

©Borgis

\*Bogumił Ramotowski, Andrzej Budaj

## Paradoks palacza u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi

### Smoker's paradox in patients with acute coronary syndromes

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

#### Słowa kluczowe

ostry zespół wieńcowy (OZW), palenie, płytki krwi, klopidogrel, receptor P2Y12

#### Keywords

acute coronary syndrome (ACS), smoking, platelets, clopidogrel, P2Y12 receptor

#### Adres/address:

\*Bogumił Ramotowski  
Klinika Kardiologii CMKP,  
Szpital Grochowski  
ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa  
tel. +48 (22) 810-17-38  
bram@onet.pl

#### WSTĘP

Tytoń, przywieziony z pierwszych wypraw do Ameryki Północnej, stał się prawdziwym problemem ludzkości dopiero wraz z rewolucją technologiczną początku XIX wieku i rewolucją medialną XX wieku. Palenie tytoniu pod postacią papierosów upowszechniło się dzięki masowej produkcji i agresywnej reklamie koncernów tytoniowych, a nikotyna okazała się jedną z najszybciej uzależniających substancji psychoaktywnych. Nałóg tytoniowy obwinia się o śmierć ponad 100 milionów ludzi w XX wieku i będzie odpowiedzialny za zgony ponad 5 milionów osób rocznie w kolejnych latach XXI wieku (1). Najczęstszą przyczyną zgonów u palaczy papierosów są choroby sercowo-naczyniowe, a wśród nich ostre zespoły wieńcowe (OZW). Z drugiej

#### Streszczenie

Najczęstszą przyczyną zgonów u palaczy tytoniu są choroby sercowo-naczyniowe, a wśród nich ostre zespoły wieńcowe (OZW). Odległe rokowanie palaczy po OZW jest znacząco gorsze od rokowania osób niepalących, ale wczesne efekty leczenia palaczy w części doniesień są paradoksalnie lepsze niż u niepalących, co określono mianem „paradoksu palacza”. Paradoks palacza przed erą leczenia inwazyjnego OZW był związany z młodszym wiekiem palących z zawałami, z mniejszą liczbą chorób towarzyszących, a także większą podatnością skrzepliny u palaczy na leczenie fibrynolityczne. W erze leczenia inwazyjnego oraz leczenia klopidogrelem istotne jest efektywniejsze działanie leku związane z wpływem palenia na aktywację wątrobowego metabolizmu klopidogrelu przez cytochrom P450. Dane z badań z nowymi lekami przeciwplateletowymi – prasugrelem i ticagrelor – uwydatniają szczególną rolę zahamowania receptora P2Y12 w patogenezie OZW w grupie aktywnych palaczy.

#### Summary

Cardiovascular diseases, including acute coronary syndromes (ACS), are leading cause of death among tobacco smokers. Epidemiologic studies prove that long-term prognosis in smokers is worse than in non-smokers, but some studies suggest that active smokers have better in-hospital and short term follow-up outcomes, what is called “smoker's paradox”. In the era before invasive treatment of ACS smoker's paradox might be associated with younger age and less comorbidities in smokers with more effective treatment of thrombus with fibrinolytic therapy. In the invasive treatment era smoker's paradox might be due to enhanced response to clopidogrel therapy in active smokers over non-smokers, caused by smoking activated liver P450 cytochrome clopidogrel metabolism. Data from recent trials with new more potent antiplatelet agents, prasugrel and ticagrelor, emphasize inhibition of P2Y12 receptor as crucial in ACS pathogenesis in active smokers.

strony palenie papierosów jest jednym z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Zaprzestanie palenia w prewencji wtórnej jest najważniejszą pojedynczą interwencją w zmianę stylu życia po zawale, wiąże się z wyższym spadkiem śmiertelności niż modyfikacja profilu lipidowego (2).

