

Dr n. med. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Zastosowanie pantoprazolu w chorobach układu sercowo-naczyniowego

The use of pantoprazole in diseases of the cardiovascular system

Summary

Proton pump inhibitors (PPIs) have been used for many years and belong to one of the most frequently prescribed groups of drugs. The main clinical indications for the implementation of PPIs include the treatment of: gastroesophageal reflux disease (GERD), gastric and duodenal ulcer disease, as well as eradication of *Helicobacter pylori*. It is worth remembering, however, that PPIs are also often used by patients with various cardiovascular diseases receiving antiplatelet and/or anticoagulant therapy, burdened with an increased risk of bleeding complications to prevent gastrointestinal bleeding, which is one of the most common adverse events of anticoagulant therapy^[1,2]. Many effective PPIs are available on the pharmaceutical market, but not all can be safely used by patients treated with antiplatelet drugs; especially clopidogrel. Against the background of other drugs in this group, pantoprazole stands out, which combines effectiveness and safety of action without adversely affecting the efficacy of antiplatelet therapy^[1,2]. Knowledge of the indications for the implementation of PPI therapy in patients at high cardiovascular risk and the selection of the appropriate drug are crucial for the optimization of pharmacotherapy aimed at reducing the risk of adverse events of anticoagulant therapy while maintaining its effectiveness.

Keywords: proton pump inhibitors, pantoprazole, antiplatelet therapy, clopidogrel, cardiovascular diseases

Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej, pantoprazol, leczenie przeciwplateletowe, klopidogrel, choroby układu sercowo-naczyniowego

Inhibitory pompy protonowej (IPP, *proton pump inhibitors*) są stosowane od wielu lat i należą do jednej z najczęściej przepisywanych grup leków. Główne kliniczne wskazania do wdrożenia IPP obejmują leczenie choroby refluksowej przełyku, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, jak również eradykację *Helicobacter pylori*. Warto jednak pamiętać, że IPP są również często stosowane przez chorych z różnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego otrzymujących leczenie przeciwplatetowe i/lub przeciwkrzepliwie, obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych celem profilaktyki krwawienia z przewodu pokarmowego, które stanowi jedno z najczęstszych działań niepożądanych terapii przeciwzakrzepowej^[1,2]. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele skutecznych IPP, niemniej jednak nie wszystkie mogą być bezpiecznie stosowane przez chorych leczonych przeciwplatetoowo, zwłaszcza klopidogrelem. Na tle innych leków tej grupy wyróżnia się pantoprazol, który łączy w sobie efektywność i bezpieczeństwo, nie wpływając przy tym

niekorzystnie na skuteczność farmakoterapii lekami przeciwplatetoowymi^[1,2]. Znajomość wskazań do wdrożenia terapii IPP u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz wybór odpowiedniego leku są kluczowe dla optymalizacji farmakoterapii mającej na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leczenia przeciwzakrzepowego przy jednoczesnym zachowaniu jego skuteczności.

Wprowadzenie

Inhibitory pompy protonowej należą do jednej z najczęściej stosowanych grup leków. Mechanizm działania opiera się na wybiórczym hamowaniu pompy protonowej (ATP-azy K^+/H^+), które skutkuje długotrwałym zmniejszeniem wydzielania kwasu solnego przez komórki okładziny żołądka. Warto pamiętać, że skutek obniżenia kwasności w żołądku dochodzi do odwracalnego nasilenia uwalniania gastryny^[3,4]. Najczęstsze wskazania do stosowania IPP

