

Tinjauan Interaksi Obat Clopidogrel dengan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dalam Terapi Kejadian Kardiovaskular

Diana Wijaya

Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida
Wacana, Jakarta, Indonesia
Alamat Korespondensi: diana.wijaya@ukrida.ac.id

Abstrak

Cardiovascular disease (CVD) merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia dan obat antitrombosit memiliki peran yang signifikan sebagai terapi utama dalam kejadian kardiovaskular. Salah satu efek samping penggunaan obat antitrombosit jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan saluran cerna. Hal ini menyebabkan terapi obat antitrombosit seperti clopidogrel diberikan bersamaan dengan *proton pump inhibitors* (PPI). Penggunaan PPI jenis inhibitor CYP2C19 yaitu omeprazole dan esomeprazole dapat mengurangi efikasi clopidogrel secara signifikan dan meningkatkan risiko terjadinya infark miokard. Mekanisme kerja PPI dapat menghambat kerja clopidogrel karena adanya reaksi kompetitif kedua obat dalam proses metabolisme obat terutama enzim CYP2C19 karena clopidogrel memerlukan aktivasi enzim CYP2C19 untuk diubah menjadi metabolit aktif. PPI yang dapat direkomendasikan bersamaan dengan clopidogrel adalah pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole dan dexlansoprazole karena menghambat CYP2C19 lebih lemah dibanding omeprazole dan esomeprazole.

Kata Kunci: *cardiovascular disease* (CVD), clopidogrel, enzim CYP2C19, interaksi obat, *proton pump inhibitors* (PPI).

A Review of the Interactions of Clopidogrel Drugs with Proton Pump Inhibitors (PPIs) in The Treatment of Cardiovascular Events

Abstract

Cardiovascular Disease (CVD) is one of the leading causes of death in the world. Anti-platelets have a significant role as a major therapy in cardiovascular events. One of the side effects of long term anti-platelets use is gastrointestinal bleeding. This results in antiplatelet therapy such as clopidogrel being given along with protein pump inhibitors (PPIs). The use of CYP2C19 inhibitor (omeprazole and esomeprazole) can significantly reduce the efficacy of clopidogrel and increase the risk of developing myocardial infarction. The mechanism of action of PPIs can inhibit the action of clopidogrel because of the competitive reaction of the drugs in the process of drug metabolism, especially the CYP2C19 enzyme because clopidogrel requires activation of CYP2C19 enzyme to be converted into active metabolites. PPIs that can be recommended together with clopidogrel are pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole dan dexlansoprazole because inhibit CYP2C19 lower than omeprazole and esomeprazole.

Keywords: *cardiovascular disease* (CVD), clopidogrel, CYP2C19 enzyme, drug interactions, *proton pump inhibitors* (PPI).

How to Cite :

Wijaya D. Tinjauan Interaksi Obat Clopidogrel dengan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dalam Terapi Kejadian Kardiovaskular. J Kdokter Meditek. 2021;27(2): 190-196. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1966> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktermeditek.v27i2.1966>

Pendahuluan

Cardiovascular disease (CVD) merupakan faktor penyebab kematian nomor satu di dunia pada tahun 2012.¹ Di Indonesia, jenis CVD yang memiliki prevalensi tertinggi di antaranya adalah penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan *stroke*.² Dalam CVD (khususnya kasus oklusi atau trombotosis), obat antitrombotik memiliki peran yang signifikan sebagai agen terapi untuk mencegah terjadinya infark.^{3,4} Agen antitrombotik yang telah menjadi *guideline* untuk penatalaksanaan berbagai jenis CVD salah satunya adalah clopidogrel.⁴ Clopidogrel bekerja dengan melakukan inhibisi aktivasi dan agregasi trombosit melalui beberapa proses enzimatis dalam tubuh.⁴ Di samping efek positif yang diberikan, perlu diperhatikan mengenai interaksi obat clopidogrel dengan pengobatan lain dalam kejadian kardiovaskular.