#### PALENIE TYTONIU A OZW – PATOFIZJOLOGIA

Patomechanizm wpływu palenia papierosów na rozwój miażdżycy i występowanie OZW jest złożony i związany nie tylko z bezpośrednim wpływem zawarty w dymie papierosowym nikotyny, substancji smo-listych i tlenku węgla, ale też pozostałych licznych (ponad 5000) substancji, takich jak: acetaldehyd,

formaldehyd, akroleina, tlenki azotu, benzen, toluen, liczne wolne rodniki i innych, wśród których duża liczba to również czynniki rakotwórcze (3). Bezpośrednie hemodynamiczne efekty palenia są związane z pobudzeniem przez nikotynę układu współczulnego. Należą do nich wzrost ciśnienia krwi i częstości rytmu serca. Podłożem dysfunkcji naczyniowej jest uszkodzenie śródbłonna z upośledzeniem wydzielania substancji wazodylatacyjnych, w tym tlenku azotu i prostacyklin. Przekłada się to na wzrost oporu naczyniowego, co wraz ze stymulacją współczulną zwiększa zapotrzebowanie na tlen. Dług tlenowy nasila upośledzenie transportu tlenu przez tlenek węgla wiążący się z hemoglobina. Kolejnym negatywnym skutkiem palenia jest nasilenie reakcji zapalnej w obrębie ściany naczynia. Wzrost aktywności parametrów zapalnych, takich jak fibrynogen, białko C-reaktywne oraz interleukina 6, dokonuje się również w osoczu krwi (2). Wpływ dymu tytoniowego na patogenezę OZW jest szczególnie związany z dysfunkcją układu krzepnięcia, na którą składa się zwiększona aktywność i agregacja płytek krwi oraz zwiększenie aktywności prozakrzepowej osocza. Należy dodać, że u palaczy stwierdza się liczniejsze grupy szczególnie podatnych na aktywację płytek krwi, które są większe i stosunkowo młodsze. Wyższe stężenie czynników prozakrzepowych, takich jak: fibrynogen, homocysteina czy czynnik tkankowy, upośledzenie układu fibrynolizy poprzez zmniejszenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz wzrost stężenia inhibitora TPA to główne elementy dysfunkcji układu osocznego (4). Dodatkowo do wystąpienia incydentu wieńcowego predestynuje destabilizacja blaszki miażdżycowej indukowana przez podwyższone u palaczy stężenie metaloproteinaz (2). Palenie tytoniu wpływa również pośrednio na ryzyko wystąpienia OZW poprzez niekorzystną modyfikację innych czynników ryzyka: profilu lipidowego (wzrost stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, spadek frakcji HDL) czy zaburzeń gospodarki węglowodanowej związanej ze wzrostem oporności na insulinę (3).

### PALENIE TYTONIU A OZW – EPIDEMIOLOGIA

Molekularne i hemodynamiczne efekty palenia tytoniu przekładają się w obrazie epidemiologicznym na ponad dwukrotne zwiększenie ryzyka zakończonego zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowego w 10-letniej obserwacji w porównaniu z osobami niepalącymi (5). Współwystępowanie innych czynników ryzyka u palaczy tytoniu, takich jak: hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, zwiększa szanse na wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego w postępie geometrycznym. Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych nie zależy również liniowo od liczby wypalanych papierosów, wzrasta znacząco nawet poniżej 5 papierosów dziennie. W metaanalizie badań kohortowych wykazano, że zaprzestanie palenia po zawale serca wiąże się z długoterminowym spadkiem ryzyka zgonu o około 50%. Przewyższa to efektywność działania

każdego pojedynczego leku o uznanej skuteczności stosowanego po zawale. Podobny efekt notuje się w grupie chorych ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową. W ponad 20-letniej obserwacji przeżycie chorych z chorobą wieńcową po interwencji wieńcowej po zaprzestaniu palenia było wydłużone średnio o ponad 2 lata, a w 30-letniej obserwacji po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego o 3 lata w stosunku do chorych kontynuujących palenie. Po zaprzestaniu palenia u chorych po OZW zmniejsza się również częstość występowania dolegliwości bólowych w klatce piersiowej i poprawia się jakość życia. Spójny, wydawałoby się, obraz niekorzystnego progностycznie wpływu palenia u chorych po OZW zakłócają obserwacje lepszych krótkoterminowych efektów leczenia wśród palaczy po OZW zarówno leczonych fibrynolitycznie, jak i po przezskórnych interwencjach wieńcowych (ang. *percutaneous coronary intervention* – PCI) leczonych kłopidogrelem, w stosunku do chorych niepalących. Zjawisko to zostało nazwane „paradoksem palacza” (6).

