

## II. ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ

### 1. Η επίπτωση της χρήσης της ομεπραζόλης, στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κλοπιδογρέλης

Νικόλαος Γ. Πατσουράκος, Αναστάσιος Θεοδόσης Γεωργιάς, Ισίδωρος Ε. Σαρής, Ιωάννης Μ. Παναγιωτίνος, Διονύσιος Τ. Μποζίκης, Ευδοκία Ν. Αδαμοπούλου, Κωσταντίνος Ν. Φακιολάς, Σπυρίδων Κ. Αργυράκης, Μιχαήλ Ν. Ζαίρης, Στέφανος Γρ. Φούσας.

Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ «Τζάνειο»

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Επειδή η κλοπιδογρέλη μετατρέπεται στον ενεργό μεταβολίτη της στο ισοένζυμο P 450 το οποίο συμμετέχει και στο μεταβολισμό της ομεπραζόλης υπάρχει μία υπόθεση σύμφωνα με την οποία μειώνεται η κλινική αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν και ομεπραζόλη

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η εκτίμηση της επίδρασης της ομεπραζόλης στην αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης κατά το πρώτο έτος μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Μελετήθηκαν 588 διαδοχικοί ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε επιτυχής αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς οι οποίοι έλαβαν ομεπραζόλη (Ομάδα Α, n = 340) και σε αυτούς οι οποίοι δεν έλαβαν ομεπραζόλη (Ομάδα Β, n = 248) για τουλάχιστον επτά διαδοχικές ημέρες. Ως πρωταρχικά καταληκτικά σημεία θεωρήθηκαν η επανεισαγωγή για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο θάνατος καρδιακής αιτιολογίας.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα βασικά χαρακτηριστικά και η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν παρουσίαζαν διαφορές των δύο ομάδων. Κατά την διάρκεια του πρώτου έτους το βασικό καταληκτικό σημείο έφτασαν 58 (9,9%) ασθενείς μεταξύ των οποίων ήταν 20 (3,4%) οι οποίοι κατέληξαν λόγω καρδιακού αιτίου και 38 (6,5%) οι οποίοι νοσηλεύτηκαν λόγω μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου. Οι ασθενείς της ομάδας Α και Β είχαν παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης των καταληκτικών σημείων [(10% vs 9,7% ), HR = 1,1 (95%CI: 0,6-1,8), p = 0.89].

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Σύμφωνα με τα στοιχεία της παρούσας μελέτης, η χορήγηση ομεπραζόλης δεν έχει καμία επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κλοπιδογρέλη κατά την διάρκεια του πρώτου έτους μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη αποτελεί την φαρμακευτική θεραπεία εκλογής μετά από αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης για κάθε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο[1]. Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από το πεπτικό σύστημα. Γιαυτό τον λόγο η αναγκαιότητα χρήσης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σαν μέσο προφύλαξης αποτελεί θεραπευτική στρατηγική που υποστηρίζεται από κλινικές μελέτες[2] και πρόσφατες οδηγίες[3].

Η αντίσταση στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης έχει αναφερθεί και φαίνεται να συνδυάζεται με πολλαπλές κλινικές εκβάσεις μετά από επιτυχή τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης[4-6].

Το φαινόμενο της αντίστασης στην κλοπιδογρέλη έχει αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένου και της αλληλοεπίδρασης διαφόρων φαρμάκων με τον ηπατικό μεταβολισμό στο κυτόχρωμα P450 το οποίο είναι υπεύθυνο για την μετάλλαξη της κλοπιδογρέλης στον ενεργό μεταβολίτη της.[7-9].

Η ομεπραζόλη αποτελεί έναν από τους ποιο

διαδεδομένους αναστολείς αντλίας πρωτονίων και πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι μετριάζει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της κλοπιδογρέλης σαν αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής δράσης στο κυτόχρωμα P450 2C19 ισοένζυμο[10]

Τα στοιχεία από πρόσφατα δημοσιευμένα μελέτη του τμήματός μας[11] μας επιτρέπουν να εκτιμήσουμε τις κλινικές επιπτώσεις της χρήσης της ομεπραζόλης, στην αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης μετά την πάροδο ενός έτους μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.

### **Ασθενείς και μέθοδοι**

Η παρούσα ανάλυση αποτελεί μέρος μιας προοπτικής μελέτης που μελέτησε την επίπτωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων στην διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή στην νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης κατά την διάρκεια ενός έτους. Λεπτομέρειες ως αναφορά την μελέτη, κριτήρια εισαγωγής, αποκλεισμού και τα αποτελέσματα έχουν πρόσφατα δημοσιευτεί[11].

