

Interazione tra inibitori di pompa protonica e antiaggreganti piastrinici: basi farmacologiche e implicazioni cliniche

A cura di
Corrado Blandizzi

Divisione di Farmacologia, Dipartimento
di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa

IN FOCUS

Interazione tra inibitori di pompa protonica e antiaggreganti piastrinici: basi farmacologiche e implicazioni cliniche

Anno XVI, N. 2, marzo 2013

ISBN 978 88 6756 031 8

ISSN 2035-0252

Comitato Editoriale

Denis Bilotta

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Loredana Biscardi

inScienceCommunications

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2013 Springer Healthcare Italia S.r.l.

In Focus. Registrazione del Tribunale di Milano n. 474 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di marzo 2013 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Novartis Consumer Health S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

NOVCZZ3998

Interazione tra inibitori di pompa protonica e antiaggreganti piastrinici: basi farmacologiche e implicazioni cliniche

A cura di
Corrado Blandizzi

Divisione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa

Indice

Introduzione	2
Profilo farmacodinamico e farmacocinetico degli inibitori di pompa protonica, dell'acido acetilsalicilico e di clopidogrel	4
<i>Inibitori di pompa protonica</i>	4
<i>Acido acetilsalicilico</i>	4
<i>Clopidogrel</i>	5
Resistenza agli effetti antitrombotici dell'acido acetilsalicilico e di clopidogrel	6
<i>Acido acetilsalicilico</i>	6
<i>Clopidogrel</i>	6
Interazioni tra inibitori di pompa protonica e farmaci antiaggreganti piastrinici.....	7
<i>Inibitori di pompa protonica e acido acetilsalicilico</i>	7
<i>Inibitori di pompa protonica e clopidogrel</i>	8
<i>Inibitori di pompa protonica e altri farmaci antiaggreganti</i>	14
Focus su pantoprazolo	17
Conclusioni e suggerimenti per la pratica clinica: domande e risposte.....	18
Bibliografia	21

Introduzione

I farmaci inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI) disponibili per l'uso clinico comprendono omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo ed esomeprazolo. A causa del loro potente effetto inibitore sulla secrezione gastrica acida, i PPI sono utilizzati per il trattamento di varie condizioni patologiche nelle quali l'acidità gastrica concorre alla patogenesi di sintomi e/o lesioni organiche a carico del sistema digerente prossimale. Un settore di ampio impiego dei PPI è rappresentato dalla prevenzione della gastroduodenopatia indotta da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e dall'acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi, utilizzato per la sua azione inibitrice sull'aggregazione piastrinica^[1].

I farmaci inibitori dell'aggregazione piastrinica sono utilizzati per impedire la formazione di trombi arteriosi e la conseguente insorgenza di infarto cardiaco e ictus cerebrale. Le classi di farmaci antiaggreganti più comunemente impiegati comprendono: 1) ASA a basse dosi, inibitore della biosintesi di trombossano; 2) tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel), bloccanti irreversibili dell'azione aggregante dell'adenosina difosfato (ADP); 3) ticagrelor, inibitore reversibile dell'aggregazione indotta dall'ADP^[2]. Questi farmaci possono essere utilizzati singolarmente o in combinazione (duplice terapia antiaggregante: comunemente ASA più un inibitore dell'ADP). L'efficacia clinica dell'ASA è stata dimostrata nella prevenzione anti-trombotica secondaria di pazienti con rischio di morte vascolare o di infarto cardiaco, mentre nella profilassi primaria il rapporto rischio-beneficio rimane contro-

verso^[3]. Nella gestione dell'infarto cardiaco e dell'angina instabile la duplice profilassi antiaggregante riduce l'incidenza di eventi trombotici. Inoltre, nei pazienti sottoposti a impianto di stent coronarico, la duplice antiaggregazione è utile per ridurre il rischio di occlusione trombotica dello stent e di ristenoisi^[2,4]. Sebbene la combinazione comunemente suggerita preveda l'impiego di ASA e clopidogrel, studi recenti sostengono anche l'impiego di prasugrel o ticagrelor, entrambi più efficaci rispetto a clopidogrel, nella gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta^[5,6].

L'evento avverso maggiore associato all'impiego dell'ASA è rappresentato dall'insorgenza di lesioni erosive o ulcerative della mucosa gastrointestinale, che si manifestano soprattutto a livello prossimale e possono evolvere verso episodi di sanguinamento, talvolta gravi o fatali^[7]. La monoterapia con ASA aumenta di circa 2 volte il rischio di emorragia gastrointestinale e questo rischio aumenta ulteriormente nei pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante^[8,9]. Anche in questo caso l'emorragia può verificarsi a qualunque livello del tratto digerente, ma avviene più frequentemente nell'area gastroduodenale. I fattori di rischio maggiori comprendono: anamnesi di ulcera peptica; età avanzata; assunzione di farmaci anticoagulanti, FANS o glucocorticoidi; infezione da *Helicobacter pylori*; anemia; diabete; fumo. L'entità della dose dei singoli farmaci e la durata della duplice terapia antiaggregante sembrano potenziare il rischio di emorragia digestiva^[10].

Studi su modelli sperimentali e nell'uomo hanno evidenziato che le lesioni gastro-

duodenali indotte dai FANS e dall'ASA dipendono in maniera significativa dai livelli di acidità gastrica e che i PPI, grazie al loro marcato effetto inibitore sulla secrezione acida, sono in grado di proteggere la mucosa digestiva da tali azioni lesive e dalle complicanze emorragiche a esse associate^[11,12]. In linea con queste osservazioni, nei pazienti con elevati fattori di rischio gastrointestinali il passaggio da una monoterapia con ASA a una con clopidogrel non conferisce vantaggi significativi in termini di prevenzione degli eventi emorragici digestivi, mentre il co-trattamento con PPI conferisce una protezione significativa contro il rischio di sanguinamento digestivo associato ad ASA e/o clopidogrel^[13,14]. Su tali basi, è stato raccomandato l'impiego dei PPI nei pazienti in trattamento combinato con ASA e clopidogrel, allo scopo di proteggere il tratto digerente prossimale e ridurre il rischio di episodi di sanguinamento digestivo^[15].

Negli stessi anni in cui sono state ottenute le evidenze sull'efficacia gastroprotettiva dei PPI nei pazienti in duplice terapia antiaggregante, uno studio in aperto su 105 pazienti in trattamento con ASA più clopidogrel dopo angioplastica coronarica ha evidenziato per la prima volta una riduzione significativa dell'effetto antiaggregante di clopidogrel nei pazienti in terapia con omeprazolo rispetto a quelli non trattati con questo PPI^[16]. Questa osservazione è stata poi confermata dagli stessi autori per mezzo di uno studio randomizzato e controllato con placebo^[17] (**Figura 1**).

Negli anni seguenti, a causa dell'ampia popolazione di pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante e del rischio di gravi complicanze cardiovascolari associate a una possibile interazione tra PPI e clopidogrel, gli studi di Gilard et al.^[16,17]

hanno stimolato un'intensa attività di ricerca che, nell'arco di circa un quinquennio, ha prodotto un'enorme mole di dati, con risultati eterogenei e spesso contrastanti.

La presente rassegna si propone di discutere la letteratura medico-scientifica sulle basi farmacologiche e sulla rilevanza clinica delle interazioni tra PPI e farmaci antiaggreganti piastrinici, approfondendo in maniera particolare le informazioni disponibili su pantoprazolo.

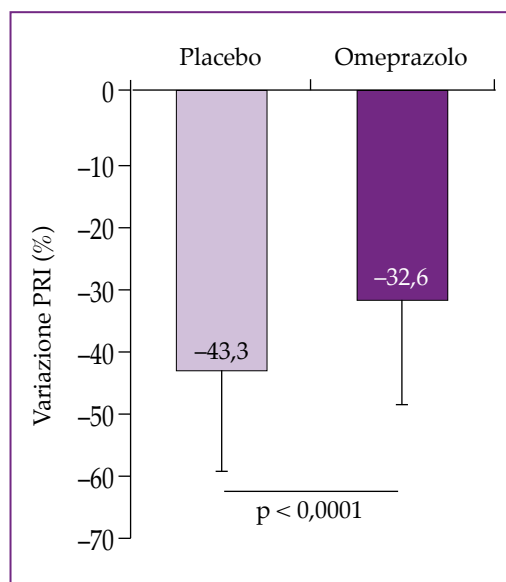


Figura 1. Interferenza di omeprazolo sull'effetto antiaggregante di clopidogrel osservata da Gilard et al.^[17]. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, 124 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent e a duplice terapia antiaggregante (acido acetilsalicylico 75 mg/die più clopidogrel 75 mg/die) sono stati suddivisi in due gruppi: uno è stato trattato con omeprazolo 20 mg/die e l'altro con placebo per 7 giorni. Al 7° giorno l'effetto antiaggregante di clopidogrel, espresso come riduzione dell'indice di reattività piastrinica (PRI), è risultato significativamente ridotto nei pazienti trattati con omeprazolo (modificata graficamente da^[17]).