obejmują leczenie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, zwłaszcza z towarzyszącym zakażeniem *Helicobacter pylori*, choroby refluksowej przełyku (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) oraz zapobieganie jej nawrotom, leczenie zespołu Zollingera-Ellisona. Inhibitory pompy protonowej są również stosowane w profilaktyce choroby wrzodowej w trakcie długotrwałego leczenia niesterydowymi i sterydowymi lekami przeciwzapalnymi^[1-3]. Ponadto IPP pozwalają skutecznie obniżyć ryzyko wystąpienia powikłań żołądkowo-jelitowych, w tym krwawień z przewodu pokarmowego, u chorych leczonych przeciwwkrzepowo predysponowanych do ich wystąpienia^[1,2]. Jednym z najczęściej stosowanych IPP w praktyce klinicznej jest pantoprazol, który cechuje bardzo wysoka skuteczność działania pozwalająca na wyleczenie większości owrzodzeń żołądka i dwunastnicy w okresie 2-8 tygodni terapii oraz ustąpienie objawów GERD już po 7 dniach stosowania^[2-4]. Jednocześnie pantoprazol skutecznie zapobiega powikłaniom krwotocznym w przebiegu leczenia przeciwwkrzepliwego^[1-4]. Należy również podkreślić, że jest jednym z najbezpieczniejszych IPP w terapii skojarzonej z lekami przeciwplatetkowymi, zwłaszcza kłopidogrelem^[1,2].

Pantoprazol na tle innych inhibitorów pompy protonowej: podobieństwa i różnice

Pantoprazol po podaniu doustnym całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, a jego biodostępność sięga prawie 77%. Warto pamiętać, że pokarm nie zmniejsza biodostępności leku, ale może wpłynąć na opóźnienie wystąpienia maksimum jego działania. Pantoprazol aż w 98% wiąże się z białkami osocza, t_{max} wynosi ok. 2-3 h, a $t_{0,5}$ jedynie 1,5 h, co nie koreluje z rzeczywistym czasem trwania hamującego wpływu na wydzielanie kwasu solnego. Metabolizm pantoprazolu odbywa się wyłącznie w wątrobie, z udziałem cytochromu P450, a metabolity są wydalane przede wszystkim przez nerki^[3,4]. Warto jednak zaznaczyć, że najczęściej nie obserwuje się istotnych interakcji z innymi lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450. Warto jednak pamiętać, że podobnie jak inne IPP pantoprazol może wpływać na biodostępność innych leków, zwłaszcza wymagających kwaśnego środowiska do skutecznego działania^[3,4]. W praktyce klinicznej zaobserwowano również istotny wpływ pantoprazolu i innych IPP na poziom INR, który ulegał istotnemu wydłużeniu podczas jednoczesnej terapii warfaryną, dlatego należy monitorować terapię przeciwkrzepliwą szczególnie na początku stosowania IPP, zwłaszcza w dużej dawce, celem zapobiegania niebezpiecznym

skutkom możliwych wahań wskaźnika^[1-4]. Pantoprazol cechuje bardzo wysoka skuteczność działania, którą zapewnia dawka 40-80 mg w leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, oraz 40 mg w leczeniu GERD oraz eradykacji *Helicobacter pylori*. Dawkowanie pantoprazolu w terapii podtrzymującej i profilaktyce nawrotów z reguły nie przekracza 20 mg/dobę^[3,4]. Leczenie wszystkimi IPP wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, takich jak przede wszystkim bóle, zawroty głowy, dolegliwości żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, nudności, wzdęcia, zaparcia), wysypki skórne, rzadziej osłabienie, zmęczenie czy zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Dolegliwości żołądkowe wynikają najczęściej z rozrostu flory bakteryjnej jelit będącego skutkiem obniżenia kwaśności soku żołądkowego. Ponadto wykazano istotny związek pomiędzy długotrwałą terapią IPP a niedoborami mikroelementów, zwłaszcza magnezu. U chorych z marskością wątroby stosowanie IPP może również zwiększać ryzyko wystąpienia samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej^[3,4]. Niektórzy autorzy sugerują niekorzystny wpływ stosowania IPP na częstość występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Shih CJ i wsp. wykazali, że IPP mogą zwiększać częstość zawału mięśnia sercowego; podobnych obserwacji dokonali również Shah NH i wsp.^[5,6] Ze względu na brak dużych randomizowanych badań dotyczących tego zagadnienia powyższe doniesienia nadal pozostają kontrowersyjne. Ponadto większość autorów uznała jednak, że korzyści z leczenia IPP przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych^[1,2,5].

