



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-004-12-2562

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 25 ธันวาคม พ.ศ. 2562

วันที่หมดอายุ 24 ธันวาคม พ.ศ. 2563

เรื่อง

P2Y12 receptor inhibitors สำหรับการป้องกัน atherothrombosis ในผู้ป่วย acute coronary syndromes

ผู้เขียน

ภก. ชาราธิร์ ศรีจันทร์

P2Y₁₂ receptor inhibitors สำหรับการป้องกัน atherothrombosis ในผู้ป่วย acute coronary syndromes

ภก. ธาวาธิ์ ศรีจันทร์

วัตถุประสงค์ของการเรียนรู้

หลังจากจบการศึกษาบทความนี้ ผู้เรียนจะ

1. ทราบถึงข้อมูลด้านเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors
2. ทราบถึงข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors
3. สามารถเปรียบเทียบคุณสมบัติระหว่างยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors

บทคัดย่อ

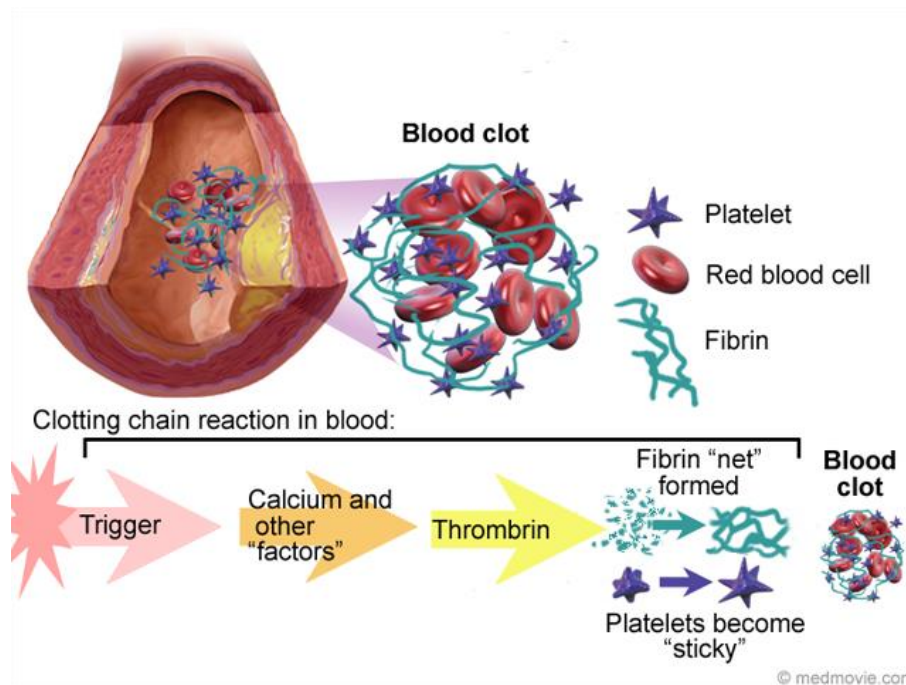
ยากกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors เป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ค่อนข้างใหม่และยังได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ด้วยการจับกับ P2Y₁₂ receptor บนเกล็ดเลือดแล้วยับยั้งไม่ให้เกิดเกล็ดเลือดเกาะกลุ่มรวมตัวกัน ยาจึงลดการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วย acute coronary syndromes ได้ ยา clopidogrel เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับป้องกัน myocardial infarction, stroke และ vascular death ที่เกิดจาก thrombosis ในผู้ป่วย acute coronary syndromes ข้อดีที่น่าสนใจของยากในกลุ่มนี้คือยาไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคแผลในทางเดินอาหารเหมือนกับยา aspirin ที่ใช้มาก่อนหน้านี้ ยา clopidogrel เป็น prodrug การใช้ร่วมกับ CYP2C19 inhibitors เช่น omeprazole และ resveratrol จะมีผลทำให้ประสิทธิภาพของยา clopidogrel ลดลง ยา ticagrelor เป็นยาที่ใหม่กว่า clopidogrel และยาอยู่ในรูป active form จึงมักจะไม่ประสบปัญหาในเรื่องของการออกฤทธิ์ แต่ยา ticagrelor เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding มากกว่า clopidogrel การใช้ ticagrelor ร่วมกับยา simvastatin จะมีผลทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา simvastatin เพิ่มขึ้น ยา cangrelor เป็นยากในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ตัวใหม่ล่าสุดและอยู่ในรูปแบบของยาฉีด ยา cangrelor ออกฤทธิ์สั้นและพบปัญหาด้าน drug interactions น้อยที่สุด อย่างไรก็ตามยากในกลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ควรระมัดระวังในระหว่างการใช้คือการเกิด bleeding ยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันเล็กน้อยในด้านของเภสัชพลศาสตร์ แต่ยาแตกต่างกันมากในด้านของเภสัช