Insiden perdarahan saluran cerna pada pasien dengan CVD disebabkan oleh preskripsi obat antitrombotik yang kompleks.⁵ Pada pasien dengan risiko tinggi atau yang telah mengalami perdarahan saluran cerna, preskripsi obat *proton pump inhibitors* (PPI) dianjurkan dengan fungsi mensupresi produksi asam lambung untuk menyediakan suasana yang optimal dalam pembentukan fibrin.⁶ *Proton Pump Inhibitors* (PPI) khususnya telah direkomendasikan untuk mengurangi risiko perdarahan gastrointestinal pada pasien dengan *dual antiplatelet* (DAT) yaitu aspirin ditambah clopidogrel.⁷ Ditemukannya laporan kasus beberapa pasien yang menggunakan clopidogrel bersamaan dengan *proton pump inhibitors* (PPI) dapat meningkatkan risiko *major adverse cardiovascular events* (MACE) dan terjadi kontroversi serta perdebatan penggunaan bersamaan PPI dengan clopidogrel dalam pengobatan *Coronary Artery Disease* (CAD).⁸ Interaksi obat clopidogrel terhadap PPI pada kejadian kardiovaskular akan dibahas lebih lanjut dalam tinjauan pustaka ini dengan tujuan untuk memberikan gambaran bagi para klinisi untuk memberikan preskripsi pengobatan yang terbaik.

Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Clopidogrel merupakan salah satu obat yang paling sering dipreskripsikan oleh klinisi di seluruh dunia.⁹ Indikasi pemberian clopidogrel berdasarkan *guideline* yang dipublikasi oleh *American Heart Association* (AHA) yaitu sebagai

terapi CVD dengan aterosklerosis seperti pada sindrom koroner akut (SKA), pasien yang telah menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) dengan katup sintetik, dan *stroke*.³ Clopidogrel merupakan *prodrug* golongan *thienopyridine* yang diaktifkan oleh enzim *cytochrome 450 2C19* (CYP2C19) dalam tubuh.^{4,9} Clopidogrel bekerja dengan menghambat reseptor adenosin difosfat (ADP) P2Y₁₂ pada trombosit.^{9,10} Penggunaan clopidogrel terhadap deretan penyakit aterosklerosis pada jantung dan pembuluh darah telah ditemukan dapat mengurangi jumlah kematian, kejadian infark miokard, dan perburukan keadaan lainnya.¹¹ Dalam pemberian clopidogrel, perlu dipertimbangkan efek samping penggunaan jangka panjang yang signifikan dan paling sering ditemukan yaitu berupa perdarahan.^{12,13}

PPI merupakan obat yang digunakan pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan saluran cerna dan hanya fungsional dalam lingkungan asam pada lambung.¹⁴ PPI lebih potensial dibandingkan *histamine-2 receptor antagonists* (H2RA) dalam meningkatkan pH lambung.^{6,14} Beberapa studi mendapatkan bahwa PPI telah berhasil dalam terapi GERD dan ulkus peptikum, luka lambung akibat penggunaan NSAIDs, dan pencegahan terjadinya perdarahan berulang pada ulkus.¹⁴ PPI bekerja dengan meningkatkan pH lambung dengan menginhibisi enzim CYP2C19, yang merupakan agen aktivasi pada beberapa substansi, di antaranya adalah clopidogrel. Hingga saat ini, terdapat beberapa jenis PPI yang telah diakui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) antara lain: omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, dexlansoprazole, dan rabeprazole.^{14,15} Jenis PPI yang paling poten dalam menghambat enzim CYP2C19 adalah omeprazole. Sedangkan, inhibisi H⁺/K⁺-ATPase atau kemampuan dalam meningkatkan pH lambung rata-rata sama pada semua jenis PPI.¹² Berdasarkan sifat inhibisi terhadap enzim CYP2C19, PPI dibagi ke dalam dua kelompok yaitu penghambat kuat CYP2C19 (omeprazole dan esomeprazole) dan sedikit menghambat CYP2C19 (lansoprazole, pantoprazole, dexlansoprazole, dan rabeprazole).¹⁵

Interaksi Obat Clopidogrel dan PPIs

Kejadian CVD memerlukan preskripsi obat antitrombotik bahkan seringkali dipreskripsikan 2 hingga 3 jenis obat antitrombotik secara bersamaan dalam beberapa kondisi.⁵ Pemberian obat antitrombotik pada pasien risiko tinggi perdarahan

saluran cerna seperti pada pengguna NSAIDs juga meningkatkan risiko terjadinya perdarahan.^{15,16} Penggunaan obat antitrombosit ini dalam jangka panjang mengakibatkan orang dengan CVD tipe aterosklerosis didapati lebih banyak menderita perdarahan saluran cerna.¹⁷ Didapatkan dari 483.074 pasien pengguna clopidogrel, 157.248 pasien ditemukan menggunakan clopidogrel bersamaan dengan PPI.¹⁵