Profilo farmacodinamico e farmacocinetico degli inibitori di pompa protonica, dell'acido acetilsalicilico e di clopidogrel

Inibitori di pompa protonica

Dopo somministrazione per via orale, i PPI raggiungono la mucosa gastrica attraverso la circolazione sistemica e si accumulano nei canalicoli secretori delle cellule parietali, dove subiscono una conversione in sulfenamide ciclica. Questa si lega ai gruppi sulfidrilici dei residui di cisteina della pompa protonica (H^+/K^+ -ATPasi), responsabile della secrezione di ioni H^+ acidi nel lume gastrico, causandone il blocco^[18]. I PPI vengono metabolizzati nel fegato soprattutto a opera dei citocromi CYP2C19 e CYP3A4 (Figura 2). In particolare, omeprazolo è metabolizzato prevalentemente da CYP2C19 e mostra un basso grado di affinità per CYP3A4. Lansoprazolo è metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4, e anche in questo caso l'isoforma CYP2C19 sembra svolgere un ruolo pre-

dominante. Pantoprazolo è metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4 e la maggior parte dei suoi metaboliti subisce un processo di coniugazione con gruppi solfato. Rabeprazolo è convertito nel fegato principalmente a tioetere attraverso una reazione non enzimatica ed è scarsamente metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4. Omeprazolo inibisce le isoforme CYP2C9 e CYP2C19 e può quindi interferire con il metabolismo epatico di alcuni farmaci. L'azione inibitrice su CYP2C19 è condivisa da esomeprazolo e lansoprazolo, ma non da pantoprazolo^[19,20].

Acido acetilsalicilico

L'ASA, impiegato a bassi dosaggi (75 e 325 mg), blocca in maniera irreversibile la COX-1 tramite un processo di acetilazio-



Figura 2. Rappresentazione schematica delle vie enzimatiche coinvolte nel metabolismo inattivante degli inibitori di pompa protonica nel fegato (Figura di proprietà dell'autore).

ne. Questa azione impedisce alla COX-1 piastrinica di convertire l'acido arachidonico in prostaglandina H_2 , che è necessaria per la produzione di trombossano A_2 ad opera della trombossano sintetasi. Dopo somministrazione orale, l'ASA viene rapidamente assorbito dalla mucosa gastro-duodenale e viene idrolizzato ad acido salicilico da esterasi presenti sia nella mucosa digestiva che nel fegato. L'emivita plasmatica dell'ASA è molto breve (15-20 minuti). Tuttavia, considerato che esso svolge la maggior parte della propria azione inibitrice sulle piastrine a livello del circolo portale e che il blocco della COX-1 da esso indotto è di natura irreversibile, l'effetto antiaggregante dell'ASA coincide con la durata del ciclo vitale delle piastrine e ciò consente di ottenere un'inattivazione per-

manente delle piastrine con la somministrazione di una singola dose giornaliera^[21].

Clopidogrel

Clopidogrel è un profarmaco che deve essere attivato dagli enzimi epatici per poter svolgere la propria attività antiaggregante. In seguito alla bioattivazione, esso si lega in maniera irreversibile al recettore P2Y12 espresso sulle piastrine, in modo da impedire la sua attivazione da parte dell'ADP endogena^[2]. Dopo l'assorbimento nell'intestino, clopidogrel raggiunge il fegato e qui viene metabolizzato da due vie enzimatiche (**Figura 3**). Nella prima, circa l'85% della quota assorbita viene convertito dalla carbossilesterasi di tipo 1 in un metabolita aci-

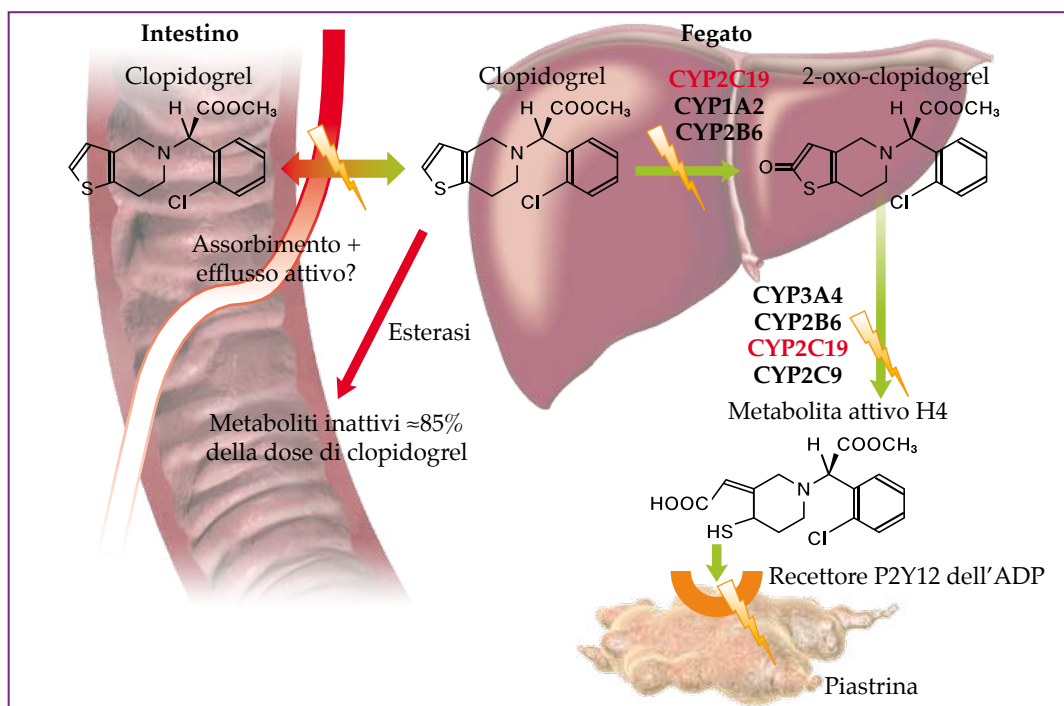


Figura 3. Rappresentazione schematica delle vie enzimatiche coinvolte nell'attivazione e inattivazione metabolica di clopidogrel nel fegato (modificata graficamente da^[22]).

do privo di attività farmacologica. Nella seconda, clopidogrel subisce un processo metabolico a due stadi: nel primo stadio avviene la conversione a 2-oxo-clopidogrel ad opera dei citocromi CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6; nella seconda, 2-oxo-clopidogrel viene convertito nel metabolita farmacologicamente attivo (H4) tramite CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C19^[22].

Studi sull'uomo suggeriscono che l'azione antiaggregante di clopidogrel sia caratterizzata da notevole variabilità: nei soggetti con basso grado di risposta è stato osservato un aumento della frequenza di eventi

trombotici, mentre, viceversa, una risposta antiaggregante particolarmente spiccata è stata associata a un aumento del rischio di eventi emorragici^[23].

Numerosi studi clinici hanno dimostrato la superiorità di clopidogrel, da solo o in combinazione con ASA, rispetto alla monoterapia con ASA, nel promuovere una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei pazienti con malattia coronarica. Per questa ragione, clopidogrel è considerato il farmaco di riferimento per la terapia antitrombotica nei pazienti con sindrome coronarica acuta^[2].

Resistenza agli effetti antitrombotici dell'acido acetilsalicilico e di clopidogrel

Alcuni pazienti in terapia antiaggregante cronica sviluppano eventi trombotici a causa di un'insufficiente inibizione delle funzioni piastriniche. In questi casi si parla di "resistenza" alla terapia antiaggregante, una condizione che, tuttavia, non è stata chiaramente definita dal punto di vista fisiopatologico, soprattutto a causa della notevole eterogeneità delle metodologie impiegate per il monitoraggio dell'aggregazione piastrinica e delle sue conseguenze cliniche^[2,24].

Acido acetilsalicilico

Un'ampia metanalisi ha riportato una prevalenza media del 27% di pazienti resistenti all'azione antitrombotica dell'ASA, con un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari gravi a lungo termine^[25]. Tuttavia, alcuni studi hanno evi-

denziato una frequenza più bassa di casi di resistenza nei pazienti con aderenza rigorosa alla terapia^[26]. Oltre alla non aderenza al trattamento, le altre possibili cause di resistenza all'ASA comprendono: terapie concomitanti con FANS che impediscono all'ASA di legarsi irreversibilmente al sito catalitico della COX-1 piastrinica; presenza di elevata reattività piastrinica in condizioni basali; presenza di comorbidità, quali artrite, diabete mellito, stress chirurgico, trombocitosi, stress ossidativo, livelli elevati di proteina C reattiva, fattori genetici^[24]. Non sembrano essere disponibili strategie attendibili per prevenire o risolvere i casi di resistenza all'ASA^[27].

