышалась примерно в полтора раза, у некурящих носителей разных генотипов CYP1A2 значительных различий метаболической активности не наблюдалось [28]. K. W. Park et al. в своём исследовании показали, что ге-

нотип-зависимая активность оказывает влияние на реактивность тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела у пациентов, перенёвших ЧКВ. В частности, повышенный ответ на терапию клопидогрелом у курящих наблюдался только у носителей аллели А генотипа CYP1A2 (-163C>A) [29]. К тому же распространённость аллели А варьирует в достаточно широких пределах: от 49-60% у африканцев до 67-72% у жителей стран Европы [29-30]. Также в некоторых исследованиях отмечены различия активности изоформы CYP1A2 (-163C>A) среди представителей разных этнических групп [30-32].

Одна из возможных причин «парадокса курильщика» может быть связана с тем, что курящие имеют исходно более высокий уровень реактивности тромбоцитов из-за повышенной экспрессии рецепторов P2Y₁₂, и в целом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий, в связи с чем получают большую пользу от антиагрегантной терапии ингибиторами P2Y₁₂ [23, 33].

Предполагаемый механизм высокой чувствительности курящих к тромболитической терапии заключается в том, что курение не влияет на уязвимость атеросклеротических бляшек в такой степени, в которой увеличивает гиперкоагуляцию. Курение связано с прокоагулянтным состоянием, среди компонентов которого выделяют эндотелиальную дисфункцию, усиление активации и агрегации тромбоцитов, повышение уровня циркулирующего фибриногена и увеличение образования тромбина [34, 35]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что патогенез инфаркта миокарда с подъёмом ST у курильщиков может быть в большей степени тромбогенным и в меньшей степени атерогенным, что определяет некоторые преимущества тромболитической терапии [2, 34, 35].

Хотя в исследованиях CREDO и CHARISMA была показана высокая частота сердечно-сосудистых событий у курящих пациентов, принимавших в качестве антиагрегантной терапии только аспирин, данные исследований

CARPIE, CURE и CLARITY это не подтвердили. К тому же у курящих пациентов сердечно-сосудистые события атеротромботического генеза не всегда возникали чаще, чем у некурящих, и это свидетельствует в пользу того, что протромботическое состояние, свойственное для курящих лиц, не может полностью объяснить «парадокс курильщика» [36].

По данным исследования А. М. Yousef et al. на 76 здоровых добровольцах, 27 из которых являлись курильщиками, профили фармакокинетики клопидогрела у курящих и некурящих значительно различались. Так, у курящих наблюдалось снижение концентрации неактивного карбоксил-метаболита клопидогрела в плазме и уменьшение периода полувыведения его неактивного карбонового метаболита по сравнению с некурящими [37].

В исследовании К. Р. Bliden et al., включившем 259 пациентов со стабильной ИБС, перенёвших ЧКВ, после приёма нагрузочной дозы клопидогрела (600 мг) у пациентов, выкуривающих $\frac{1}{2}$ пачки и более в день, показатели АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов были ниже, чем у некурящих пациентов [38].

Анализ данных исследования CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 28) показал снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или срочной реваскуляризации в 30-дневный период у пациентов, принимавших клопидогрел и выкуривавших 10 и более сигарет в день по сравнению с теми, кто курил меньше или не курил вовсе [39].

В исследовании В. Ramotowski et al. прекращение курения, зафиксированное у пациентов европеоидной расы с помощью определения уровня котинина в моче системой Accutest NicAlert, было ассоциировано с повышением реактивности тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом [40]. В этом и других исследованиях функция тромбоцитов оценивалась с помощью основанной на принципе оптической трансмиссии тест-системы VerifyNow

P2Y₁₂, в которой в качестве активаторов агрегации используются аденозиндифосфат (АДФ) и простагландин Е₁. АДФ-индуцируемая агрегация оценивается в единицах реактивности P2Y₁₂ (P2Y₁₂ reaction units, PRU), и, с учетом данных многочисленных исследований, высокой остаточной реактивностью тромбоцитов считают значения PRU > 208 [41].

Также наблюдалась взаимосвязь между эффектом отказа от курения и носительством аллелей, приводящих к потере функции: носители мутаций, ассоциированных с потерей функции (CYP2C19*2), бросившие курить, имели более высокий уровень реактивности тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела, в то время как носители аллели дикого типа, продолжавшие курить, являлись подгруппой с наиболее низкой остаточной активностью тромбоцитов [40].