Penggunaan clopidogrel dan PPI secara bersamaan telah dibuktikan memiliki keterkaitan berdasarkan teori sejumlah studi, yaitu mengenai kaitannya dengan enzim CYP2C19 dalam tubuh.^{4,18} Clopidogrel merupakan *prodrug* yang memerlukan biotransformasi untuk menjadi metabolit aktif.⁴ Biotransformasi ini membutuhkan CYP2C19.⁴ Ditemukan bahwa penggunaan clopidogrel dan PPI pada sejumlah pasien terdapat peningkatan 40 hingga 53 persen dalam kejadian infark miokard.^{15,18,19} Hal ini disebabkan karena efikasi clopidogrel dapat berkurang dalam penggunaan yang bersamaan dengan PPI yang menghambat enzim aktivator clopidogrel.¹⁵ *Food and Drug Administration* (FDA) telah memberikan saran untuk tidak menggunakan PPI jenis inhibitor CYP2C19 yaitu omeprazole dan esomeprazole bersamaan dengan clopidogrel pada tahun 2009.¹⁵ FDA memperingatkan bahwa memberi jarak pemberian clopidogrel dan omeprazole tidak mengurangi efek interaksi obat tersebut.²⁰ Hal ini tidak berarti bahwa seluruh PPI tidak boleh digunakan dengan clopidogrel.¹⁵ Setelah adanya pengumuman oleh FDA mengenai tidak diperbolehkan untuk menggunakan clopidogrel dan omeprazole (serta esomeprazole yang merupakan enantiomer dari omeprazole), didapatkan bahwa penggunaan clopidogrel dengan PPI jenis inhibitor CYP2C19 menurun 66%, dan adanya kenaikan 5% pada penggunaan dengan non-inhibitor CYP2C19.¹⁵ Peningkatan yang paling signifikan dalam klinis merupakan penggunaan pantoprazole dan dexlansoprazole sebagai alternatif dari omeprazole.¹⁵

United States Food and Drug Administration (US FDA) tahun 2010 memberikan peringatan kedua tentang interaksi antara clopidogrel dan PPI terhadap penggunaan bersamaan Clopidogrel dan omeprazole dapat mengakibatkan pengurangan yang signifikan metabolit aktif clopidogrel dan menjelaskan bahwa hal tersebut terjadi pada penggunaan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yaitu omeprazole dan tidak untuk semua PPI karena tidak semua PPI memiliki efek penghambatan yang sama pada enzim (CYP 2C19) yang sangat penting

untuk konversi bentuk metabolit aktif Clopidogrel. FDA menyampaikan pantoprazole menjadi PPI alternatif untuk dipertimbangkan karena pantoprazole merupakan inhibitor lemah CYP2C19 dibandingkan omeprazole.²⁰

Food and Drug Administration (FDA) tahun 2011 memberikan peringatan ketiga bahwa terdapat interaksi antara clopidogrel dan PPI terhadap gangguan metabolisme enzim CYP2C19. Hindari penggunaan bersamaan clopidogrel dengan omeprazole/esomeprazole karena keduanya secara signifikan mengurangi aktivitas antiplatelet dari clopidogrel.²⁰ Pernyataan FDA untuk tidak menggunakan PPI dengan clopidogrel khususnya omeprazole dan esomeprazole pada keadaan dengan indikasi pemberian preskripsi kedua obat tersebut karena dapat mengurangi aktivitas antiplatelet dari clopidogrel secara signifikan.²⁰ Dalam kasus ini disarankan untuk menggunakan pantoprazole, dexlansoprazole, rabeprazole, atau lansoprazole.^{13,19} Pantoprazole dan lansoprazole menghambat CYP2C19 lebih ringan dibanding omeprazole dan esomeprazole.¹⁹ Selain itu, lansoprazole juga memiliki waktu paruh yang lebih cepat.¹⁹ Sehingga penggunaan PPI jenis non-inhibitor CYP2C19 bersamaan dengan clopidogrel tidak didapati adanya peningkatan signifikan dalam terjadinya kasus infark miokard atau perburukan lainnya.^{19,20}

European Medicines Agency (EMA) tahun 2010 merilis tentang interaksi antara clopidogrel dan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) menyatakan bahwa hanya penggunaan bersamaan clopidogrel dan omeprazole/esomeprazole yang menimbulkan interaksi obat yang tidak diharapkan.²¹