Clopidogrel

La resistenza all'azione antiaggregante di clopidogrel è un problema molto rilevante e

dipende da molteplici meccanismi che comprendono: a) fattori clinici (elevata reattività basale delle piastrine; comorbidità, quali diabete e resistenza all'insulina; indice di massa corporea elevato; scarsa aderenza alla terapia; dosaggio inappropriato; interazioni farmacologiche; scarso assorbimento intestinale); b) fattori cellulari (accelerazione del ricambio delle piastrine o iperattività di fattori pro-aggreganti, quali ADP, collagene, adrenalina, trombossano e trombina); c) fattori genetici (polimorfismi dei citocromi epatici, del recettore P2Y₁₂ e del trasportatore ABCB1)^[2]. Il fattore genetico predominante è legato ai polimorfismi inattivanti del citocromo CYP2C19. Una metanalisi condotta

su quasi 12.000 pazienti ha evidenziato che, durante la terapia con clopidogrel, i soggetti portatori dell'allele che codifica per la variante inattiva di CYP2C19 (CYP2C19*2) hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi cardiovascolari gravi (9,7% vs 7,8%; $p < 0,001$), morte (1,8% vs 1,0%; $p = 0,019$), o trombosi dello stent (2,9% vs 0,9%; $p < 0,001$) rispetto ai portatori dell'allele normale (CYP2C19*1)^[28]. Analogamente, un'ulteriore metanalisi, eseguita su oltre 9500 pazienti trattati con clopidogrel, ha mostrato che il rischio di morte cardiovascolare, infarto cardiaco o ictus è più elevato nei soggetti portatori di 1 o 2 alleli mutati di CYP2C19 associati a perdita della funzione enzimatica^[29].

Interazioni tra inibitori di pompa protonica e farmaci antiaggreganti piastrinici

Successivamente alle osservazioni iniziali di Gilard et al.^[16,17] sull'interferenza di omeprazolo con l'effetto antitrombotico di clopidogrel, su questa interazione è stata svolta una notevole attività di ricerca, nel tentativo di stabilire se essa sia clinicamente rilevante e se sia attesa solo con alcuni PPI, o debba essere considerata un effetto di classe, riguardante cioè tutti i PPI. Alcuni studi hanno valutato anche le possibili interazioni tra PPI e ASA.

Inibitori di pompa protonica e acido acetilsalicilico

Iñarra et al.^[30] hanno inizialmente studiato 14 volontari sani trattati con ASA 125 mg/die, in assenza o in presenza di omeprazolo 20 mg/die per 4 giorni, osservando che

questo PPI non interferisce né con il profilo farmacocinetico né con l'azione antiaggregante dell'ASA. Questi risultati sono stati confermati da due ulteriori studi. Nel primo, lansoprazolo 30 mg/die non ha interferito con l'effetto antiaggregante dell'ASA gastroprotetto somministrato per 4 settimane a pazienti con ipertensione^[31]. Nel secondo studio, esomeprazolo 40 mg/die non ha interferito con l'andamento delle concentrazioni plasmatiche dell'ASA 325 mg/die somministrato a volontari sani per 5 giorni^[32]. Uno studio su pazienti con sindrome coronarica acuta e angioplastica coronarica, sottoposti a duplice terapia antiaggregante (ASA gastroprotetto 75 mg/die, clopidogrel 75 mg/die), ha evidenziato che il trattamento con pantoprazolo può addirittura potenziare l'effetto antiaggregante dell'ASA^[33]. Più recentemente, questi dati sono sta-

ti messi in dubbio da un ampio studio osservazionale retrospettivo, condotto su oltre 19.000 pazienti in trattamento con ASA, che ha evidenziato un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti in terapia con PPI rispetto a quelli non trattati [*hazard ratio* (HR) 1,46; intervallo di confidenza (IC) 95% 1,33-1,61; $p < 0,001$], suggerendo la possibilità che i PPI possano interferire con l'azione anti-trombotica dell'ASA^[34].

Inibitori di pompa protonica e clopidogrel

Meccanismi dell'interazione

Sono state proposte due ipotesi per spiegare le basi biologiche che sottendono la possibile interazione tra PPI e clopidogrel^[35].

La prima ipotesi postula che la riduzione dell'azione antiaggregante di clopidogrel dipenda da un meccanismo di inibizione competitiva del citocromo CYP2C19 ad opera dei PPI. Infatti, come già accennato, clopidogrel è un profarmaco attivato nel fegato grazie agli enzimi del citocromo P₄₅₀^[22]. Un ruolo chiave è svolto dal CYP2C19, il quale, oltre a essere coinvolto nella bioattivazione di clopidogrel, è necessario anche per la metabolizzazione dei PPI. Tra questi, omeprazolo ed esomeprazolo sono inibitori di CYP2C19 e come tali possono ridurre la biotrasformazione di altri farmaci^[19]. Su tali basi è stato ipotizzato che l'inibizione di CYP2C19 ad opera di alcuni PPI potrebbe causare una riduzione della capacità del fegato di attivare clopidogrel, con conseguente riduzione delle concentrazioni circolanti del suo metabolita attivo e perdita del suo effetto antiaggregante^[35].

La seconda ipotesi chiama in causa la possibile influenza delle mutazioni (poli-

morfismi) dei geni che codificano per gli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei PPI e di clopidogrel. Infatti, come sopra menzionato, il sistema del citocromo P₄₅₀ svolge un ruolo determinante nella biotrasformazione dei PPI (inattivazione) e di clopidogrel (attivazione). Pertanto, alcuni PPI, inibendo l'attività enzimatica di CYP2C19, precipiterebbero gli individui non mutati da uno stato di "metabolizzatore rapido" a una condizione di "metabolizzatore lento", che è praticamente identica alla situazione nella quale si trovano i soggetti con mutazioni inattivanti di CYP2C19, i quali, come discusso in precedenza, hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi cardiovascolari a causa della loro scarsa capacità di convertire clopidogrel nel suo metabolita attivo^[28,29,35].

Studi farmacocinetici

Alcuni studi sono stati condotti *in vitro*, prevalentemente su microsomi isolati da fegato umano, allo scopo di verificare l'ipotesi che i PPI siano in grado di inibire gli enzimi coinvolti nel metabolismo attivante di clopidogrel.

I risultati degli studi più rilevanti sono riassunti nella **Tabella 1**. Considerati nell'insieme, questi dati evidenziano una significativa attività inibitrice di omeprazolo e di esomeprazolo sia sull'enzima CYP2C19 sia sulla bioattivazione di clopidogrel e, per contro, una debole o nulla azione inibitrice da parte sia di pantoprazolo che di rabeprazolo. I risultati ottenuti con lansoprazolo non sono univoci, ma globalmente mostrano una moderata attività inibitrice^[36-39].

I risultati degli studi *in vitro* sono stati confermati in parte da studi di farmacocinetica clinica nei quali sono state misurate le concentrazioni plasmatiche dei metabo-

Tabella 1. Studi di farmacocinetica *in vitro* svolti per valutare la capacità degli inibitori di pompa protonica di inibire l'enzima CYP2C19 e/o il metabolismo enzimatico attivante di clopidogrel

Rif. bibliografici	Sistema sperimentale	Processo enzimatico valutato	OME	ESO	LAN	PAN	RAB
Ogilvie et al., 2011 ^[36]	Microsomi epatici umani	Conversione di S-mefenitoina a 4-OH-S-mefenitoina	+	+	-	-	nv
Chen et al., 2012 ^[37]	Microsomi epatici umani	Conversione di 2-oxo-clopidogrel a H4	+	±	±	-	±
Ohbuchi et al., 2012 ^[38]	CYP2C19 umano ricombinante	Conversione di 2-oxo-clopidogrel a H4	+	+	+	-	-
Zvyaga et al., 2012 ^[39]	Microsomi epatici umani	Conversione di S-mefenitoina a 4-OH-S-mefenitoina	±	+	+	-	-

ESO, esomeprazolo; H4, metabolita farmacologicamente attivo di clopidogrel; LAN, lansoprazolo; nv, non valutato; OME, omeprazolo; PAN, pantoprazolo; RAB, rabeprazolo; +, azione inibitrice significativa; ±, azione inibitrice moderata; -, azione inibitrice debole o assente.

liti di clopidogrel ed è stata valutata la capacità dei PPI di interferire con il suo metabolismo attivante. I dati più rilevanti sono riassunti nella **Tabella 2** e confermano l'ipotesi che omeprazolo ed esomeprazolo siano in grado di determinare una riduzione significativa delle concentrazioni circolanti del metabolita attivo di clopidogrel, mentre tale effetto non si osserva nei soggetti trattati con pantoprazolo^[40-43].

Nello studio di Angiolillo et al.^[41], oltre alla somministrazione simultanea di clopidogrel con omeprazolo o pantoprazolo, sono stati esaminati due ulteriori schemi diversi di trattamento. In un caso omeprazolo è stato somministrato dopo 12 ore dalla somministrazione di clopidogrel; nell'altro i due farmaci sono stati somministrati simultaneamente, ma le dosi di carico e di mantenimento di clopidogrel sono state aumentate, rispettivamente, da 300 a 600 mg e da 75 a 150 mg/die. I risultati ottenuti con questi schemi di somministrazione hanno evidenziato una riduzione dei livelli circolanti del metabolita attivo di clopidogrel (rispettivamente, -47% e -41%) simile a quella osservata nei soggetti trattati contestualmen-

te con omeprazolo 80 mg/die più clopidogrel 300 mg/75 mg/die (-40%), suggerendo che l'interazione negativa tra omeprazolo e clopidogrel non possa essere compensata dilazionando la somministrazione di uno dei due farmaci o aumentando la dose di clopidogrel^[41].