К. W. Park et al. оценили функцию тромбоцитов у 810 пациентов из Кореи, получавших клопидогрел. 628 пациентов никогда не курили, а 182 курили на момент включения в исследование, из них 77 человек бросили курить, а 105 продолжили. По результатам исследования у курящих уровень реактивности тромбоцитов на фоне приёма клопидогрела оказался значительно ниже по сравнению с теми, кто никогда не курил, а отказ от курения приводил к повышению реактивности тромбоцитов на фоне лечения [42].

При анализе данных исследования CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) частота достижения первичных точек, таких как ишемический инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин, не различалась между группами некурящих пациентов, принимавших аспирин и клопидогрел. Однако у курящих пациентов на фоне приёма клопидогрела наблюдалось снижение абсолютного риска на 2,5% и снижение относительного риска на 24% по сравнению с курящими пациентами, получавшими аспирин [43].

Анализ большой когорты, включающей около 100 тысяч пациентов с инфарктом мио-

карда с подъёмом ST, перенёсших первичное ЧКВ, показал, что у курящих пациентов наблюдались более низкие показатели госпитальной летальности, более короткие сроки госпитализации и более низкая частота кровотечений после ЧКВ, чем у некурящих [35].

По данным исследования PARADOX, в котором оценивалось влияние курения на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогрела и прасугрела, текущее курение на момент исследования было ассоциировано с низкой реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом, которая имела зависимость от числа выкуренных сигарет за сутки. У некурящих пациентов антиагрегантный ответ на клопидогрел был менее выражен по сравнению с пациентами, выкуривающими по ½ пачки в день и более [44].

Результаты исследования PARADOX поддерживают гипотезу о том, что курение повышает концентрацию активного метаболита клопидогрела и фармакодинамический ответ. Так, повышение концентрации clopi-H4 на 18,4% ассоциировано со статистически значимым снижением PRU, индекса реактивности тромбоцитов (PRI) и расчётного ингибирования агрегации тромбоцитов (C-IPA). При этом приём прасугрела ассоциирован с более выраженным антитромбоцитарным эффектом по сравнению с клопидогрелом, вне зависимости от статуса курения [44].

Метаанализ, проведённый J. J. Gagne et al., показал, что применение клопидогрела ассоциировано со снижением частоты комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт, на 25% у курящих и лишь на 8% у некурящих пациентов [45]. При этом из 9 исследований, включённых в метаанализ, только в двух сравнивали прасугрел с клопидогрелом и только в одном – тикагрелор с клопидогрелом. В этих трёх исследованиях преимущества представителей третьего поколения тиенопиридинов (тикагрелора и прасугрела) над клопидогрелом были более выражены у курящих пациентов [45].

Данные метаанализа Z. Liu et al., включившего 163011 пациентов, как перенёсших ЧКВ, так и тех, кому оно не проводилось, продемонстрировали, что курящие пациенты имеют более низкий риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем некурящие, особенно в течение первого года и среди пациентов, которым не проводилось ЧКВ. Существенных различий между эффективностью отдельных ингибиторов P2Y12 у курящих и некурящих пациентов в этом исследовании обнаружено не было [46].

В исследовании M. Li et al., включившем 14658 пациентов с острым инфарктом миокарда, влияние проводимой терапии на снижение риска госпитальной летальности у курящих было значительно выше как в отношении статинов, так и в отношении клопидогрела. Отмечается, что курящие пациенты были моложе, имели не столь длительный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, и у них чаще манифестировал инфаркт миокарда с подъёмом ST. При этом после учёта влияния пола, возраста и других фактора риска «парадокс курильщика» сохранялся, что, по мнению авторов, может объясняться в том числе и генетической гетерогенностью курящих и некурящих пациентов [47].

По данным B. Ramotowski et al., отказ от курения пациентов, принимающих клопидогрел после перенесённого ЧКВ, ассоциирован с повышением остаточной реактивности тромбоцитов, в связи с чем у отдельных пациентов, получающих клопидогрел и бросивших курить после ЧКВ, может быть рассмотрено применение альтернативных антагонистов P2Y12 [40].

Использование прасугрела в дозе 10 мг/сутки некоторыми авторами рассматривается как один из методов преодоления резистентности к клопидогрелу, при этом оптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов на фоне терапии прасугрелом ассоциировано с низкими долгосрочными рисками тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин [48].