Health Canada memberikan peringatan tentang interaksi antara clopidogrel dan PPI (omeprazole) inhibitor CYP2C19 dalam tingkatan moderat karena dapat mengurangi aktivitas farmakologi dari clopidogrel. Hindari penggunaan inhibitor CYP2C19 kuat atau moderat dengan clopidogrel. Pertimbangkan untuk menggunakan penghambat CYP2C19 yang lemah seperti pantoprazole dan memiliki efek lebih lemah pada aktivitas farmakologi dari clopidogrel dibandingkan omeprazole.²²

Canadian Cardiovascular Society Guidelines menyampaikan tentang interaksi efek farmakodinamik antara clopidogrel dan PPI dan temuan awal dari studi observasional menunjukkan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada pengguna bersamaan clopidogrel dan PPI. Data baru ini diterbitkan dari uji coba klinis secara acak menunjukkan bahwa risiko ini mungkin secara

klinis signifikan. *Proton pump inhibitor* yang minimal menghambat CYP2C19 lebih disarankan untuk pasien yang menggunakan clopidogrel untuk mengurangi risiko efek samping perdarahan gastrointestinal bagian atas.²²

The American College of Cardiology Foundation / American College of Gastroenterology / American Heart Association (ACCF / ACG / AHA) tahun 2008 merekomendasikan bahwa pasien yang diresepkan clopidogrel dengan aspirin harus menerima *Proton Pump Inhibitor (PPI)* untuk mengurangi risiko perdarahan gastrointestinal.²³ *The American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions guidelines for cutaneous coronary intervention* tahun 2011 menyatakan bahwa PPI harus digunakan pada pasien dengan riwayat perdarahan gastrointestinal sebelumnya tetapi penggunaan rutin PPI tidak direkomendasikan untuk pasien dengan risiko rendah perdarahan gastrointestinal dan pemeriksaan fungsi trombosit dapat dipertimbangkan pada pasien yang mempunyai risiko tinggi.²³

The American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association pada tahun 2012 menyampaikan revisi pedoman untuk Manajemen Pasien dengan *Unstable Angina/Non-ST Elevation MI* bahwa tidak melarang penggunaan *Proton Pump Inhibitor (PPI)* dalam indikasi klinis yang sesuai. Namun, perlu dipertimbangkan potensi risiko dan manfaat dari terapi kombinasi tersebut, sebagai alternatif direkomendasikan pemberian pantoprazole atau antagonis reseptor histamin H₂ sebagai kombinasi pemberian untuk mengurangi risiko efek samping perdarahan gastrointestinal.²³

Interaksi obat yang terjadi antara clopidogrel dengan PPI atau dengan obat lainnya dipengaruhi oleh polimorfisme genetik, dimana resistensi clopidogrel lebih banyak ditemukan pada orang Asia seperti Jepang, Hongkong, dibandingkan dengan orang Kaukasia seperti orang Eropa.²⁴ Resistensi clopidogrel yang dimaksud yaitu penurunan efikasi clopidogrel baik pada penggunaan dosis tunggal maupun yang bersamaan dengan obat lain, seperti salah satunya adalah PPI.²⁴ Polimorfisme genetik yang ditemukan pada orang Asia yaitu terdapat 50% dari seluruh populasi Asia yang memiliki setidaknya satu alel hilang-fungsi-CYP2C19 yang dapat mengakibatkan preskripsi clopidogrel sendiri dalam dosis tunggal menjadi tidak efektif.²⁵

Sehingga, dalam memberikan preskripsi pada pasien yang diketahui memiliki polimorfisme genetik demikian dianjurkan untuk preskripsi dengan dosis yang lebih tinggi.²⁶ Untuk penelitian selanjutnya disarankan untuk meneliti obat poten yang kini sedang hangat diperbincangkan sebagai alternatif clopidogrel, yaitu prasugrel dan ticagrelor.²⁷

Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Jean-Sébastien Hulot et al (2010) meringkas risiko kardiovaskular penggunaan clopidogrel pada pasien menurut metabolisme enzim CYP2C19 Sitokrom P450 dengan *Proton Pump Inhibitor (PPI)*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara hilangnya fungsi sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) (10 studi, 11.959 pasien) dan penggunaan inhibitor pompa proton (PPI) dari 13 studi, 48.674 pasien menyatakan efek iskemik yang merupakan kejadian kardiovaskular yang merugikan *major adverse cardiovascular events (MACE)* pada pasien yang diobati dengan clopidogrel. Mereka mengidentifikasi 11.959 pasien pembawa CYP2C19 mengalami peningkatan risiko MACE dibandingkan dengan *noncarriers*. Pengguna PPI mengalami peningkatan risiko untuk MACE dan kematian dibandingkan dengan bukan pengguna PPI. Namun, secara signifikan dipengaruhi oleh risiko kardiovaskular awal, menjadi signifikan hanya dalam pasien berisiko tinggi.²⁸

Sebuah Uji acak plasebo-terkontrol, studi banding *crossover* oleh Angiolillo DJ et al (2011) tentang efek diferensial dari omeprazole dan pantoprazole pada farmakodinamik dan farmakokinetik clopidogrel pada subjek sehat. Mereka mengidentifikasi 282 subjek sehat untuk menyelidiki apakah ada interaksi antara clopidogrel dan inhibitor pompa proton (PPI). Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi obat-obat secara metabolik ada antara clopidogrel dan omeprazole tetapi tidak antara clopidogrel dan pantoprazole.²⁹

Sebuah studi acak dilakukan untuk menentukan apakah efek omeprazole dan pantoprazole pada Clopidogrel seperti yang terlihat dalam studi yang diuraikan di atas, adalah efek golongan *Proton Pump Inhibitor (PPI)* oleh Thomas Cuisset, MD et al (2009) mengevaluasi perbandingan pengaruh omeprazole dan pantoprazole pada dosis pemeliharaan 150 mg clopidogrel. Mereka mengidentifikasi 104 pasien untuk membandingkan efek dari 2 inhibitor pompa proton (PPI) pada respon trombosit terhadap clopidogrel setelah *stenting* koroner untuk non-ST-

segmen elevasi sindrom koroner akut (NSTE ACS). Setelah 1 bulan, pasien yang menerima pantoprazole memiliki respon trombosit signifikan lebih baik terhadap clopidogrel yang dinilai dengan analisis fosforilasi VASP PRI dan peneliti mengidentifikasi kelompok omeprazole tidak menanggapi lebih clopidogrel dibandingkan kelompok pantoprazole. Sebaliknya, peneliti tidak melihat perbedaan yang signifikan dalam reaktivitas trombosit dengan ADP-Ag antara omeprazole dan kelompok pantoprazole. Temuan ini menunjukkan penggunaan preferensial pantoprazole dibandingkan dengan omeprazole pada pasien yang menerima clopidogrel untuk menghindari interaksi negatif dengan CYP2C19.³⁰

Sebuah uji klinis oleh Deepak L. Bhatt et al (2010) mengevaluasi clopidogrel dengan atau tanpa omeprazole di Penyakit Arteri Koroner. Mereka berencana untuk mendaftarkan sekitar 5.000 pasien, total 3.873 secara acak dan 3.761 dimasukkan dalam analisis dibandingkan dengan plasebo. Data yang tersedia menunjukkan ada interaksi antara clopidogrel kardiovaskular jelas dengan omeprazole, namun hasil kami tidak menyimpulkan perbedaan klinis yang berarti dalam kejadian kardiovaskular karena penggunaan PPI. Data tidak dipublikasikan penelitian dihentikan lebih awal karena kekurangan dana sponsor.³¹

Simpulan

Kejadian CVD tipe aterosklerosis seperti pada SKA, stroke, penggunaan PCI dengan katup sintetik pada jantung memerlukan terapi revaskularisasi dengan obat antitrombotik. Terapi yang direkomendasikan dan merupakan obat kedua yang paling sering dipreskripsikan adalah clopidogrel. Clopidogrel memerlukan aktivasi enzim CYP2C19 untuk diubah menjadi metabolit aktif. Penggunaan obat antitrombotik jangka panjang dapat meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna pada populasi risiko tinggi. Penggunaan PPI jenis inhibitor CYP2C19 yaitu omeprazole dan esomeprazole dapat mengurangi efikasi clopidogrel secara signifikan sehingga meningkatkan risiko terjadinya infark miokard. Penurunan efikasi clopidogrel saat digunakan dengan PPI lebih banyak ditemukan pada populasi Asia dibandingkan dengan populasi Kaukasia dikarenakan adanya polimorfisme genetik. PPI yang dapat direkomendasikan untuk digunakan bersamaan dengan clopidogrel apabila terdapat indikasi pemberiannya adalah rabeprazole, pantoprazole, lansoprazole, dan dexlansoprazole

karena sifat inhibisinya terhadap CYP2C19 yang lebih lemah dibandingkan omeprazole atau esomeprazole.