Studi farmacodinamici

Dopo la prima comunicazione di Gilard et al.^[16], l'effettiva esistenza dell'interazione tra clopidogrel e PPI è stata valutata da almeno altri 20 studi farmacodinamici, condotti su volontari sani o pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante con ASA e clopidogrel^[17,41-60]. I risultati degli studi più rilevanti (almeno 50 soggetti esaminati) sono riassunti nella **Tabella 3**. Complessivamente, gli studi farmacodinamici evidenziano una riduzione della capacità antiaggregante di clopidogrel in presenza di terapia gastroprotettiva con omeprazolo (11 studi su 12), ma non con pantoprazolo (8 studi su 9). I risultati ottenuti con esomeprazolo, lansoprazolo e rabeprazolo sono scarsi e non sufficienti per trarre conclusioni attendibili.

Tabella 2. Studi di farmacocinetica svolti su volontari sani o su pazienti per misurare le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti di clopidogrel e valutare la capacità degli inibitori di pompa protonica di interferire con il suo metabolismo epatico attivante

Rif. bibliografici	Soggetti studiati	N. soggetti	Intervallo di età (anni)	Farmaci e dosi somministrati	Durata del trattamento	Metabolita di clopidogrel misurato nel plasma	Risultati (variazione % di AUC del metabolita di clopidogrel)
Small et al., 2008 ^[40]	Volontari sani	26	19-59	Clopidogrel 300 mg Clopidogrel 300 mg + lansoprazolo 30 mg	Dose singola	SR26334	Lansoprazolo: -2,7
Angiolillo et al., 2011 ^[41]	Volontari sani	128	nd	Clopidogrel 300/75 mg/die Clopidogrel 300/75 mg/die + omeprazolo 80 mg/die Clopidogrel 300/75 mg/die + pantoprazolo 80 mg/die	4 giorni	H4	Omeprazolo: -40 Pantoprazolo: -14
Harmsze et al., 2011 ^[42]	Pazienti con occlusione trombotica di stent	48	nd	Clopidogrel 600 mg Clopidogrel 600 mg + esomeprazolo 20-40 mg Clopidogrel 600 mg + pantoprazolo 40 mg	Dose singola	H4	Esomeprazolo: -44,8 Pantoprazolo: +11,5
Frelinger et al., 2012 ^[43]	Volontari sani	160	18-55	Clopidogrel 75 mg/die Clopidogrel 75 mg/die + omeprazolo 80 mg/die Clopidogrel 75 mg/die + esomeprazolo 40 mg/die Clopidogrel 75 mg/die + lansoprazolo 30 mg/die	9 giorni	H4	Omeprazolo: -29,7 Esomeprazolo: -26,2 Lansoprazolo: -12,6

AUC, area sottesa dalla curva che descrive l'andamento delle concentrazioni plasmatiche del metabolita rispetto al tempo; H4, metabolita farmacologicamente attivo di clopidogrel; SR26334, metabolita inattivo che si forma in seguito alla biotrasformazione di H4; nd, non disponibile.

Alcuni autori hanno valutato l'interazione tra clopidogrel e PPI in relazione ai polimorfismi genetici di CYP2C19. Uno studio ha inizialmente osservato che omeprazolo e rabeprazolo inibiscono l'azione antiaggregante di clopidogrel soprattutto nei metabolizzatori rapidi^[46]. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio su volontari sani, tutti metabolizzatori rapidi, nei quali l'effetto antiaggregante di clopidogrel è stato ridotto da omeprazolo ed esomeprazolo, ma non da lansoprazolo^[43], e in uno studio su pazienti in terapia antiaggregante duplice, nei quali omeprazolo

ha interferito con l'azione antiaggregante di clopidogrel nei soggetti metabolizzatori rapidi, ma non nei metabolizzatori intermedi o lenti^[57]. Nell'insieme, questi studi suggeriscono che la probabilità di avere una riduzione dell'effetto di clopidogrel in presenza di omeprazolo sia più elevata negli individui con citocromo CYP2C19 non mutato e pienamente funzionante.

Studi osservazionali retrospettivi

Sono disponibili in letteratura almeno 35 studi osservazionali retrospettivi condotti su pazienti sottoposti a terapia antitrombo-

Tabella 3. Studi di farmacodinamica svolti su pazienti con coronaropatia ischemica in terapia antitrombotica con acido acetilsalicilico e clopidogrel per valutare la capacità degli inibitori di pompa protonica di interferire con l'effetto antiaggregante piastrinico di clopidogrel

Rif. bibliografici	Disegno sperimentale	Caratteristiche dei pazienti	N.	Terapia antiaggregante	Terapia gastro-protettiva	Interferenza con effetto anti-aggregante di clopidogrel
Gilard et al., 2008 ^[17]	Randomizzato, in doppio cieco, placebo	Angioplastica coronarica con stent	124	Acido acetilsalicilico 75 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Placebo Omeprazolo 20 mg/die	Omeprazolo: Sì
Cuisset et al., 2009 ^[44]	Randomizzato, in aperto	Angioplastica coronarica con stent	104	Acido acetilsalicilico 75 mg/die Clopidogrel 150 mg/die	Omeprazolo 20 mg/die Pantoprazolo 20 mg/die	Omeprazolo: Sì Pantoprazolo: No
Siller-Matula et al., 2009 ^[45]	Non randomizzato, in aperto	Angioplastica coronarica	226	Acido acetilsalicilico 100 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Esomeprazolo Pantoprazolo	Esomeprazolo: No Pantoprazolo: No
Gremmel et al., 2010 ^[47]	Non randomizzato, in aperto	Angioplastica coronarica con stent	230	Acido acetilsalicilico 100 mg/die Clopidogrel 75 mg	Omeprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Pantoprazolo	Omeprazolo: No Esomeprazolo: No Lansoprazolo: No Pantoprazolo: No
Neubauer et al., 2010 ^[48]	Non randomizzato, in aperto	Angioplastica coronarica con stent	336	Acido acetilsalicilico 100 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Omeprazolo/esomeprazolo Pantoprazolo	Omeprazolo/esomeprazolo: Sì Pantoprazolo: No
Siriswangvat et al., 2010 ^[49]	Randomizzato, in aperto	Coronaropatia ischemica	87	Acido acetilsalicilico 81-325 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Omeprazolo 20 mg/die Rabeprazolo 20 mg/die	Omeprazolo: Sì Rabeprazolo: Sì
Pham et al., 2011 ^[55]	Randomizzato, in aperto	Coronaropatia ischemica	60	Acido acetilsalicilico 81 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Omeprazolo 40 mg/die Ranitidina 300 mg/die Cimetidina 800 mg/die	Omeprazolo: Sì Ranitidina: No Cimetidina: No
Tunggal et al., 2011 ^[56]	Randomizzato, in doppio cieco	Sindrome coronarica acuta o angiografia coronarica in elezione	88	Acido acetilsalicilico Clopidogrel	Esomeprazolo 20 mg/die Famotidina 40 mg/die	Esomeprazolo: No Famotidina: No
Liu et al., 2012 ^[57]	Randomizzato, in doppio cieco, placebo	Angioplastica coronarica con stent	142	Acido acetilsalicilico 100 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Placebo Omeprazolo 20 mg/die	Omeprazolo: Sì
Parri et al., 2012 ^[59]	Randomizzato, in aperto	Angioplastica coronarica	105	Acido acetilsalicilico 100 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Pantoprazolo 40 mg/die Ranitidina 300 mg/die	Pantoprazolo: Sì Ranitidina: No
Yamane et al., 2012 ^[60]	Cross-over, in aperto	Angioplastica coronarica con stent	55	Acido acetilsalicilico 82-162 mg/die Clopidogrel 75 mg/die	Omeprazolo Rabeprazolo Famotidina	Omeprazolo: Sì Rabeprazolo: No Famotidina: No

tica con clopidogrel e terapia gastroprotettiva con PPI. Questi studi non permettono di trarre conclusioni attendibili sulla rilevanza clinica dell'interazione tra PPI e clopidogrel, soprattutto a causa dell'eterogeneità della popolazione esaminata e, in particolare, delle numerose limitazioni e dei fattori di confondimento che notoriamente indeboliscono questo tipo di analisi. Infatti, su 35 pubblicazioni, 15 hanno concluso che il trattamento concomitante con PPI aumenta significativamente il rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti in terapia con clopidogrel^[61-75], mentre, viceversa, 20 studi sostengono che l'interazione tra PPI e clopidogrel non sia clinicamente rilevante^[76-95].

I risultati degli studi più rilevanti, sulla base della consistenza numerica (> 3000) della popolazione esaminata, sono riassunti nella **Tabella 4**.

Alcuni studi hanno riportato osservazioni aggiuntive che meritano un breve approfondimento. Per esempio, uno studio ha evidenziato che, nei pazienti con malattia coronarica grave, l'aggiunta dei PPI a clopidogrel, se da un lato non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari, dall'altro promuove una riduzione significativa dell'incidenza di ospedalizzazioni per emorragia gastrointestinale^[79]. Un altro studio ha richiamato l'attenzione sul fatto che l'aumento di rischio cardiovascolare associato ai PPI potrebbe essere solo apparente e non dipendere dai PPI, ma piuttosto da importanti differenze nelle caratteristiche basali dei pazienti inclusi nei gruppi posti a confronto^[69]. In particolare, in questa analisi, rispetto ai pazienti trattati con clopidogrel senza PPI, i soggetti in terapia con clopidogrel più PPI mostravano una maggiore prevalenza di fattori di comorbilità e politerapie farmacologiche, e quindi una mag-

giore propensione a sviluppare eventi avversi cardiovascolari indipendentemente dal trattamento con i PPI.