จลนศาสตร์ เพื่อให้การใช้อยาในกลุ่มนี้เกิดประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย บทความนี้จึงนำเสนอ ข้อมูลของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ทั้ง 4 ชนิดที่มีใช้ในทางคลินิก ณ ปัจจุบัน

คำสำคัญ: antiplatelet drugs, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor และ cangrelor

บทนำ

Atherothrombosis หมายถึงภาวะที่ลิ่มเลือดเกิดขึ้นแล้วอุดตันในหลอดเลือด โดยลิ่มเลือดเกิดขึ้นจากการทำงานของ clotting factors ที่อยู่ในกระแสเลือดและเกล็ดเลือดเป็นหลัก เม็ดเลือดแดงอาจมีส่วนในการเกิดลิ่มเลือดด้วย เนื่องจากถูกโยงเข้าด้วยกันกับเกล็ดเลือดด้วยเส้นใยไฟบริน (fibrin) ดังแสดงในรูปที่ 1 ภาวะเส้นเลือดแดงตีบเนื่องจากมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของ acute coronary syndromes และการเกิดลิ่มเลือดสามารถนำไปสู่ coronary artery disease, stroke, transient ischemic attack และ peripheral arterial disease⁽¹⁾



รูปที่ 1 แสดงการเกิดลิ่มเลือดจาก 3 ปัจจัยหลัก ซึ่งประกอบด้วย platelet, fibrin และ red blood cell⁽²⁾

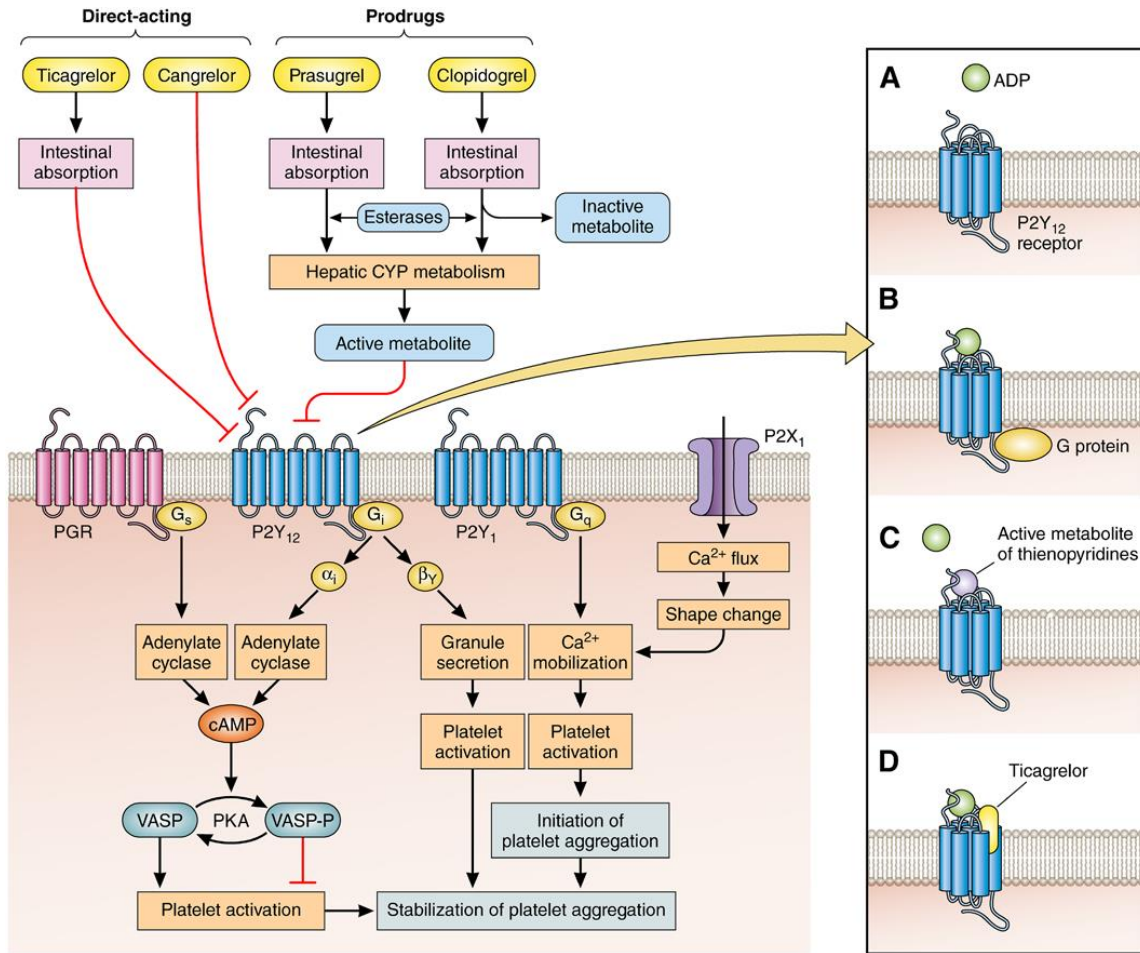
Atherothrombosis มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง ตัวอย่างเช่น trauma, fractures, surgery และภาวะไขมันในเลือดสูงเกินระดับปกติ นอกจากนี้ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด thrombosis ที่ควรพึงระวังอีกอย่างคือยา oral contraceptives⁽³⁾

ยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิด thrombosis ในปัจจุบัน ประกอบด้วย anticoagulant medicines และ antiplatelet drugs ซึ่ง anticoagulant medicines ประกอบด้วย Vitamin K antagonists, heparins, factor Xa inhibitors และ direct thrombin inhibitors ส่วน antiplatelet drugs ประกอบด้วยยา aspirin ยาในกลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitors และ P2Y₁₂ receptor inhibitors ซึ่งในบทความนี้มุ่งเน้นการนำเสนอเฉพาะ ข้อมูลของยาในกลุ่มสุดท้าย

ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors

เภสัชพลศาสตร์

ยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ออกฤทธิ์ด้วยการแย่ง adenosine diphosphate (ADP) เพื่อจับและขัดขวางการทำงานของ P2Y₁₂ receptor บนเกล็ดเลือด ซึ่งเดิม ADP จะจับกับ P2Y₁₂ receptor แล้วกระตุ้น G protein α_i subunit ผลที่เกิดขึ้นคือการยับยั้ง adenylyl cyclase ส่งผลให้ระดับของ cAMP และ phosphorylated vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP-P) ลดลง นอกจากนี้ การกระตุ้น P2Y₁₂ receptor ด้วย ADP ยังทำให้ระดับ Ca²⁺ ภายในเกล็ดเลือดเพิ่มสูงขึ้นด้วย จากผลทั้ง 2 อย่างทำให้เกิดการกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกิดการรวมกลุ่มโดยการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติในการจับกับ ligand ของ glycoprotein IIb/IIIa receptor ดังนั้นการยับยั้ง P2Y₁₂ receptor ด้วยยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors จึงมีฤทธิ์กีดการกระตุ้นเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดไม่เกาะกันเป็นกลุ่มแล้วทำให้เกิดลิ่มเลือด⁽⁴⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ในการยับยั้ง platelet aggregation⁽⁴⁾

อย่างไรก็ตาม active metabolites ของ clopidogrel และ prasugrel จะจับกับ P2Y₁₂ receptor อย่างถาวร (irreversible) ทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ตลอดช่วงชีวิตของเกล็ดเลือด ในขณะที่ ticagrelor และ cangrelor จะจับ receptor แล้วปล่อย (reversible) จึงมีฤทธิ์ในการกดเกล็ดเลือดสั้นกว่ายา 2 ชนิดแรก

เภสัชจลนศาสตร์

Clopidogrel เป็นอนุพันธ์ของ thienopyridine เภสัชภัณฑ์ของยานชนิดนี้อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับการรับประทานและอยู่ในรูปของ prodrug ยาจะถูกดูดซึมได้มากขึ้นเมื่อให้พร้อมกับอาหาร ขนาดแนะนำสำหรับการรักษาเท่ากับ 75 mg/day โครงสร้างทางเคมีของ inactive form จะถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปแบบของ active form ด้วยเอนไซม์ cytochrome p450 โดยเฉพาะ CYP2C19 ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดทั้งในรูปแบบ parent form และ active form จะมีค่าสูงสุด ณ เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา ยาทั้งในรูปแบบ parent

และ active metabolite จับกับ plasma protein มากกว่า 94% ยา clopidogrel ถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 46-50% ค่า onset of action พบได้ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงหลังจากการใช้ยา ส่วนผลการรักษาสูงสุดจะพบในระหว่าง 3 ถึง 7 วัน⁽⁵⁾

Prasugrel เป็นอนุพันธ์ของ thienopyridine และมีเภสัชภัณฑ์อยู่ในรูปแบบของยาเม็ดสำหรับการรับประทานและอยู่ในรูปของ prodrug เช่นเดียวกับ clopidogrel ยา prasugrel ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ในทางเดินอาหาร ยาในรูปแบบ inactive form จะถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีในขั้นแรกด้วยเอนไซม์ esterases ของลำไส้และถูกเปลี่ยนให้เป็น active form ด้วยเอนไซม์ cytochrome p450 (CYP3A, CYP2C9 และ CYP2C19) ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด (C_{max}) ของ active metabolite จะเกิดขึ้น ณ เวลาประมาณ 30 นาทีหลังจากการรับประทานยา ค่า median half-life ของ active metabolite มีค่าประมาณ 7 ชั่วโมง และยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต⁽⁶⁾