Daftar Pustaka

1. McAloon C, Boylan L, Hamborg T, Stallard N, Osman F, Lim P, et al. The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:256-64.
2. Balitbang Kemenkes RI. 2013. Riset kesehatan dasar; Riskesdas. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI. [cited 2021 Feb 20] Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik-.html>
3. Levine G, Bates E, Bittl J, Brindis R, Fihn S, Fleisher L, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes, and 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Circulation*. 134(10):e123-e55.
4. Jiang X, Samant S, Lesko L, Schmidt S. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54(2):147-66.
5. Kim J, Lee J, Shin C, Lee D, Park B. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2015;3(1): p.e000133.

6. Sugimoto M, Jang J, Yoshizawa Y, Osawa S, Sugimoto K, Sato Y, et al. Proton pump inhibitor therapy before and after endoscopic submucosal dissection: a review. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*. 2012;1-11.
7. Liu TJ, Cynthia AJ. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2010;30(3):275–89
8. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Penyakit Gastroesophageal Refluks Disease di Indonesia. *Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia*. 2013 <https://caiherang.com/wp-content/uploads/2019/10/Syam-et-al.-2013-Revisi-Konsensus-Nasional-Penatalaksanaan-Penyakit-Refluks-Gastroesophageal-Gastroesophageal-Reflux-Disease-GERD-.pdf>
9. Ko D, Krumholz H, Tu J, Austin P, Stukel T, Koh M, et al. Clinical outcomes of plavix and generic clopidogrel for patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11(3):p.e004194.
10. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE., ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):e1-157.
11. Chua D, Ignaszewski A. Clopidogrel in acute coronary syndromes. *BMJ*. 2009;338:b1180.
12. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, Moake JL, Bell WR, Tarantolo SR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342:1773–77.
13. Bhatt DL, Byron MP, Byron L, Cryer MD, Charles F, Thomas J, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;363(11):1909-17.
14. Mossner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:27-8.
15. Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel H, Lasch K, et al. Changes in practice patterns of clopidogrel in combination with proton pump inhibitors after an FDA safety communication. *PLOS ONE*. 2016;11(1):p.e0145504.
16. Cardoso R, Benjo A, DiNicolantonio J, Garcia D, Macedo F, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1): p.e000248.
17. Abraham N. Gastrointestinal bleeding in cardiac patients. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014 30(6):609-14.
18. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, Yao J, Breall JA, Desta Z, et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the Clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy*. 2010;30:787–96.
19. US Food and Drug Administration. Early communication about ongoing safety review of Clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix). [cited 2021 Mar 2]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostMarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>
20. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. [cited 2010 May 5] Available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>.
21. Health Canada: Recall and Safety alerts: Potential interaction of proton pump inhibitors (PPIs) with plavix (clopidogrel)-For the Public. August 20, 2009. [cited 2009 Au 20]. Available from: <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2009/14054a-eng.php>.
22. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O’Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: Approaches to the FDA “boxed warning” a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the American heart association endorsed by the society for cardiovascular angiography and interventions and the society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010;2:155-62.
23. Vassiliou V, Silva A, Kavvoura F, Schofield R, Rowlands DB. Reducing co-administration of clopidogrel and proton pump inhibitors in acute coronary syndromes. *J R Coll Physicians Edinb* 2012; 42:21–3.

24. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
25. Hasan M, Basri H, Hin L, Stanslas J. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: Why the Asian population requires special attention. *International Journal of Neuroscience*. 2012;123(3):143-54.
26. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [Internet]. *Fda.gov*. 2018 [cited 2018 May 4]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
27. Biondi-Zoccai G. Alternatives to clopidogrel for acute coronary syndromes: Prasugrel or ticagrelor? *World Journal of Cardiology*. 2010;2(6):131.
28. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Silvain J, Pena A, Bellemain AA, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel treated patients according to cytochrome P450 2C19* loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:134–43.
29. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, Ollier C, Nicolas O, Bergougnan L., et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebocontrolled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89:65–74.
30. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose. The PACA (Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1149–53.
31. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909–17.