Studi prospettici randomizzati e controllati

L'eterogeneità degli studi osservazionali ha stimolato l'esecuzione di studi clinici randomizzati e controllati^[96,97] e di analisi *post-hoc* di studi clinici randomizzati^[98,99], nel tentativo di definire la rilevanza clinica dell'interazione tra clopidogrel e PPI.

Lo studio COGENT (in doppio cieco, controllato con placebo) è stato condotto su 3873 pazienti in terapia con ASA suddivisi in due gruppi: uno assegnato al trattamento con clopidogrel 75 mg/die più omeprazolo 20 mg/die, l'altro a clopidogrel 75 mg/die più placebo. Nonostante lo studio COGENT sia stato interrotto prematuramente per ragioni finanziarie, i risultati hanno evidenziato una riduzione significativa degli eventi avversi gastroduodenali (emorragia, perdita occulta di sangue, erosioni o ulcere sintomatiche, ostruzione, perforazione) nel gruppo trattato con omeprazolo, in assenza di differenze significative nell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, rivascolarizzazione coronarica, ictus), suggerendo che omeprazolo non interferisca con l'efficacia anti-trombotica di clopidogrel^[96]. Deve essere comunque sottolineato che il numero dei pazienti valutabili alla conclusione dello studio non era sufficiente per dimostrare in maniera inequivocabile un'interferenza significativa di omeprazolo con l'attività antitrombotica di clopidogrel. Nel secondo studio (controllato, in aperto) sono stati valutati 165 pazienti sottoposti a terapia con clopidogrel 75 mg/die, da solo o in combinazione con esomeprazolo 20 mg/die, per

Tabella 4. Studi osservazionali retrospettivi svolti su pazienti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche in terapia antitrombotica con clopidogrel, con o senza terapia gastroprotettiva con inibitori di pompa protonica, per valutare il rischio di eventi avversi cardiovascolari associato al trattamento con inibitori di pompa protonica

Rif. bibliografici	Disegno sperimentale	Caratteristiche dei pazienti	N.	Endpoint	Risultati (IC95%)	Rischio di eventi avversi cardiovascolari associato alla terapia con PPI
Ho et al., 2009 ^[61]	Coorte	Sindrome coronarica acuta	8205	Mortalità o riospedalizzazione	OR 1,25 (1,11-1,41)	Sì
Juurink et al., 2009 ^[62]	Caso-controllo <i>nested</i>	Infarto acuto del miocardio	13.636	Ri-ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio	OR 1,27 (1,03-1,57)	Sì
Rassen et al., 2009 ^[76]	Coorte	Ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o angioplastica coronarica	18.565	Ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio o morte	RR 1,22 (0,99-1,51)	No
Kreutz et al., 2010 ^[67]	Coorte	Angioplastica coronarica con stent	16.690	Composito (a)	HR 1,51 (1,39-1,64)	Sì
Ray et al., 2010 ^[79]	Coorte	Ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile	20.596	Composito (b)	HR 0,99 (0,82-1,19)	No
Van Boxel et al., 2010 ^[69]	Coorte	Prescrizione di clopidogrel in accordo con linee guida	18.139	Composito (c)	HR 1,75 (1,58-1,94)	Sì
Banerjee et al., 2011 ^[82]	Coorte	Angioplastica coronarica	23.200	Evento avverso cardiovascolare maggiore	OR 0,97 (0,65-1,44)	No
Hsiao et al., 2011 ^[84]	Coorte	Ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	9753	Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	HR 1,12 (0,72-1,73)	No
Tsai et al., 2011 ^[72]	Coorte	Sindrome coronarica acuta con anamnesi di emorragia gastrointestinale	3580	Composito (d)	HR 1,59 (1,18-2,13)	Sì
Ching et al., 2012 ^[74]	Caso-controllo	Angioplastica coronarica con stent	3287	Composito (e)	HR 1,70 (1,20-2,41)	Sì
Douglas et al., 2012 ^[91]	Coorte	Prescrizione di acido acetilsalicilico più clopidogrel	24.761	Morte o infarto acuto del miocardio	RR 0,75 (0,55-1,01)	No
Lin et al., 2012 ^[92]	Coorte	Ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	37.099	Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	HR 1,05 (0,97-1,13)	No

(a) Ospedalizzazione per evento cerebrovascolare (ictus o attacco ischemico transitorio), sindrome coronarica acuta (infarto miocardico o angina instabile), rivascolarizzazione coronarica (angioplastica o bypass aorto-coronarico), morte cardiovascolare; (b) Infarto miocardico mortale o non mortale, morte cardiaca improvvisa, ictus, altre cause di morte cardiovascolare; (c) Infarto miocardico (con o senza innalzamento del tratto ST), angina instabile, ictus, morte per qualunque causa; (d) Prima ospedalizzazione per malattia arteriosa coronarica, infarto miocardico, malattia arteriosa periferica, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio; (e) Morte per qualunque causa, infarto miocardico non mortale, interventi ripetuti di rivascolarizzazione coronarica. HR, *hazard ratio*; OR, *odds ratio*; RR, *risk ratio*.

6 mesi. I pazienti trattati con esomeprazolo non hanno mostrato una variazione significativa dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari^[97]. Anche le analisi *post-hoc* degli studi randomizzati e controllati TRITON-TIMI 38 e PLATO non hanno portato evidenze significative a sostegno di un'interazione clinicamente rilevante tra clopidogrel e PPI^[98,99].

Revisioni sistematiche e metanalisi

I dubbi in merito alla possibilità che i PPI possano interferire con l'efficacia anti-trombotica di clopidogrel sono stati confermati da revisioni sistematiche della letteratura e da metanalisi che hanno evidenziato il notevole grado di eterogeneità e la scarsa qualità della maggior parte degli studi prospettici e retrospettivi svolti su questo argomento.

Tre revisioni sistematiche hanno valutato studi condotti su *endpoint* farmacodinamici (aggregazione piastrinica) o clinici (rischio di eventi avversi cardiovascolari)^[100-102] e hanno evidenziato una bassa qualità degli studi analizzati e una notevole eterogeneità dei dati, con particolare riguardo per le popolazioni esaminate, gli esiti clinici valutati, i metodi utilizzati per misurare l'aggregazione piastrinica *ex-vivo*, le dosi dei farmaci, gli schemi di somministrazione, la durata dei trattamenti e la qualità degli studi. In particolare, è stato rilevato che gli studi a favore di un'associazione significativa tra PPI e rischio cardiovascolare sono di bassa qualità e, viceversa, gli studi che non sostengono tale associazione tendono a essere di migliore qualità.

Conclusioni simili sono state raggiunte dalle metanalisi, tutte basate su *endpoint* di esito clinico (eventi avversi cardiovascolari o morte). Tra queste, 6 hanno valu-

tato i PPI in maniera collettiva, ricercando un eventuale effetto di classe^[103-108] (**Tabella 5**) e 3 hanno invece analizzato i singoli PPI^[103,105,109]. Su 12 *endpoint* di esito clinico complessivamente esaminati, per 7 è stata riscontrata un'associazione significativa tra PPI e rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con clopidogrel, mentre per 5 l'analisi non ha confermato tale interazione. Anche le analisi dei dati relativi ai singoli PPI hanno generato risultati disomogenei. Per esempio, nella popolazione valutata da Hulot et al.^[103] un'analisi ristretta ai pazienti trattati con omeprazolo (53%) ha evidenziato un aumento significativo del rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti non trattati con PPI (*odds ratio* 1,37; IC95% 1,27-1,47). Un'altra metanalisi non ha invece evidenziato rischi cardiovascolari significativi né per omeprazolo (*risk ratio* 1,05; IC95% 0,79-1,40) né per pantoprazolo (*risk ratio* 1,23; IC95% 0,95-1,59)^[105].

Inibitori di pompa protonica e altri farmaci antiaggreganti

Lo scarso profilo di tollerabilità mostrato da ticlopidina e le problematiche associate alla gestione della terapia con clopidogrel, correlate in particolare all'ampia variabilità interindividuale e al rischio di interazioni farmacologiche sfavorevoli, hanno stimolato la ricerca di nuovi farmaci antiaggreganti. Tra i nuovi farmaci compresi nella classe degli inibitori dell'ADP, sono attualmente disponibili per l'impiego clinico prasugrel e ticagrelor^[2]. Alcuni studi hanno esaminato la possibile interazione tra questi nuovi farmaci antiaggreganti e i PPI.