Συνοπτικά από τον Απρίλιο του 2003 μέχρι τον Ιανουάριο του 2005 μελετήθηκαν 612 διαδοχικοί ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης στο Αιμοσυναμικό τμήμα του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά εξαιτίας σταθερής στηθάγχης ή προσφάτου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ακετροσαλικυλικό οξύ (από 100mg μέχρι και 325mg) και κλοπιδογρέλη (300mg ή 600mg ως δόση φόρτισης και στην συνέχεια 75mg ημερησίως) τουλάχιστον 12 ώρες πριν την αγγειοπλαστική.

Το τελικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εντός του πρώτου έτους θνητότητα ή η επανεισαγωγή για νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Καρδιακός θάνατος ορίστηκε ως ο ξαφνικός αναξήγητος θάνατος, ή ο οφειλόμενος σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή αυτός που οφείλονταν σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Αίτια επανεισαγωγής ήταν το νέο επεισόδιο οπισθοστερνικού άλγους με συνοδές νέες ΗΚΓ διαταραχές και αύξηση των καρδιακών ενζύμων (τουλάχιστον 2 φορές επιπλέον του φυσιολογικού). Η διάγνωση του καρδιακού θανάτου έγινε μετά από έλεγχο των αντίστοιχων πιστοποιητικών, νεκροτομικών ευρημάτων και μετά από

επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς. Μετά την έξοδο των ασθενών παρακολούθησαν κάθε 1,3,6,9,12 μήνες με τηλεφωνική επικοινωνία. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην παράλληλη λήψη σκευασμάτων ομεπραζόλης κατά την διάρκεια της νοσηλείας αλλά και κατά την διάρκεια της εξοносκομιακής παρακολούθησης των ασθενών. Η συνταγογράφηση των φαρμακευτικών σκευασμάτων πραγματοποιήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς. Για τον σκοπό της μελέτης οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ασθενών, αυτών που έλαβαν ομεπραζόλη για 7 οι περισσότερες διαδοχικές ημέρες κατά την διάρκεια της παρακολούθησης.( ομάδα Α ) και αυτών που δεν έλαβαν ομεπραζόλη ( ομάδα Β ).

### **Στατιστική ανάλυση**

Συγκρίσεις των συνεχών μεταβλητών έγιναν με την χρήση t test ή Mann-Whitney U test. Οι διάφορες ομάδες της μελέτης αναλύθηκαν με Kaplan-Meier μέθοδο. Οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων ομάδων εκτιμήθηκαν με την κατά Cox πολυπαραγοντική ανάλυση. Η τελική στατιστική ανάλυση έγινε με SPSS ( release 11.0, SPSS Inc, USA ).

### **Αποτελέσματα**

Βασικά χαρακτηριστικά και ενδοσκομομιακή πορεία ασθενών:

Από τους 612 ασθενείς της μελέτης, 24 (3,9%) στους οποίους χορηγήθηκε αναστολέας της αντλίας πρωτονίων διαφορετικός από την ομεπραζόλη αποκλείστηκαν από την μελέτη. Οι υπόλοιποι 588 (96,1%) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Από τους 588 ασθενείς οι 340 (57,8%) συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα Α και οι 248(42,2%) στην ομάδα Β αντίστοιχα. Στους 237 (69,7%) της ομάδας Α η ομεπραζόλη είχε χορηγηθεί πριν την αγγειοπλαστική ενώ στους 103 (30,3%) χορηγήθηκε μετά την επέμβαση. Στους 210 (61,7%) της ομάδας Α η ομεπραζόλη χορηγήθηκε για όλη την διάρκεια της παρακολούθησης. Σε 130 ασθενείς (38,2%) η ομεπραζόλη χορηγήθηκε για ένα μέσο χρονικό διάστημα 229 ημερών ( από 7 μέχρι 362 ημέρες). Τα βασικά, αγγειογραφικά και χαρακτηριστικά που έχουν σχέση με την ενδοστεφανιαία πρόθεση ήταν κοινά για τις δύο ομάδες. Συγκεκριμένα σε 98,4%, 96,2% και 91,9% των ασθενών χορηγήθηκε κλοπιδογρέλη για το πρώτο, τρίτο και δωδέκατο μήνα της παρακολούθησης αντίστοιχα. Μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως απόφραξη

παράπλευρων κλάδων ,θρόμβωση του κύριου αγγείου, έμφραγμα και ενδονοσοκομειακός θάνατος παρατηρήθηκε σε ποσοστά 9,3%, 1,3%, 7,1%, και 1,1% αντίστοιχα. Το ποσοστό των επιπλοκών ήταν περίπου ίδιο και για τις δύο ομάδες.