### PARADOKS PALACZA W ERZE LECZENIA FIBRYNOLITYCZNEGO OZW

„Paradoks palacza” po raz pierwszy zauważono na początku lat 80., obserwując niższą roczną śmiertelność u palaczy po zawale serca w porównaniu z grupą niepalącą (7). Jednocześnie stwierdzono, że palacze byli średnio 10 lat młodszy niż grupa niepaląca, a także mieli mniej chorób współistniejących, w tym cukrzyca, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca (7). Zależność tę obserwowano jedynie w grupach chorych hospitalizowanych, lecz nieznanym był odsetek przedszpitalnych zgonów w ostrym zawale serca wśród palaczy. Niższą śmiertelność hospitalizowanych palaczy potwierdzono również w dużych randomizowanych badaniach z wykorzystaniem leczenia fibrynolitycznego streptokinazą i tkankowym aktywatorem plazminogenu (8, 9). W analizie badania GUSTO-1 w 30-dniowej obserwacji wykazano niższą śmiertelność wśród palaczy leczonych fibrynolitycznie. Dowiedziano jednak, że zawał spotyka palaczy blisko 11 lat wcześniej i mieli oni mniej chorób współistniejących. Po korekcie statystycznej uwzględniającej te czynniki różnica śmiertelności okazała się nieistotna (9). W badaniu International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial śmiertelność wśród palaczy pozostawała niższa również po korekcji względem wieku i chorób współistniejących (8). Zwróciło to uwagę na jeszcze jeden aspekt różniący palaczy doznających zawałów od osób niepalących – większą trombogenicność i częstsza obecność większej skrzepliny w naczyniu dozawałowym u palaczy. Jak potwierdzono w późniejszych badaniach, skrzeplina u palaczy okazała się obfitsza w fibrynę, stąd silniej podlegała leczeniu fibrynolitycznemu (10). W metaanalizie Aune i wsp. 17 dużych badań u chorych leczonych fibrynolitycznie w 6 potwierdzono „paradoks palacza”. Nie potwierdzono go natomiast w badaniach, w których chorych

leczone interwencyjnie. Analiza ta nie obejmuje jednak chorych leczonych kłopidogrelem (11). Wydawało się, że „paradoks palacza” w OZW skończył się wraz z erą dominującego leczenia fibrynolitycznego, jednak niemałe zamieszanie w ocenie rokowania palących chorych wprowadziła analiza badań chorych leczonych interwencyjnie z towarzyszącą terapią kłopidogrelem.