Prasugrel, analogamente a clopidogrel, appartiene alla classe delle tienopiridine

Tabella 5. Metanalisi svolte per valutare il rischio di eventi avversi cardiovascolari associati alla terapia gastroprotettiva con inibitori di pompa protonica nei pazienti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche in terapia antitrombotica con clopidogrel

Rif. bibliografici	Disegno degli studi inclusi nell'analisi (numero)	N. pazienti	Endpoint	Risultati (IC95%)	Rischio di eventi avversi cardiovascolari associato alla terapia con PPI
Hulot et al., 2010 ^[103]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (2) • Osservazionali (8) 	46.037	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi cardiovascolari maggiori 	OR 1,41 (1,34-1,48)	Sì
Kwok e Loke, 2010 ^[104]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (1) • Osservazionali (10) 	57.177	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio • Sindrome coronarica acuta 	RR 1,43 (1,15-1,77)	Sì
	<ul style="list-style-type: none"> • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (1) • Osservazionali (12) 	63.309	<ul style="list-style-type: none"> • Morte 	RR 1,09 (0,94-1,26)	No
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (2) • Osservazionali (12) 	73.955	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi cardiovascolari maggiori 	RR 1,25 (1,09-1,42)	Sì
Siller-Matula et al., 2010 ^[105]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (2) • Osservazionali (17) 	139.517	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi cardiovascolari maggiori 	RR 1,29 (1,15-1,44)	Sì
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (1) • Osservazionali (10) 	81.966	<ul style="list-style-type: none"> • Infarto del miocardio 	RR1,31 (1,12-1,53)	Sì
	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Osservazionali (13) 	96.109	<ul style="list-style-type: none"> • Morte 	RR 1,04 (0,93-1,16)	No
Chen et al., 2012 ^[106]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (2) 	11.609	<ul style="list-style-type: none"> • Morte cardiovascolare • Ri-ospedalizzazione per infarto del miocardio • Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta • Ictus non fatale 	RR 1,20 (0,82-1,76)	No
	<ul style="list-style-type: none"> • Osservazionali (4) 	59.569	<ul style="list-style-type: none"> • Morte cardiovascolare • Ri-ospedalizzazione per infarto del miocardio • Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta • Ictus non fatale 	RR 1,40 (1,15-1,70)	Sì

(segue)

Tabella 5. (Continua).

Rif. bibliografici	Disegno degli studi inclusi nell'analisi (numero)	N. pazienti	Endpoint	Risultati (IC95%)	Rischio di eventi avversi cardiovascolari associato alla terapia con PPI
Gerson et al., 2012 ^[107]	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizzati, controllati (1) • Analisi <i>post-hoc</i> di studi randomizzati controllati (1) 	10.556	<ul style="list-style-type: none"> • Morte • Morte cardiaca • Infarto del miocardio • Ictus 	RD 0,0 (-0,01-0,01)	No
	<ul style="list-style-type: none"> • Osservazionali (14) • Abstract (9) 	196.623	<ul style="list-style-type: none"> • Morte • Morte cardiaca • Infarto del miocardio • Ictus 	RD 0,02 (0,01-0,03)	No
Huang et al., 2012 ^[108]	<ul style="list-style-type: none"> • Osservazionali (13) 	46.037	<ul style="list-style-type: none"> • Eventi avversi cardiovascolari maggiori 	OR 1,41 (1,34-1,48)	Sì

OR, odds ratio; RD, risk difference; RR, risk ratio.

ed è un profarmaco che subisce un'attivazione metabolica con formazione del metabolita attivo R-138727. In confronto a clopidogrel, la capacità antiaggregante di prasugrel è più rapida, potente e sostenuta^[6]. Uno studio *in vitro* su microsomi epatici umani ha dimostrato che i PPI possono inibire il metabolismo attivante e l'effetto antiaggregante di prasugrel. Queste azioni inibitrici sono risultate più marcate in presenza di omeprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo, ma non di lansoprazolo o pantoprazolo^[37]. Uno studio su volontari sani ha inoltre evidenziato una riduzione della C_{max} e dell'AUC del metabolita attivo di prasugrel nei soggetti co-trattati con lansoprazolo^[40]. Tuttavia, due studi non hanno dimostrato interferenze significative da parte di lansoprazolo o pantoprazolo sull'azione antiaggregante di prasugrel^[40,110]. In linea con questi dati, un'analisi *post-hoc* degli studi PRINCIPLE-TIMI 44 e TRITON-TIMI 38 ha evidenziato che

il trattamento con PPI nei pazienti in terapia con prasugrel non si associa a variazioni significative dell'effetto antiaggregante o al rischio di eventi avversi cardiovascolari^[98].

Ticagrelor non è un profarmaco e, come tale, non necessita di alcun processo di biotrasformazione per svolgere il proprio effetto antiaggregante. Inoltre, ticagrelor si lega al recettore P2Y12 dell'ADP a livello di un sito molecolare diverso da quello delle tienopiridine, bloccandolo in maniera reversibile. Dopo somministrazione orale, ticagrelor viene rapidamente assorbito ed è poi metabolizzato nel fegato da enzimi del citocromo CYP3A. Dal punto di vista farmacodinamico, ticagrelor è in grado di sviluppare un'azione antiaggregante piastrinica più rapida, potente e sostenuta rispetto a clopidogrel^[2]. I dati relativi a una sua eventuale interazione con i PPI sono molto limitati e non consentono di trarre conclusioni attendibili^[99].

Focus su pantoprazolo

I farmaci che, pur essendo metabolizzati dal CYP2C19, non inibiscono la sua funzione enzimatica hanno una scarsa o nulla probabilità di interferire con l'azione antiaggregante di clopidogrel. Coerentemente con questo concetto, nel caso di pantoprazolo, che è metabolizzato dal CYP2C19 ma non è in grado di bloccare la sua attività enzimatica^[19,20], la maggior parte della letteratura sostiene che questo PPI non interferisce con il metabolismo attivante di clopidogrel, non riduce l'efficacia della sua azione antiaggregante e non aumenta il rischio di eventi avversi cardiovascolari quando utilizzato in combinazione con clopidogrel.

L'incapacità di pantoprazolo di inibire CYP2C19 è stata recentemente confermata da studi *in vitro*^[36,39]. Coerentemente con questi dati, pantoprazolo non interferisce con la formazione del metabolita attivo di clopidogrel (vedi *Tabella 1*)^[37,38]. Gli studi di farmacocinetica clinica hanno sostanzialmente confermato i risultati ottenuti *in vitro*, dimostrando che pantoprazolo (40-80 mg) non modifica le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di clopidogrel (vedi *Tabella 2*)^[41,42]. L'assenza di interazioni significative tra clopidogrel e pantoprazolo è stata infine documentata da un'ampia serie di studi di farmacodinamica, nei quali l'effetto antiaggregante di clopidogrel è stato valutato sia in assenza che in presenza di pantoprazolo (20 e 80 mg/die) [vedi *Tabella 3*]. In particolare, su 9 studi riportati in letteratura, 8 (2 su volontari sani, 6 su pazienti) hanno evidenziato che pantoprazolo non modifica l'effetto antiaggregante di clopidogrel^[41,44,45,47,48,53,54,58], mentre un solo studio ha riportato una maggiore risposta aggregante delle piastrine all'ADP

nel sangue prelevato da pazienti trattati per 30 giorni con clopidogrel 75 mg/die più pantoprazolo 40 mg/die^[59]. In questo studio, la riduzione dell'effetto antiaggregante di clopidogrel in presenza di pantoprazolo è stata evidenziata solo nei pazienti con genotipo CYP2C19 non mutato (metabolizzatori rapidi) e durante il periodo di osservazione nessuno dei pazienti ha sviluppato eventi avversi cardiovascolari. I risultati di Parri et al.^[59] concordano con quelli di studi precedenti, nei quali l'interferenza di omeprazolo sull'azione antiaggregante di clopidogrel è stata osservata soprattutto nei pazienti con genotipo CYP2C19 non mutato^[43,46,57]. Pertanto, l'ipotesi che pantoprazolo possa effettivamente interferire con l'azione antiaggregante di clopidogrel nei pazienti metabolizzatori rapidi dovrebbe essere valutata con maggiore accuratezza in studi con disegno sperimentale più solido (randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo) condotti su popolazioni più ampie di soggetti.

Per quanto riguarda gli studi prospettivi o retrospettivi, basati su *endpoint* di esito clinico, le evidenze disponibili per pantoprazolo possono essere riassunte come segue (*Tabella 6*): a) nell'analisi *post-hoc* dello studio TRITON-TIMI 38, pantoprazolo non è stato associato ad aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti trattati con clopidogrel^[98]; b) anche nell'analisi *post-hoc* dello studio PLATO non è stato evidenziato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con clopidogrel più pantoprazolo^[99]; c) negli studi osservazionali retrospettivi che hanno valutato i PPI singolarmente, il trattamento concomitante con clopidogrel più pantoprazolo non è risultato associato ad aumenti significativi

Tabella 6. Studi prospettici, retrospettivi e metanalisi condotti per valutare il rischio di eventi avversi cardiovascolari associati alla terapia gastroprotettiva con pantoprazolo nei pazienti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche in terapia antitrombotica con clopidogrel

Rif. bibliografici	Disegno sperimentale	Endpoint	Risultati (IC95%)	Rischio di eventi avversi cardiovascolari associati alla terapia con pantoprazolo
O'Donoghue et al., 2009 ^[98]	Analisi <i>post-hoc</i> di studio prospettico randomizzato controllato	Morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus	HR 0,94 (0,74-1,18)	No
Goodman et al., 2012 ^[99]	Analisi <i>post-hoc</i> di studio prospettico randomizzato controllato	Morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus	HR 1,13 (0,90-1,41)	No
Juurlink et al., 2009 ^[62]	Osservazionale, retrospettivo, caso-controllo <i>nested</i>	Ri-ospedalizzazione per infarto miocardico	OR 1,02 (0,70-1,47)	No
Ray et al., 2010 ^[79]	Osservazionale, retrospettivo, coorte	Infarto miocardico, morte cardiovascolare improvvisa, ictus fatale o non fatale, altre cause di morte cardiovascolare	HR 1,08 (0,88-1,32)	No
Hsiao et al., 2011 ^[84]	Osservazionale, retrospettivo, coorte	Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	HR 1,05 (0,38-2,92)	No
Lin et al., 2012 ^[92]	Osservazionale, retrospettivo, coorte	Ri-ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta	HR 1,01 (0,87-1,17)	No
Siller-Matula et al., 2010 ^[105]	Metanalisi	Infarto miocardico, trombosi, morte	RR 1,23 (0,95-1,59)	No
Kwok et al., 2012 ^[109]	Metanalisi	Eventi avversi cardiovascolari maggiori	OR 1,41 (1,21-1,64)	Sì

HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, risk ratio.

del rischio di eventi cardiovascolari o di ri-ospedalizzazioni^[62,79,84,92]; d) due metanalisi hanno riportato risultati contrastanti in merito al rischio cardiovascolare associato al

trattamento con pantoprazolo nei pazienti in terapia con clopidogrel^[105,109], molto probabilmente a causa della notevole eterogeneità e scarsa qualità degli studi analizzati.