### Τελικά καταληκτικά σημεία:

Το ποσοστό παρακολούθησης των ασθενών ήταν 100%. Κατά την διάρκεια της περιόδου αυτής η φαρμακευτική αγωγή, εκτός της ομεπραζόλης ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες. Μέσα στον πρώτο χρόνο της παρακολούθησης 20 ασθενείς (3,4%) απεβίωσαν από καρδιολογικά αίτια και 38 (6,5%) νοσηλεύτηκαν για νέο μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι ασθενείς των ομάδων Α και Β αντίστοιχα είχαν τον ίδιο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο ( 10% έναντι 9,7% hazard ratio(HR) 1,1[95%CI 0,6-1,8%];P=0,9) για το τελικό καταληκτικό σημείο του θανάτου (3,5% έναντι 3,2%,HR 1,1 [95%CI0,4-2,7];P=0,84) ή επανεισαγωγή για έμφραγμα του μυοκαρδίου (6,5% έναντι 6,5%,HR 1 [95% CI 0,5-1,9];P=0,99). Τα ποσοστά της εντός της πρόθεσης θρόμβωσης σύμφωνα με το Academic Research Consortium (8,8% έναντι 8,5%, HR 1,1 [95% CI 0,7-1,8%];P=0,88) και της εντός του έτους επαναληπτικής επαναγγείωσης ( 9,4% έναντι 8,9%, HR [95%CI 0,6-1,9];P=0,82) ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες αντίστοιχα.

Στους ασθενείς της ομάδας Α δεν υπήρχαν διαφορές στο τελικό καταληκτικό σημείο μεταξύ εκείνων που έλαβαν ομεπραζόλη πριν σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μετά την τοποθέτηση της πρόθεσης αντίστοιχα (9,7% έναντι 10%HR 0,9 [95%CI 0,4-2,1];P=0,91) ή μεταξύ εκείνων που έλαβαν ομεπραζόλη για την ολόκληρη περίοδο της παρακολούθησης έναντι εκείνων που έλαβαν περιστασιακά ( 9% έναντι 11,5%, HR 0,8 [95% CI 0,4-1,6];P=0,46).

### Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι σ'ένα σχετικά μεγάλο αριθμό ασθενών που υποβάλλονται σε επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης η φαρμακευτική αγωγή με κλοπιδογρέλη δεν συνδυάστηκε με επιπλέον κίνδυνο καρδιακού θανάτου ή επανεισαγωγής για έμφραγμα μυοκαρδίου κατά την διάρκεια του πρώτου έτους

της παρακολούθησης.

Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που έδειξε ότι δεν υπάρχει κανένα στοιχείο κλινικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική για στεφανιαία νόσο. Ο Gilard και συνεργάτες[10] προσφάτως έδειξαν σε μελέτη με 124 ασθενείς μετά από αγγειοπλαστική ότι υπάρχει εξασθένηση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης όταν συγχորηγείται με την ομεπραζόλη. Παρ'όλαυτα η επίδραση της ομεπραζόλης μελετήθηκε λαμβάνοντας υπόψιν εργαστηριακές παραμέτρους και όχι κλινικές.

Εκτός αυτών, σε αντίθεση μετά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δύο πρόσφατα ανακοινωμένες αναδρομικές μελέτες[12,13] έδειξαν ότι μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η παράλληλη χρήση ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων και μη, ισχαιμικών επιπλοκών.

Παρ'όλαυτα οι ασθενείς σ'αυτές τις μελέτες οι οποίοι έλαβαν ανταγωνιστές της αντλίας πρωτονίων ήταν γηραιότεροι και βαρέως πάσχοντες σε σχέση με αυτούς οι οποίοι δεν έλαβαν. Συμπερασματικά η βαρύτερη κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών και όχι η χρήση της ομεπραζόλης από μόνη της, μπορεί να εξηγήσει την χειρότερη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν ή δεν έλαβαν ομεπραζόλη.

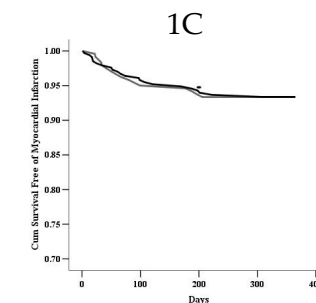
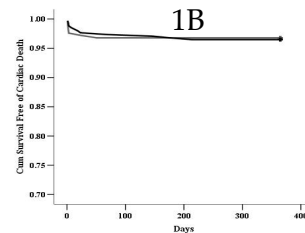
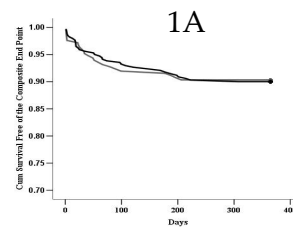
Στην παρούσα μελέτη, το βασικό αίτιο της ίδιας έκβασης των ασθενών που έλαβαν με αυτούς που δεν έλαβαν ομεπραζόλη μπορεί να είναι το ότι το κυτόχρωμα P450, η θέση του μεταβολισμού της κλοπιδογρέλης στον ενεργό μεταβολίτη της, έχει πολλά ισοένζυμα; Είναι δυνατό ότι μερικά από αυτά να επηρεάζονται από την ομεπραζόλη. Το κυτόχρωμα P450 2C19 ισοένζυμο φάνηκε στη μελέτη των Gilard και συνεργατών[10] ότι είναι ο στόχος της ανταγωνιστικής δράσης της ομεπραζόλης αλλά διαφορετικά ισοένζυμα μπορεί να λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό της κλοπιδογρέλης και να μένουν ανεπηρέαστα από την ομεπραζόλη όπως διαπιστώνεται σε διάφορες άλλες μελέτες [7-9,14,15].