Wskazania do zastosowania inhibitora pompy protonowej u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego

W ostatnich latach systematycznie wzrasta liczba chorych leczonych przeciwwkrzepowo^[7]. W związku z intensywnym rozwojem kardiologii inwazyjnej znacząco zwiększyła się populacja chorych leczonych z zastosowaniem przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI, percutaneous coronary interventions), zwłaszcza z implantacją stentów powlekanych, które wiążą się z koniecznością m.in. kilkumiesięcznej podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, dual antiplatelet therapy), o czasie trwania ściśle uzależnionym od wskazań do ich przeprowadzenia. Wśród najczęstszych wskazań do zastosowania leczenia przeciwkrzepliwego w praktyce klinicznej znajdują się: profilaktyka zakrzepowo-zatorowa w przebiegu migotania/trzepotania przedsionków, profilaktyka wystąpienia i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz za-

pobieganie jej nawrotom, a także profilaktyka incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych z protezami zastawkowymi^[7]. Ponadto istotnie wzrasta liczba chorych na tzw. leczeniu potrójnym, tj. otrzymujących nie tylko dwa leki przeciwplatekcyjne, ale również lek przeciwkrzepliwy. Wśród nich zdecydowanie dominują chorzy z migotaniem przedsionków, po przebytych PCI w trybie planowym lub w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych. Długotrwałe leczenie przeciwplatekcyjne i/lub przeciwkrzepliwie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, zwłaszcza krwawień z układu moczowego i przewodu pokarmowego^[1,2,7]. Należy podkreślić, że wystąpienie powikłań krwotocznych istotnie pogarsza rokowanie, zwiększa częstość wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz znacząco zmniejsza compliance wśród chorych leczonych przeciwzakrzepowo. Chorzy obciążeni czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia powikłań żołądkowo-jelitowych wymagają zastosowania profilaktyki, w tym farmakologicznej, z użyciem IPP^[1,2,7]. Wobec powyższych u wszystkich chorych, u których przewiduje się długotrwałe leczenie przeciwplatekcyjne i/lub przeciwkrzepliwie, należy oszacować potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W 2009 r. został opublikowany Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplatekowego na podstawie wytycznych ACCF/AHA/ACG, w którym zwrócono szczególną uwagę na obecność czynników ryzyka oraz przedstawiono algorytm postępowania^[1]. W ostatnich wytycznych dotyczących postępowania w ostrym zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) uaktualniono i sprecyzowano wskazania do stosowania IPP u chorych poddanych podwójnemu leczeniu

przeciwplatekowemu^[8]. Leczenie IPP zalecono chorym leczonym dwoma lekami przeciwplatekowymi obciążonym wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (Tabela 1).

Grupę chorych szczególnie narażoną na wystąpienie powikłań ze strony przewodu pokarmowego stanowią ci, u których zastosowano leczenie potrójne^[1,2,7]. Według aktualnych wytycznych dotyczących podwójnej terapii przeciwplatekowej z 2017 r. u tych chorych zaleca się nie tylko rutynową terapię IPP, ale także dokładną ocenę ryzyka niedokrwiennego i krwotocznego przed wdrożeniem terapii potrójnej i określeniem czasu jej trwania, stosowanie terapii potrójnej najkrócej jak to możliwe, wybór klopidogrelu zamiast innych leków przeciwplatekowych (tikagrelor, prasugrel), stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, acetylsalicylic acid) w małej dawce (< 100 mg), preferowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, non-vitamin K anticoagulants), najlepiej w zredukowanej dawce, dążenie do uzyskania INR w dolnym przedziale terapeutycznym, tj. 2,0-2,5^[7].

Jaki inhibitor pompy protonowej wybrać u chorego leczonego przeciwzakrzepowo?