Conclusioni e suggerimenti per la pratica clinica: domande e risposte

L'insieme degli studi discussi nel presente articolo offre un panorama di risultati eterogenei e in larga misura controversi, dai

quali non è possibile evincere con chiarezza se i PPI, come classe, interferiscano con l'azione antiaggregante di clopidogrel e se

tale interazione si traduca in un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari gravi. Un'analisi critica delle evidenze disponibili permette di affermare che la rilevanza clinica dell'interazione tra clopidogrel e PPI è stata ampiamente sovrastimata, rischiando di distrarre i medici dal vero obiettivo dell'impiego dei PPI nei pazienti in terapia con clopidogrel, che è quello di prevenire gli eventi avversi gastrointestinali gravi o fatali, soprattutto nei soggetti con importanti fattori di rischio. L'enorme mole di letteratura prodotta sull'argomento e le posizioni assunte dalle Autorità Regolatorie^[111,112] hanno generato notevole incertezza e posto il medico di fronte al tragico dilemma di non prescrivere un PPI ai pazienti in duplice terapia antiaggregante, per evitare un'eventuale complicanza cardiovascolare (ma rischiando una grave emorragia gastrointestinale) o, viceversa, di prescrivere il PPI per proteggere il paziente dagli episodi di sanguinamento digestivo (ma al prezzo di un aumento del rischio di possibili eventi avversi cardiovascolari). La risposta a una serie di quesiti può aiutare il medico a orientare la propria scelta.

◆ ***Ci sono evidenze che la profilassi anti-trombotica con clopidogrel, da solo o insieme all'ASA, sia associata a un rischio significativo di eventi avversi gastrointestinali?***

La risposta a questo quesito è affermativa e le evidenze principali possono essere riassunte come segue: a) la terapia con ASA a basse dosi aumenta di circa 2 volte il rischio di emorragia gastrointestinale e l'effetto è dose-dipendente^[8]; b) non sono noti meccanismi fisiopatologici che possano spiegare un'azione lesiva diretta di clopidogrel sulla mucosa gastrointestinale^[113], tuttavia esso può aumentare il rischio di emorragia da

lesioni erosive o ulcerative preesistenti^[114]; c) rispetto alla monoterapia con ASA, il rischio di emorragia gastrointestinale aumenta ulteriormente (circa 2-3 volte) nei pazienti sottoposti a duplice terapia antiaggregante con ASA più clopidogrel^[8,9].

◆ ***Ci sono evidenze che la terapia con PPI sia associata a una riduzione significativa del rischio di effetti avversi gastrointestinali nei pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel?***

Anche la risposta a questo quesito è affermativa. Di fatto l'evidenza che la terapia con PPI sia in grado di ridurre il rischio di emorragia digestiva nei pazienti in trattamento con clopidogrel è sostenuta da alcuni studi osservazionali^[14,72,79], ma soprattutto da almeno due studi prospettici randomizzati e controllati^[96,115] e da due metanalisi^[105,116]. È tuttavia importante tenere presente che, secondo studi recenti, nei pazienti in duplice terapia antiaggregante trattati con PPI è stato osservato un aumento significativo di eventi avversi emorragici a livello del tratto digerente distale^[117]. A questo riguardo, è importante sottolineare che l'enteropatia associata alla somministrazione di basse dosi di ASA non è un processo pH-dipendente e, come tale, non può essere prevenuto dal trattamento concomitante con PPI^[118].

◆ ***Ci sono evidenze che la terapia con PPI sia associata a un aumento significativo del rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel?***

Questo problema è stato specificamente discusso nel presente articolo. Come dimostrato dalle metanalisi, gli studi osservazionali, troppo eterogenei e affetti da vari fattori di confondimento, non permettono

di trarre conclusioni attendibili. Per contro, gli studi prospettici randomizzati e le analisi *post-hoc* di studi randomizzati sono coerenti nell'evidenziare che i PPI non aumentano il rischio di eventi avversi cardiovascolari nei pazienti in terapia con clopidogrel^{96-98]}. Inoltre, è opportuno ricordare che, a differenza di altri PPI, pantoprazolo non interferisce con il metabolismo attivante e l'effetto antiaggregante di clopidogrel^[41,44,45,47,48,53,54,58].

◆ ***Può essere conveniente utilizzare i farmaci antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina (anti-H₂) per la protezione gastroduodenale dei pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel?***

Alcuni autori hanno suggerito che gli anti-H₂ potrebbero essere impiegati in sostituzione dei PPI per la gastroprotezione dei pazienti in terapia con clopidogrel. Studi basati su valutazioni endoscopiche hanno mostrato che gli anti-H₂ riducono l'incidenza di lesioni ulcerative nei pazienti trattati con ASA^[119]. Tuttavia altri studi hanno evidenziato la scarsa efficacia degli anti-H₂ nel prevenire l'emorragia digestiva nei pazienti trattati con ASA più clopidogrel e l'inferiorità degli anti-H₂ rispetto ai PPI^[14,115]. In linea con queste considerazioni, l'*American College of Cardiology Foundation/American College of Gastroenterology/American Heart Association* (ACCF/ACG/AHA) hanno recentemente raccomandato l'impiego dei PPI per la protezione gastroduodenale dei pazienti in terapia con clopidogrel^[120].

◆ ***È opportuno determinare il genotipo CYP2C19 nei pazienti destinati alla terapia con clopidogrel, allo scopo di identificare gli individui che potrebbero mostrare una condizione di resistenza genetica all'azione antitrombotica di***

clopidogrel e/o una maggiore predisposizione a una riduzione dell'efficacia di clopidogrel in seguito a trattamento con PPI?

L'evidenza attuale suggerisce che i pazienti portatori di almeno un allele con mutazioni inattivanti del citocromo epatico CYP2C19 (*2 e *3, metabolizzatori lenti o intermedi) hanno un rischio più elevato di sviluppare eventi avversi cardiovascolari rispetto agli individui omozigoti non mutati (CYP2C19 *1/*1, metabolizzatori rapidi) durante terapia con clopidogrel^[28,29]. È stato inoltre osservato che alcuni PPI (in particolare omeprazolo), a causa della loro azione inibitrice sulla funzione enzimatica del CYP2C19, riducono l'efficacia antiaggregante di clopidogrel soprattutto nei soggetti con CYP2C19 non mutato, il cui fenotipo enzimatico viene di fatto convertito dalla condizione di "metabolizzatore rapido" a quella di "metabolizzatore lento"^[43,46,57]. Su tali basi, la determinazione del genotipo CYP2C19 potrebbe essere utile per identificare gli individui a rischio di fallimento terapeutico con clopidogrel o una potenziale interferenza da parte dei PPI sull'azione antiaggregante di clopidogrel.

◆ ***Nei pazienti per i quali sia indicata una terapia protettiva con PPI, è opportuno o conveniente prescrivere i nuovi farmaci antiaggreganti anti-ADP (prasugrel, ticagrelor), per i quali non è atteso un rischio di interazione negativa con i PPI?***

Non vi sono al momento i presupposti per ritenere che prasugrel e ticagrelor comportino un minore rischio di sanguinamenti digestivi rispetto a clopidogrel. Sotto questo profilo, in attesa di evidenze specifiche, le indicazioni relative all'impiego dei PPI nei pazienti in terapia con clopidogrel^[120] devono essere considerate valide anche nei sog-

getti candidati al trattamento con prasugrel o ticagrelor. D'altro canto, i dati disponibili non permettono di sostenere che la combinazione dei PPI con prasugrel o ticagrelor comporti un rischio di eventi avversi cardiovascolari minore rispetto alla combinazione dei PPI con clopidogrel. Pertanto, non sembra giustificato l'impiego di prasugrel o ticagrelor in sostituzione di clopidogrel al solo scopo di ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari. L'eventuale decisione di utilizzare prasugrel o ticagrelor in luogo di clopidogrel deve quindi prescindere dalla problematica dell'interazione con i PPI e deve invece tenere conto di altre considerazioni che possono essere così riassunte: a) l'evidenza clinica attuale sostiene una maggiore efficacia di prasugrel e, soprattutto, di ticagrelor, rispetto a clopidogrel nella sindrome coronarica acuta^[5,6]; b) coerentemente con l'evidenza clinica, le linee guida della *European Society of Cardiology* (ESC) raccomandano l'impiego di prasugrel (limitatamente a soggetti *naïve* a clopidogrel,

senza anamnesi di ictus e con età inferiore a 75 anni) o ticagrelor (senza limitazioni) come farmaci di prima scelta rispetto a clopidogrel nei pazienti con sindrome coronarica acuta^[121].