### PARADOKS PALACZA W ERZE LECZENIA INTERWENCYJNEGO OZW

Dołączenie kłopidogrelu do leczenia chorych z OZW spowodowało zmniejszenie częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar) o 20% ( $p < 0,0001$ ) (12). Podstawowym problemem w leczeniu kłopidogrelem, który będąc prolekiem wymaga dwustopniowej przemiany wątrobowej do aktywnego metabolitu, jest zjawisko niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dotyczące do 30% pacjentów (13). Już w pierwszych pracach Matetzky'ego i wsp., w których dowiedziono, że oporność na leczenie kłopidogrelem wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwrócono uwagę na fakt, iż niepalący pacjenci uzyskują niższe wartości zahamowania agregacji płytek krwi w trakcie leczenia kłopidogrelem niż aktywni palacze. Retrospektywne analizy kolejnych dużych wieloośrodkowych badań z użyciem kłopidogrelu u chorych z OZW: CLARITY-TIMI 28 (OZW z uniesieniem ST), CURE (OZW bez uniesienia ST), CURRENT PCI (OZW), oraz badań ze znaczącym udziałem chorych z OZW: CAPRIE (chorzy z OZW, udarem niedokrwionym, miażdżycą tętnic obwodowych), CREDO (chorzy z objawową chorobą wieńcową), CHARISMA (chorzy z chorobą wieńcową, miażdżycą naczyń mózgowych, miażdżycą tętnic obwodowych), wykazały istotną statystycznie korzyść z zastosowania kłopidogrelu jedynie w grupie aktywnych palaczy w porównaniu z pacjentami niepalącymi (14). W metaanalizie tych badań Gagne i wsp. wykazali, że w grupie aktywnych palaczy wystąpiła 25% redukcja złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu sercowo-naczyniowego, zawału i udaru (RR 0,75, 95% CI 0,67-0,83), zaś w grupie pacjentów niepalących zaledwie o 8% (RR 0,92, CI 0,87-0,98) (15). Zjawisko to zostało nazwane nowym „paradoksem palacza”. Należy dodać, że dotychczas nie potwierdzono tego paradoksu w żadnym prospektywnym badaniu. Istotnej różnicy rokowania pomiędzy palącymi i niepalącymi nie potwierdzono na podstawie wieloletnich danych rejestrowych – na przykład z rejestru GRACE.

### WPŁYW PALENIA TYTONIU NA METABOLIZM KŁOPIDOGRELU

Potencjalną przyczynę lepszego efektu leczenia kłopidogrelem u palaczy wyjaśniają badania farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Kłopidogrel do przekształcenia w aktywny metabolit – 2-oksykłopidogrel – wymaga przemiany wątrobowej przez enzym kompleksu cytochromu P450. Przekształceniu do

aktywnego leku ulega zaledwie około 15% przyjętego kłopidogrelu, pozostała część leku jest inaktywowana przez esterazy osoczowe. Węglowodory aromatyczne (w mniejszej części nikotyna) zawarte w dymie tytoniowym indukują enzym CYP1A2 będący istotną częścią kompleksu P450 (16). To powoduje, że dym tytoniowy wpływa pośrednio na efektywniejszą przemianę kłopidogrelu do aktywnego proleku i jego zwiększoną biodostępność, co prowadzi do większego zahamowania płytkowych receptorów P2Y12. W badaniu PARADOX w grupie zdrowych ochotników Gurbel i wsp. wykazali, że aktywni palacze leczeni kłopidogrelem osiągają wyższe stężenie aktywnego metabolitu leku i wykazują wyższe wartości zahamowania płytkowego receptora P2Y12 w porównaniu do niepalących (17). Park i wsp. analizując genom palaczy poddanych interwencjiom wieńcowym wykazali, że zależność pomiędzy aktywnym paleniem a lepszym zahamowaniem agregacji płytek krwi występuje jedynie u nosicieli wariantu A allelu CYP1A2 kompleksu cytochromu P450 (18). Obraz „paradoksu palacza” w erze leczenia przeciwplatekowego kłopidogrelem wydaje się dość spójny pod względem danych klinicznych z dużych randomizowanych badań oraz z badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Wykazano w nich, że leczenie kłopidogrelem jest efektywniejsze u aktywnych palaczy w porównaniu z niepalącymi i przekłada się na mniejszą częstość poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w okresie leczenia. Okres leczenia kłopidogrelem może być kluczowy dla wyjaśnienia dysonansu pomiędzy obserwowanym w badaniach z kłopidogrelem lepszym krótkotrwałym rokowaniem palaczy w porównaniu z danymi wieloletnich badań epidemiologicznych potwierdzającymi gorsze odległe rokowanie palaczy po OZW. Czy wobec tego aktywni palacze są lepiej chronieni tylko w trakcie leczenia kłopidogrelem? Czy zahamowanie receptora P2Y12 może mieć większe znaczenie w tej grupie chorych niż u niepalących? Znowu należy przywołać nieco odmienną patogenezę OZW u palaczy, gdzie większą rolę odgrywa powstanie skrzepliny zamykającej światło naczynia, w której inicjacji kluczową rolę odgrywają płytki krwi i płytkowe receptory P2Y12. Nasuwa się też kolejne pytanie: jeśli kłopidogrel działa u palaczy efektywniej, to czy grupa ta wymaga nowych, silniej działających leków przeciwplatekowych – prasugrelu i tikagreloru?