IPP a leki przeciwplatekowe

Wybór inhibitora pompy protonowej u chorych leczonych przeciwzakrzepowo nie powinien być przypadkowy. Szczególnej uwagi wymagają chorzy leczeni podwójnie przeciwplatekowo oraz poddani terapii potrójnej, w tym klopidogrelem. Klopidogrel jest prolekiem, który podlega dwuetapowej konwersji w wątrobie do aktywnego metabolitu – inhibitora P2Y₁₂. W pierwszym etapie, z udziałem izoenzymów CYP1A2, CYP2B6 oraz CYP2C19, powstaje 2-okso-klopidogrel, który następnie, z udziałem CYP2B6, CYP2C19 oraz CYP3A4, jest utleniany do aktywnego metabolitu wiążącego się z receptorem P2Y₁₂^[2-4]. Warto zaznaczyć, że nawet u 1/3 chorych leczonych klopidogrelem występuje polimorfizm CYP2C19, który może być odpowiedzialny za zmniejszoną konwersję proleku do aktywnego metabolitu^[7]. Na podstawie wyników wielu badań wykazano, że niektóre IPP mogą wchodzić w niekorzystną interakcję z klopidogrelem prowadzącą do zmniejszenia jego skuteczności. Większość doniesień dotyczy omeprazolu, który wskutek zahamowania aktywności CYP2C19 utrudnia konwersję klopidogrelu – proleku – do aktywnego metabolitu^[9-14]. W rzeczywistości wszystkie IPP, choć w zróżnicowanym stopniu, wpływają niekorzystnie na aktywność przeciwplatekową klopidogrelu (Rycina 1).

Tabela 1. Wskazania do zastosowania IPP celem prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych u chorych leczonych podwójnie przeciwplatekowo^[1,8]

Krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie
Leczenie przeciwkrzepliwie
Przewlekłe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów
Współistnienie co najmniej 2 spośród następujących czynników ryzyka:
<input type="checkbox"/> wiek ≥65 lat
<input type="checkbox"/> zakażenie <i>Helicobacter pylori</i>
<input type="checkbox"/> przewlekłe spożywanie alkoholu
<input type="checkbox"/> dyspepsja
<input type="checkbox"/> choroba refluksowa przełyku

Ryc. 1. Wpływ IPP na CYP2C19 (zmodyfikowano na podstawie 2-4)

Należy jednak podkreślić, że kwestia niekorzystnego wpływu IPP na częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych leczonych kłopidogrelem nie została jednoznacznie rozstrzygnięta^[2]. Według niektórych autorów rodzaj stosowanego IPP nie wywiera istotnego wpływu na rokowanie u tych chorych^[2,15-17]. W badaniu PRODIGY nie zaobserwowano większej częstości wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po przebytych PCI leczonych podwójnie przeciwplatekowo (ASA+kłopidogrel)^[18]. Według innych dołączenie IPP u chorych otrzymujących podwójne leczenie przeciwplatekowe (ASA+kłopidogrel) istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych^[19-21]. Wyniki jednego z badań wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia kolejnego zawału mięśnia sercowego u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym leczonych IPP, z wyjątkiem pantoprazolu^[13]. Warto jednak zwrócić uwagę, że populacja chorych leczonych IPP najczęściej obejmowała chorych obciążonych licznymi schorzeniami towarzyszącymi^[2]. Niemniej jednak ze względu na brak dużych, randomizowanych badań, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji lekowych, u chorych leczonych kłopidogrelem, dokonując wyboru IPP, należy preferować pantoprazol na niekorzyść innych leków z tej grupy^[1,2]. Należy zaznaczyć, że powyższe obserwacje nie dotyczą chorych leczonych tikagrelomem lub prasugrelem. Zarówno w badaniu TRITON-TIMI 38, jak również PLATO, nie potwierdzono niekorzystnego wpływu IPP, niezależnie od rodzaju preparatu, na skuteczność obu powyższych leków^[2,22]. Większość chorych obciążonych chorobami układu krążenia stosuje przewlekle ASA w prewencji pierwotnej lub wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Niektórzy au-

torzy sugerują, że IPP mogą wywierać hamujący wpływ na aktywność przeciwplatekową ASA, a jedną z potencjalnych przyczyn może być zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego. Niemniej jednak wyniki dostępnych badań są nadal niejednoznaczne^[2,23,24], wobec powyższych IPP są zalecane w profilaktyce krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w grupie chorych wysokiego ryzyka leczonych ASA^[2].