Μεγάλη προσοχή πρέπει να δίνεται στις αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων τον ηπατικό μεταβολισμό και πως αυτό μπορεί να μεταφραστεί στο κλινικό επίπεδο.

Παρόμοια αμφιβολία είχε εκφραστεί και με άλλη ομάδα φαρμάκων όπως οι στατίνες και ιδιαίτερα μεταξύ της κλοπιδογρέλης και της ατορβαστατίνης, όπου είχε υποτεθεί αλληλεπίδραση στο κυτόχρωμα P450 ισοένζυμο 3A4[16]. Η κλινική επίπτωση αυτής της αλληλεπίδρασης που εξετάστηκε σε πρόσφατες μελέτες παραμένει ακόμα αμφίβολη [17-19].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης η θεραπεία με ομεπραζόλη δεν έχει καμμία επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας με κλοπιδογρέλη κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης. Ωστόσο απαιτούνται μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες ώστε να τεκμηριωθεί ότι η ομεπραζόλη δεν αλληλεπιδρά σε κλινικό επίπεδο, με την κλοπιδογρέλη που συστηματικά λαμβάνουν οι ασθενείς.



## SUMMARY

**BACKGROUND:** Because clopidogrel is converted to its active metabolite by P450 isoenzymes, which are also involved in the metabolism of omeprazole, there is concern regarding whether the action of clopidogrel would be reduced in patients also taking omeprazole.

**OBJECTIVE:** To evaluate the impact of omeprazole administration on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year following successful coronary stenting (CS).

**METHODS:** A total of 588 consecutive patients who underwent successful CS for stable or unstable coronary artery disease were studied. Patients were classified into those who were treated (group A, n=340) or not treated (group B, n=248) with omeprazole for seven or more consecutive days during the entire observation period. The composite of cardiac death or rehospitalization for nonfatal myocardial infarction during the first year was the prespecified primary study endpoint.

**RESULTS:** Baseline characteristics, and dual clopidogrel and acetylsalicylic acid drug therapy were well balanced between the study groups. By one year, the primary end point was reached by 58 (9.9%) patients, including 20 (3.4%) who died due to cardiac reasons and 38 (6.5%) who were rehospitalized because of a nonfatal myocardial infarction. Patients in groups A and B, respectively, were at similar risk of the primary composite end point (10% versus 9.7%, hazard ratio 1.1 [95% CI 0.6 to 1.8]; P=0.89).

**CONCLUSIONS:** According to the results of the present study, treatment with omeprazole had no impact on the clinical efficacy of clopidogrel drug therapy during the first year after successful CS.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bassand JP, Hamm C, Ardissino D, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
2. Schreiner GC, Laine L, Murphy SA, et al. Evaluation of proton pump inhibitor use in patients with acute coronary syndromes based on risk factors for gastrointestinal bleed. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:169-72.
3. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894-909.
4. Grossmann R, Sokolova O, Schnurr A, et al. Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. *Thromb Haemost* 2004;92:1201-6.
5. Gurbel PA, Tantry US. Drug insight: clopidogrel nonresponsiveness. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:387-95.
6. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:27-33.
7. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004;109:166-71.
8. Farid NA, Payne CD, Small DS, et al.
16. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-7.
17. Lotfi A, Schweiger MJ, Giugliano GR, et al; TIMI 22 Investigators. High-dose atorvastatin does not negatively influence clinical outcomes among clopidogrel treated acute coronary syndrome patients-a Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) analysis. *Am Heart J* 2007;154:101-8.
9. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *Can Med Assoc J* 2006;174:1715-22.
10. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
11. Foussas SG, Zairis MN, Patsourakos NG, et al. The impact of oral antiplatelet responsiveness on the long-term prognosis after coronary stenting. *Am Heart J* 2007;154:676-81.
12. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-8.
13. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
14. Savi P, Combalbert J, Gaich C, et al. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994;72:313-7.
15. Hulot J, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7.
- 2008;155:954-8.
18. Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2008;99:174-81.
19. Saw J, Brennan DM, Steinhilb SR, et al; CHARISMA Investigators. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:291-5.