Хотя большое количество исследований (как фармакодинамических, так и крупномасштабных клинических испытаний) прочно связывает чувствительность к клопидогрелу с курением, влияние курения на антитромбоцитарный эффект клопидогрела остаётся достаточно спорным, и в литературе существуют некоторые разногласия [23]. Так, данные регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), включающего 44426 пациентов с острым коронарным синдромом, не показали значимой взаимосвязи между эффективностью клопидогрела и курением с точки зрения риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти в течение 6 месяцев [49].

По данным G. W. Reed et al., влияние курения различается в зависимости от дозы клопидогрела: при назначении стандартной дозы (75 мг/сутки) у курящих пациентов антиагрегантный эффект клопидогрела выше, чем у некурящих, тогда как при приёме удвоенной дозы и курящие, и некурящие демонстрируют схожие уровни реактивности тромбоцитов вследствие более значимого антитромбоцитарного эффекта клопидогрела в группе некурящих пациентов. Таким образом, при повышении дозы происходит устранение «парадокса курильщика» [23].

Во многих крупных исследованиях и вторичных анализах результатов клинических испытаний взаимодействие курения и эффектов клопидогрела и влияние препарата на функцию тромбоцитов или на клинические исходы так и не было продемонстрировано. В частности, вторичный анализ данных исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atheroembolic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) показал более чем двукратное повышение риска смерти от сердечно-сосудистых причин и общего риска смерти среди курильщиков [50].

По данным исследования ISAR-REACT 4, курение не влияет на антитромбоцитарный эффект клопидогрела у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда без подъёма ST и

ЧКВ, в связи с чем активно курящие пациенты с острым коронарным синдромом не получают никаких преимуществ терапии клопидогрелом по сравнению с некурящими [51].

Анализ данных исследования TRILOGY ACS продемонстрировал снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у курящих пациентов младше 75 лет, принимающих прасугрел, по сравнению с пациентами на терапии клопидогрелом, при этом взаимосвязь между уровнем реактивности тромбоцитов на фоне терапии и статусом курения отсутствовала [52].

Данные проспективного исследования G. Patti et al. показывают, что активное курение сигарет ассоциировано с умеренным абсолютным увеличением реактивности тромбоцитов у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда и имплантацию стента с лекарственным покрытием и получавших ингибитор P2Y₁₂ в дополнение к терапии аспирином. При этом увеличение реактивности тромбоцитов не зависело от типа антагониста P2Y₁₂ и количества выкуренных сигарет в сутки, что в целом оценивается авторами как взаимодействие, которое не способно привести к выраженным клиническим эффектам [53].

По результатам исследования ADAPT-DES, примерно у 37% курящих была обнаружена повышенная реактивность тромбоцитов, и эта группа имела самый высокий риск тромбоза стента. Курящие пациенты, перенёвшие ЧКВ, были более молоды и имели меньше сопутствующих заболеваний по сравнению с некурящими [54, 55]. При этом курильщики имели более низкий средний уровень реактивности тромбоцитов, что в целом свидетельствует в пользу наличия фармакодинамического влияния курения на чувствительность к клопидогрелу. Однако активное курение было независимым предиктором смерти от всех причин и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение двух лет после успешного ЧКВ, и, соответственно, полученные данные не подтверждают «парадокс курильщика» [54, 55].

Заключение. Таким образом, появляется всё больше результатов фармакодинамических исследований и вторичного анализа крупномасштабных клинических испытаний, которые демонстрируют как зависимость между курением сигарет и ответом на терапию клопидогрелом, так и её отсутствие. Данные научной литературы, говорящие в пользу существования так называемого «парадокса курильщика», ставят перед клиницистами дилемму. Курение табака является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а применение клопидогрела

в качестве вторичной профилактики имеет первостепенное значение в снижении риска повторных событий ишемического генеза. Разработка персонализированных подходов к антиагрегантной терапии у пациентов различных клинических групп, изучение явления «парадокса курильщика» и возможного соотношения пользы от прекращения курения и риска, связанного с изменением фармакокинетики клопидогрела при этом, несомненно требуют проведения дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. *Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives*. J Am Coll Cardiol. **2007**;49(14):1505-1516. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.044.
2. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med. **2005**;352(12):1179-1189. DOI: 10.1056/NEJMoa050522.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. N Engl J Med. **2001**;345(7):494-502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
4. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. *Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. Lancet. **2005**;366(9497):1607-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
5. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. *Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study*. Lancet. **2001**;358(9281):527-533. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
6. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, et al. *Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study*. Am Heart J. **2005**;150(6):1177-1184. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.01.044.
7. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial* [published correction appears in JAMA. 2003 Feb 26;289(8):987.]. JAMA. **2002**;288(19):2411-2420. DOI: 10.1001/jama.288.19.2411.
8. Eshaghian S, Kaul S, Amin S, et al. *Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease*. Ann Intern Med. **2007**;146(6):434-441. DOI: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00008.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J. **2020**;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J. **2018**;14(3):213-260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.