### PALENIE A NOWE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

W cytowanym już badaniu PARADOX w grupach aktywnych palaczy i niepalących testowano również prasugrel, nie stwierdzając istotnej różnicy w postaci zahamowania receptora P2Y12 ani stężenia aktywnego metabolitu. Prasugrelu nie dotyczy przemiana przez enzym CYP1A2, ale w niewielkim stopniu jest metabolizowany przez CYP2B6, którego aktywność może również być zależna od nikotyny i węglowodorów aromatycznych znajdujących się w dymie papierosowym. W badaniu TRITON-TIMI 38 leczenie prasugrelem chorych z OZW w porównaniu z kłopidogrelem było zwią-

zane z około 20% redukcją występowania złożonego punktu końcowego. Leczenie prasugrelem było efektywniejsze niezależnie od statusu palacza. Stwierdzono nieistotny statystycznie trend w kierunku mniejszej częstości złożonego punktu końcowego u palaczy. Badanie to jest jednak obarczone niedokładną klasyfikacją statusu palacza, na podstawie której nie można wyodrębnić aktywnych palaczy. Zastanawiające są natomiast wnioski z porównania prasugrelu i kłopidogrelu wśród chorych z OZW leczonych zachowawczo w badaniu TRILOGY ACS (19). Korzyści z silniejszego zahamowania agregacji płytek krwi za pomocą prasugrelu stwierdzono tylko w podgrupie palaczy (HR 0,54) w stosunku do niepalących (HR 1,06,  $p = 0,0002$ ), przy neutralnym wyniku w całej grupie. Drugi nowy lek przeciwplatek – tikagrelor – łączy się odwracalnie z płytkowymi receptorami P2Y12 i nie podlega przemianom wątrobowym ani związanym z nimi efektem działania dymu tytoniowego. W dotychczasowych doniesieniach nie stwierdzono istotnej korzyści z silniejszego zahamowania receptora P2Y12 przez tikagrelor u palaczy. W subanalizie badania PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) uwzględniającej status pacjentów pod względem palenia papierosów stwierdzono częstsze występowanie zakrzepicy w stencie u aktywnych palaczy w obu grupach (tikagreloru i kłopidogrelu). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie występowania złożonego punktu końcowego (20). Z drugiej strony, mimo silnego efektu proagregacyjnego i prozakrzepowego palenia, w żadnym z badań z silniejszymi lekami przeciwplatekowymi nie wykazano lepszego efektu tych leków u niepalących. Czy może to oznaczać, że palacze korzystają z silniejszego zahamowania receptora P2Y12? Hipotezę tę wzmacniają dane z badań chorych z chorobą wieńcową przed leczeniem i po leczeniu kłopidogrelem. Wykazano w nich zwiększoną ekspresję płytkowych receptorów P2Y12 u palaczy, ze zwiększoną blisko dwukrotnie wyjściową zdolnością wiązania przez te receptory kłopidogrelu i ponad sześciokrotnie większym zahamowaniem receptorów P2Y12 po podaniu nasycającej (600 mg) dawki kłopidogrelu. Kluczową rolę zahamowania receptorów P2Y12 potwierdza ciekawa subanaliza wspomnianego już badania CAPRIE, w której porównanie monoterapii kłopidogrelem z monoterapią aspiryną w prewencji wtórnej u palaczy po zawale serca było związane z większą redukcją złożonego punktu

końcowego w grupie kłopidogrelu (7,4 vs. 8,7%, HR: 0,88 [95% CI: 0,63 – 1,22]). Wskazuje to na silniejszy efekt ochronny zahamowania receptorów P2Y12 niż receptorów tromboksanowych, stwierdzany również w badaniach farmakodynamicznych.