IPP a leki przeciwkrzepliwe

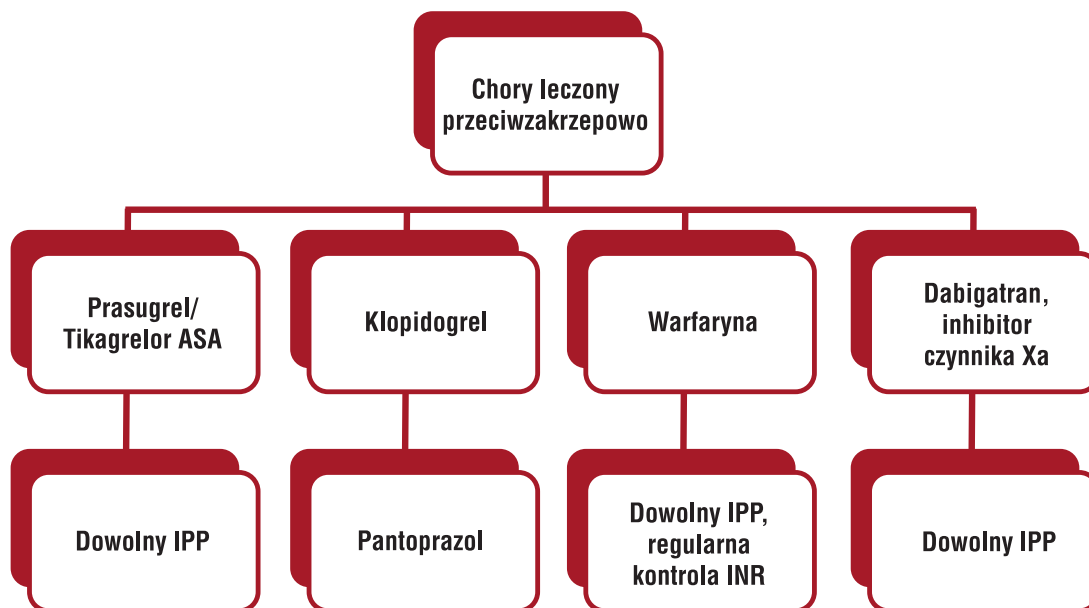
Warto zwrócić uwagę na chorych poddawanych tzw. leczeniu potrójnemu, tj. dwoma lekami przeciwplatekowymi oraz lekiem przeciwkrzepliwym, głównie warfaryną lub NOAC. W powyższej grupie chorych ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych jest istotnie podwyższone, dlatego należy zawsze rozważyć niezwłoczne wdrożenie profilaktyki, stosując jeden z IPPs^[1,2,7]. W jednym z najnowszych badań przeprowadzonych w grupie chorych leczonych ASA, ASA i rywaroksabanem lub rywaroksabanem pantoprazol istotnie zmniejszał ryzyko krwawienia z istniejących zmian błony śluzowej żołądka i jelit^[25]. Większość IPP istotnie przyspiesza wchłanianie warfaryny, a także może powodować wahania poziomu INR, który powinien być regularnie kontrolowany podczas jednoczesnej terapii antagonistami witaminy K. Dotychczas nie wykazano natomiast istotnego klinicznie wpływu IPP na skuteczność terapii przeciwkrzepliwiej z zastosowaniem NOAC, zarówno z grupy inhibitorów czynnika IIa, jak i Xa^[2].

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, warto rozważyć stosowanie w praktyce klinicznej algorytmu zaproponowanego przez Agewall'a S i wsp., który dotyczy przede wszystkim chorych po ostrym zespole wieńcowym poddanych DAPT, aczkolwiek może być rozszerzony na populację chorych leczonych długotrwale przeciwzakrzepowo^[2] (Rycina 2). Warto również zaznaczyć, że profilaktyka powikłań krwotocznych z zastosowaniem IPPs wpływa korzystnie na przestrzeganie zaleceń przez chorych leczonych DAPT^[26].