In conclusione, sulla base dell'evidenza clinica attuale, nei pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel, particolarmente quelli con rischio elevato di sviluppare eventi avversi a livello del tratto digerente prossimale, il beneficio atteso dalla somministrazione dei PPI, in termini di protezione gastroduodenale, è superiore al rischio di eventi avversi cardiovascolari, risultanti da eventuali interazioni tra clopidogrel e PPI. Pertanto, in questa categoria di pazienti una terapia protettiva gastroduodenale a base di PPI dovrebbe sempre essere instaurata e mantenuta per tutta la durata del trattamento con clopidogrel. In questo contesto, l'impiego di PPI che non sono in grado di interferire con il metabolismo attivante di clopidogrel, quale per esempio pantoprazolo, è comunque la scelta preferibile.

Bibliografia

1. Arora G, Singh G, Triadafilopoulos G. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 725-35
2. Angiolillo DJ. Drugs 2012; 72: 2087-116
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71-86
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al.; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Lancet 2001; 358: 527-33
5. Wallentin L, Becker RC, Budai A, et al.; PLATO investigators. N Engl J Med 2009; 361: 1045-57
6. Montalescot G, Wiwiot SD, Braunwald E, et al.; TRITON-TIMI 38 investigators. Lancet 2009; 373: 723-31
7. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhilb SR. JAMA 2007; 297: 2018-24
8. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johanson S. Circulation 2011; 123: 1108-15
9. Lanan A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 762-8
10. Bhalan N, Taggar JS, Rajasekhar P, Banerjee A. BMJ 2011; 343: d4264
11. Scarpignato C, Pelosini I. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 (Suppl. 1): S63-72
12. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Ann Intern Med 2010; 152: 1-9
13. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. N Engl J Med 2005; 352: 238-44
14. Lanan A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al.; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Am J Gastroenterol 2007; 102: 507-15
15. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al.; American

- College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-17
16. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-9
 17. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60
 18. Shin JM, Sachs G. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-34
 19. Bardou M, Martin J. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 471-83
 20. Shi S, Klotz U. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 935-51
 21. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83
 22. Hulot JS, Collet JP, Montalescot G. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 451-8
 23. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1505-16
 24. Patrono C, Rocca B. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 42-50
 25. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593-9
 26. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1705-9
 27. Dawson J, Quinn T, Rafferty M, et al. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 301-7
 28. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 134-43
 29. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. *JAMA* 2010; 304: 1821-30
 30. Iñarraea P, Esteva F, Cornudella R, Lanás A. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 242-6
 31. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54: 163-8
 32. Niazi M, Andersson T, Naucler E, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 564-9
 33. Kasprzak M, Koziński M, Bieliński L, et al. *Cardiol J* 2009; 16: 535-44
 34. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. *BMJ* 2011; 342: d2690
 35. Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 365-80
 36. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, et al. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2020-33
 37. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33: 278-83
 38. Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. *Xenobiotica* 2012; 42: 633-40
 39. Zvyaga T, Chang SY, Chen C, et al. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 1698-711
 40. Small DS, Farid NA, Payne CD, et al. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 475-84
 41. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 65-74
 42. Harmsze AM, van Werkum JW, Taubert D, et al. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 542-3
 43. Frelinger AL 3rd, Lee RD, Mulford DJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1304-11
 44. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149-53
 45. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. *Am Heart J* 2009; 157: 148.e1-5
 46. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 383-92
 47. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 532-9
 48. Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 91-7
 49. Siriswangvat S, Sansanayudh N, Nathisuwan S, Panomvana D. *Circ J* 2010; 74: 2187-92
 50. Yun KH, Rhee SJ, Park HY, et al. *Int Heart J* 2010; 51: 13-6
 51. Zhang R, Ran HH, Zhu HL, Chen Q. *J Int Med Res* 2010; 38: 1617-25
 52. Fernando H, Bassler N, Habersberger J, et al. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1582-9
 53. Ferreiro JL, Ueno M, Tomasello SD, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 273-9
 54. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 396-404
 55. Pham JP, Ueno M, Tello-Montoliu A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1396-8
 56. Tunggal P, Ng FH, Lam KF, et al. *Am Heart J* 2011; 162: 870-4
 57. Liu Q, Dang DS, Chen YF, et al. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 1293-7
 58. Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, et al. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 360-8
 59. Parri MS, Gianetti J, Dushpanova A, et al. *Int J Cardiol* 2012 June 22. [Epub ahead of print]
 60. Yamane K, Kato Y, Tazaki J, et al. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 559-69
 61. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. *JAMA* 2009; 301: 937-44
 62. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. *CMAJ* 2009; 180: 713-8

63. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. *Clin Cardiol* 2010; 33: 168-71
64. Gaglia MA Jr, Torguson R, Hanna N, et al. *Am J Cardiol* 2010; 105: 833-8
65. Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1964-8
66. Huang CC, Chen YC, Leu HB, et al. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1705-9
67. Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R, et al. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 787-96
68. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. *Arch Intern Med* 2010; 170: 704-10
69. van Boxel OS, van Oijen MG, Hagens MP, et al. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2430-6
70. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, et al. *J Intern Med* 2012; 271: 257-63
71. Ortolani P, Marino M, Marzocchi A, et al. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13: 783-9
72. Tsai YW, Wen YW, Huang WF, et al. *J Gastroenterol* 2011; 46: 39-45
73. Bhurke SM, Martin BC, Li C, et al. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 809-18
74. Ching GG, Li D, Baker WL, et al. *Conn Med* 2012; 76: 205-11
75. Macaione F, Montaina C, Evola S, et al. *ISRN Cardiol* 2012; 2012: 692761
76. Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J, Schneeweiss S. *Circulation* 2009; 120: 2322-9
77. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard ML, et al. *Ann Intern Med* 2010; 153: 378-86
78. Gaspar A, Ribeiro S, Nabais S, et al. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 1511-20
79. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-45
80. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U, et al. *Thromb Haemost* 2010; 104: 626-32
81. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1211-8
82. Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, et al. *Am J Cardiol* 2011; 107: 871-8
83. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, et al. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 162-70
84. Hsiao FY, Mullins CD, Wen YW, et al. *Pharmacoevid-miol Drug Saf* 2011; 20: 1043-9
85. Juurlink DN, Gomes T, Mamdani MM, et al. *Stroke* 2011; 42: 128-32
86. Rossini R, Capodanno D, Musumeci G, et al. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 199-205
87. Simon T, Steg PG, Gilard M, et al. *Circulation* 2011; 123: 474-82
88. Valkhoff VE, 't Jong GW, Van Soest EM, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 77-88
89. Aihara H, Sato A, Takeyasu N, et al.; ICAS Registry Investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80: 556-63
90. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S, et al.; Kumamoto Intervention Conference Study (KICS) Investigators. *Circ J* 2012; 76: 71-8
91. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, et al. *BMJ* 2012; 345: e4388
92. Lin CF, Shen LJ, Wu FL, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 824-34
93. Nakayama A, Morita H, Ando J, et al. *Heart Vessels* 2012 Mar 30. [Epub ahead of print]
94. Schmidt M, Johansen MB, Robertson DJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 165-74
95. Tanaka A, Sakakibara M, Okumura S, et al. *J Cardiol* 2012; 60: 7-11
96. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.; COGENT Investigators. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-17
97. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. *Gastroenterology* 2011; 140: 791-8
98. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. *Lancet* 2009; 374: 989-97
99. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al.; Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial Investigators. *Circulation* 2012; 125: 978-86
100. Lima JF, Brophy JM. *BMC Med* 2010; 8: 81
101. Jaspers Focks J, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. *Heart* 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]
102. Kwok CS, Loke YK. *Drug Saf* 2012; 35: 127-39
103. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 134-43
104. Kwok CS, Loke YK. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 810-23
105. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, et al. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624-41
106. Chen M, Wei JF, Xu YN, et al. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: e227-33
107. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1304-13
108. Huang B, Huang Y, Li Y, et al. *Arch Med Res* 2012; 43: 212-24
109. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. *Int J Cardiol* 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
110. Aradi D, Kuliczkowski W, Atar D, Serebruany VL. *Thromb Haemost* 2012; 107: 338-45
111. FDA. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/Drug>

- SafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm
112. EMA. 29 maggio 2009. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014409.pdf
 113. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 464-9
 114. Laine L, Hennekens C. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 34-41
 115. Ng FH, Tunggal P, Chu WM, et al. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 389-96
 116. Kwok CS, Nijjar RS, Loke YK. *Drug Saf* 2011; 34: 47-57
 117. Casado Arroyo R, Polo-Tomas M, Roncalés MP, et al. *Heart* 2012; 98: 718-23
 118. Scarpignato C, Hunt RH. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 433-64
 119. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. *Lancet* 2009; 374: 119-25
 120. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al.; ACCF/ACG/AHA. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-49
 121. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619