Przedstawione zjawisko lepszego rokowania i korzystniejszych efektów leczenia u aktywnych palaczy po OZW ma wiele wymiarów. Jego występowanie w pierwszych badaniach klinicznych chorych z OZW można tłumaczyć swego rodzaju preselekcją chorych, związaną z wcześniejszym występowaniem zawału, mniejszą liczbą chorób współistniejących oraz brakiem wiarygodnych danych na temat śmiertelności przedszpitalnej. Za część tego efektu w erze leczenia fibrynolitycznego może odpowiadać szczególnie u palaczy podatność skrzepliny na leczenie fibrynolityczne. Dane dotyczące „paradoksu palacza” w epoce leczenia przeciwplatekowego kłopidogrelem są spójne i związane niewątpliwie z wpływem dymu tytoniowego na powstawanie aktywnej formy tego inhibitora P2Y12. Pojedyncze analizy z zastosowania u palaczy nowych leków przeciwplatekowych – prasugrelu i tikagreloru – zwracają uwagę na szczególną efektywność zahamowania receptora P2Y12 w tej grupie chorych. Do znaczących ograniczeń w ocenie „paradoksu palacza” należy fakt różnicy w definicji czynnego palacza w poszczególnych badaniach oraz czasu od zaprzestania palenia do uznania chorego za niepalącego. W nielicznych analizach status palacza został potwierdzony obiektywnymi badaniami stężenia tlenku węgla w wydychanym powietrzu czy kotyniny w moczu. Odrebnym i złożonym problemem są też słabo zbadane dotychczas efekty leczenia przeciwplatekowego po zaprzestaniu palenia u chorych po OZW, ze zbyt małym odsetkiem pacjentów zaprzestających palenia. Wydaje się też, że szczególny okres ochrony palaczy kończy się wraz z końcem leczenia przeciwplatekowego inhibitorami receptora P2Y12.

## PODSUMOWANIE

W podsumowaniu należy przypomnieć, iż dane z wieloletnich badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują na szkodliwość palenia papierosów. Paradoksalny wpływ nałogu na lepsze zahamowanie agregacji płytek krwi w trakcie leczenia inhibitorami receptora P2Y12 nie może usprawiedliwiać braku pomocy w zaprzestaniu palenia u chorych po OZW.

## PIŚMIENNICTWO

- Jha P, Peto R: Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med* 2014; 370: 60-68.
- Erhardt L: Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; 205: 23-32.
- Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A: Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart* 2012; 7: 113-120.
- Benowitz NL: Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 91-111.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Gurbel PA, Baker BA, Bailey WL et al.: Unravelling the smokers' paradox: cigarette smoking, high-risk coronary artery disease and enhanced clinical efficacy of oral P2Y1(1)(2) inhibitors. *Thromb Haemost. Germany*, 2014: 1187-1190.
- Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S et al.: Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985; 110: 535-541.

8. Barbash GI, White HD, Modan M et al.: Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation* 1993; 87: 53-58.
9. Barbash GI, Reiner J, White HD et al.: Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222-1229.
10. Barua RS, Ambrose JA: Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1460-1467.
11. Aune E, Roislien J, Mathisen M et al.: The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 97.
12. 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: 494-502.
13. Gurbel PA, Tantry US: Drug insight: Clopidogrel nonresponsiveness. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 387-395.
14. Bliden KP, Baker BA, Nolin TD et al.: Thienopyridine efficacy and cigarette smoking status. *Am Heart J* 2013; 165: 693-703.
15. Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK et al.: Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *Brit Med J* 2013; 347: f5307.
16. Kroon LA: Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1917-1921.
17. 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: 505-512.
18. 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: 665-671.
19. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM et al.: Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization: The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA* 2012 Nov 7; 308(17): 1785-1794.
20. Cornel JH, Becker RC, Goodman SG et al.: Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J* 2012; 164: 334-342.e1.

otrzymano/received: 25.09.2015  
zaakceptowano/accepted: 20.10.2015