Podsumowanie

Leczenie przeciwzakrzepowe oraz profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych stanowią ważną gałąź farmakoterapii stosowanej u chorych obciążonych wieloma różnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego. Warto jednak zaznaczyć, że przewlekła terapia przeciwzakrzepowa wiąże się z istotnie podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych. Do grupy szczególnie narażonej na powikłania krwo-

Ryc. 2. Algorytm leczenia IPP u chorych leczonych przeciwzakrzepowo (zmodyfikowano na podstawie²)



toczne ze strony przewodu pokarmowego należą chorzy obciążeni wyjściowo dodatkowymi czynnikami ryzyka. Wczesne wdrożenie profilaktyki z zastosowaniem IPP może zapobiec wystąpieniu wielu niepożądanych incydentów krwotocznych. Należy jednak pamiętać o odpowiednim doborze leków z tej grupy, aby utrzymać pożądaną równowagę pomiędzy bezpieczeństwem a skutecznością leczenia przeciwzakrzepowego.

Piśmiennictwo:

1. Imiela J, Opolski G, Rydzewska G i wsp. Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplateletowego. *Kardiologia Pol* 2009; 67: 536-538.
2. Agewall I, Cattaneo M, Collet JP i wsp. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *European Heart Journal* (2013) 34, 1708-1715 doi:10.1093/eurheartj/ehs042.
3. Indeks leków medycyny praktycznej [www. mp.pl](http://www.mp.pl).
4. Katzung B, Trevor A. *Basic and clinical pharmacology* 14e, McGraw-Hill Education 2017.
5. Shih CJ, Chen YT, Ou SM i wsp. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177(1):292-7.
6. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A i wsp. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6):e0124653. doi: 10.1371/journal.pone.0124653. eCollection 2015.
7. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) do spraw stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej w chorobie wieńcowej. Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. *Kardiologia Polska* 2017; 75, 12: 1217-1299; DOI: 10.5603/KP.2017.0224.
8. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 229-313; DOI: 10.5603/KP.2018.0041.
9. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, 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.
10. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84.

11. 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. [12] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-5.
13. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 31: 180-7.
14. Sibbing D, Morath T, Stegheer J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.
15. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA i wsp; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367:1297-1309.
16. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
17. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U, Ellert J, Schulz S, Byrne RA, Mehilli J, Schoenig A, Kastrati A. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost* 2010;104:626-632.
18. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, Biscaglia S i wsp. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studyY trial. *Am Heart J*. 2016;174:95-102.
19. Grove EL, Würtz M, Schwarz P, Jorgensen NR, Vestergaard P. Gastrointestinal events with clopidogrel: a nationwide population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 2012; (in press) DOI: 10.1007/s11606-012-2208-0.
20. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada AS, Solow BK, Addiego JE, Ramsey S. Risk of re-hospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med* 2010;170:704-710.
21. Niu Q, Wang Z, Zhang Y i wsp. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Mar;22(2):142-152. doi: 10.1177/1074248416663647.
22. Storey RF, Angiolillo D, Patil S, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon C, Becker R, Wallentin L. Inhibitory effects of ticagrelor compared to clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456-1462.
23. Charlot M, Grove EL, Hansen PR i wsp. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in ASA treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342: d2690.
24. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of ASA is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010;96:368-371.
25. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J i wsp. COMPASS investigators. Pantoprazole to Prevents Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 May 2. pii: S0016-5085(19)36764-2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041.
26. Jensen BE, Hansen JM, Larsen KS i wsp. Randomized clinical trial: the impact of gastrointestinal risk factor screening and prophylactic proton pump inhibitor therapy in patients receiving dual antiplatelet therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;29(10):1118-1125. doi: 10.1097/MEG.0000000000000934.