11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J. **2020**; ehaa575. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J. **2018**;39(2):119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, et al. *Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes*. Eur Heart J. **2020**;41(41):4057-4070. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
14. Лындина М.Л., Шишкин А.Н. *Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. **2018**. Т. 17. № 2. С. 18-25. [Lyndina ML, Shishkin AN. *Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking*. Regional hemodynamics and microcirculation. **2018**;17(2):20-27. (in Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25 .
15. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, et al. *Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction*. Cardiovasc Res. 2011;90(3):475-483. DOI: 10.1093/cvr/cvr032.
16. Messner B, Bernhard D. *Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2014**;34(3):509-515. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
17. Savi P, Herbert JM. *Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis*. Semin Thromb Hemost. **2005**;31(2):174-183. DOI: 10.1055/s-2005-869523.
18. Fitzgerald DJ, Maree A. *Aspirin and clopidogrel resistance*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. **2007**;114-120. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.114.
19. Simon N, Finzi J, Cayla G, et al. *Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients*. Eur J Clin Pharmacol. **2015**;71(9):1059-1066. DOI: 10.1007/s00228-015-1882-3.
20. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. *Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite*. Drug Metab Dispos. **2010**;38(1):92-99. DOI: 10.1124/dmd.109.029132.
21. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. *Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities*. Drug Metab Dispos. **2004**;32(8):821-827. DOI: 10.1124/dmd.32.8.821.
22. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. *Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies*. Clin Pharmacol Ther. **2011**;89(1):65-74. DOI: 10.1038/clpt.2010.219.
23. Reed GW, Cannon CP, Waalen J, et al. *Influence of smoking on the antiplatelet effect of clopidogrel differs according to clopidogrel dose: Insights from the GRAVITAS trial*. Catheter Cardiovasc Interv. **2017**;89(2):190-198. DOI: 10.1002/ccd.26428.
24. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. *Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation*. Anal Bioanal Chem. **2008**;392(6):1093-1108. DOI: 10.1007/s00216-008-2291-6.
25. Swiger KJ, Yousuf O, Bliden KP, et al. *Cigarette smoking and clopidogrel interaction*. Curr Cardiol Rep. **2013**;15(5):361. DOI: 10.1007/s11886-013-0361-7.
26. Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO, Brøsen K. *The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine*

- alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors.* Pharmacogenetics. **2002**;12(6):473-478. DOI: 10.1097/00008571-200208000-00008.
27. Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP. *Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2.* Drug Metab Rev. **2010**;42(2):268-354. DOI: 10.3109/03602530903286476.
28. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. *Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine.* Br J Clin Pharmacol. **1999**;47(4):445-449. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x.
29. Park KW, Park JJ, Jeon KH, et al. *Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. **2011**;31(3):665-671. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.217182.
30. Koonrungsesomboon N, Khatsri R, Wongchompoo P, Teekachunhatean S. *The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis.* Pharmacogenomics J. **2018**;18(6):760-768. DOI: 10.1038/s41397-017-0011-3.
31. Djordjevic N, Ghotbi R, Bertilsson L, et al. *Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption in Serbs and Swedes.* Eur J Clin Pharmacol. **2008**;64(4):381-385. DOI: 10.1007/s00228-007-0438-6.
32. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, et al. *Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans.* Eur J Clin Pharmacol. **2007**;63(6):537-546. DOI: 10.1007/s00228-007-0288-2.
33. Shanker G, Kontos JL, Eckman DM, et al. *Nicotine upregulates the expression of P2Y12 on vascular cells and megakaryoblasts.* J Thromb Thrombolysis. **2006**;22(3):213-220. DOI: 10.1007/s11239-006-9033-4.
34. 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(7):973-977. DOI: 10.1161/01.cir.0000050621.67499.7d.
35. Gupta T, Kolte D, Khera S, et al. *Smoker's Paradox in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.* J Am Heart Assoc. **2016**;5(4):e003370. DOI: 10.1161/JAHA.116.003370.
36. Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, et al. *Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy.* Am Heart J. **2011**;162(3):518-26.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.06.005.
37. Yousef AM, Arafat T, Bulatova NR, Al-Zumyly R. *Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel.* J Clin Pharm Ther. **2008**;33(4):439-449. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00936.x.
38. Bliden KP, Dichiaro J, Lawal L, et al. *The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel.* J Am Coll Cardiol. **2008**;52(7):531-533. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.045.
39. Desai NR, Mega JL, Jiang S, Cannon CP, Sabatine MS. *Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel.* J Am Coll Cardiol. **2009**;53(15):1273-1278. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.044.
40. Ramotowski B, Gurbel PA, Tantry U, et al. *Effect of Smoking Cessation on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel after PCI: The Smoking Cessation Paradox Study.* Thromb Haemost. **2020**;120(3):449-456. DOI: 10.1055/s-0039-3402758.
41. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. *Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding.* J Am Coll Cardiol. **2013**;62(24):2261-2273. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.101
42. Park KW, Kang SH, Kang J, et al. *Enhanced clopidogrel response in smokers is reversed after discontinuation as assessed by VerifyNow assay: additional evidence for the concept of 'smokers' paradox'.* Heart. **2012**;98(13):1000-1006. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301565.
43. Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, et al. *Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events).* J Am Coll Cardiol. **2014**;63(8):769-777.

- DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.043.
44. Gurbel PA, Bliden KP, Logan DK, et al. *The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study*. J Am Coll Cardiol. **2013**;62(6):505-512. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.037.
 45. Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK, et al. *Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison*. BMJ. **2013**;347:f5307. DOI: 10.1136/bmj.f5307.
 46. Liu Z, Xiang Q, Mu G, et al. *Effectiveness and Safety of Platelet ADP -P2Y12 Receptor Inhibitors Influenced by Smoking Status: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e010889. DOI: 10.1161/JAHA.118.010889.
 47. Li M, Feng L, Li X, et al. *Influences of Smoking Status on Effectiveness of Cytochrome P450 Enzyme System Metabolized Medications in Reducing In-Hospital Death in 14 658 Patients With Acute Myocardial Infarction: Data From CPACS-3 Study*. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020;25(5):418-424. DOI: 10.1177/1074248420921304.
 48. Valenti R, Marcucci R, Comito V, et al. *Prasugrel in Clopidogrel Nonresponders Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The RECLOSE-3 Study (REsponsiveness to CLOpidogrel and StEnt Thrombosis)*. JACC Cardiovasc Interv. **2015**;8(12):1563-1570. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.07.010.
 49. Sibbald M, Yan AT, Huang W, et al. *Association between smoking, outcomes, and early clopidogrel use in patients with acute coronary syndrome: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events*. Am Heart J. **2010**;160(5):855-861. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.07.026.
 50. Berger JS, Bhatt DL, Steinhubl SR, et al. *Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease*. Circulation. **2009**;120(23):2337-2344. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.866533.
 51. Sibbing D, Bernlochner I, Schulz S, et al. *The impact of smoking on the antiplatelet action of clopidogrel in non-ST-elevation myocardial infarction patients: results from the ISAR-REACT 4 platelet substudy*. J Thromb Haemost. **2012**;10(10):2199-2202. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04867.x.
 52. Cornel JH, Ohman EM, Neely B, et al. *Impact of smoking status on platelet function and clinical outcomes with prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: Insights from the TRILOGY ACS trial* [published correction appears in Am Heart J. 2014 Oct;168(4):605]. Am Heart J. **2014**;168(1):76-87.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.011.
 53. Patti G, Polacco M, Taurino E, et al. *Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y12 inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study*. J Thromb Thrombolysis. **2016**;41(4):648-653. DOI: 10.1007/s11239-016-1341-8.
 54. Gupta R, Kirtane AJ, Liu Y, et al. *Impact of Smoking on Platelet Reactivity and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the ADAPT-DES Study*. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(11):e007982. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007982.
 55. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. *Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study* [published correction appears in Lancet. 2014 Mar 29;383(9923):1128]. Lancet. 2013;382(9892):614-623. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.

Поступила в редакцию: 07.09.2020

После доработки: 14.10.2020