Ticagrelor เป็น cyclopentyl-triazolopyrimidines รูปแบบของเภสัชภัณฑ์อยู่ในประเภทของยาเม็ดสำหรับรับประทานและยาอยู่ในรูปของ active form จึงออกฤทธิ์ได้โดยไม่ต้องเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมี หลังจากการรับประทานยาขนาด 100 mg จะพบความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือด ณ เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง 30 นาที ค่า apparent total clearance มีค่าประมาณ 6.4 ± 1.5 mL/min/kg ยามีค่า half-life ประมาณ 7.3 ± 1.4 ชั่วโมง⁽⁷⁾ ยา ticagrelor ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ⁽⁸⁾

Cangrelor เป็น non-thienopyridine ATP analogue เภสัชภัณฑ์ของยานี้อยู่ในรูปแบบของยาฉีดเข้าเส้นเลือดดำแบบ infusion ยา cangrelor ไม่ต้องการการกระตุ้นในการออกฤทธิ์ โมเลกุลของยาสามารถจับกับ P2Y₁₂ receptor ได้ทันทีหลังจากการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจะเข้าสู่สภาวะคงที่ภายใน 30 นาที ค่าเฉลี่ยของ volume of distribution ที่สภาวะคงที่เท่ากับ 13.4 L อัตราการกำจัดยา cangrelor ค่อนข้างเร็ว โดยมีค่า clearance เท่ากับ 44.3 ± 6.4 L/h และมีค่า half-life ต่ำกว่า 5 นาที ยา cangrelor ถูกขับออกทางไตประมาณ 58% และถูกขับออกมาพร้อมกับอุจจาระ ประมาณ 35%⁽⁹⁾ ยานี้ออกฤทธิ์เร็วกว่ายานชนิดอื่นดังแสดงในตารางที่ 1 และหลังจากหยุดยา การทำงานของเกล็ดเลือดจะกลับมาเป็นปกติภายใน 1 ชั่วโมง⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors⁽⁴⁾

รายการ	ยา			
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Administration route	Oral	Oral	Oral	Intravenous
Form	Prodrug	Prodrug	Active form	Active form
Binding site	ADP-binding site	ADP-binding site	Allosteric binding site	Unclear
Receptor blockade	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
CYP drug interaction	CYP2C19	CYP2C19	CYP3A	No
Onset of action (approximately)	2–8 h	30 min–4 h	30 min–4 h	2 min
Offset of action (approximately)	5–10 d	7–10 d	3–5 d	60 min

ข้อบ่งใช้ของยา

Clopidogrel ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับลด atherosclerotic events (myocardial infarction, stroke และ vascular death) ในผู้ป่วย atherosclerosis ที่เคยมีอาการดังกล่าว โดย US FDA ในปี ค.ศ. 1997 โดยมีชื่อทางการค้าคือ Plavix® นอกจากนี้ clopidogrel (75 mg/day) ยังใช้ร่วมกับ aspirin (81 mg/day) เพื่อเป็น combination antiplatelet therapy สำหรับผู้ป่วย acute ischemic stroke และ myocardial infarction ที่พบว่าเกิด ST-segment elevation⁽¹¹⁾

Prasugrel ภายใต้ชื่อการค้า Effient® ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ในปี ค.ศ. 2009 ให้ใช้ลด thrombotic cardiovascular events ในผู้ป่วย acute coronary syndrome (unstable angina และ myocardial infarction) ที่กำลังจะได้รับ percutaneous coronary intervention

Ticagrelor ภายใต้ชื่อการค้า Brilinta® ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ในปี 2011 ให้ใช้สำหรับลดอัตราการเกิด cardiovascular death, myocardial infarction และ stroke ในผู้ป่วย acute coronary syndromes ขนาดยาที่แนะนำคือ 180 mg สำหรับ oral loading dose หลังจากนั้นให้รับประทานครั้งละ 90 mg วันละ 2 ครั้งในหนึ่งปีแรก หลังจากนั้นให้ลดขนาดของยาลงเป็นครั้งละ 60 mg วันละ 2 ครั้ง

Cangrelor หรือ Kengreal® ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ในปี ค.ศ. 2015 ให้ใช้ใน percutaneous coronary intervention เพื่อลดความเสี่ยงต่อ periprocedural myocardial infarction, repeat coronary revascularization และ stent thrombosis ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors มาก่อน และไม่ได้อยู่ในระหว่างการใช้อยากลุ่ม glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (abciximab และ eptifibatide)

อาการไม่พึงประสงค์ของยา

ยา clopidogrel และ prasugrel มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นปัญหาสำคัญคือการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด major bleeding เช่นเดียวกับยาด้านการเกิดลิ่มเลือดที่ใช้มาก่อน เช่น warfarin และ aspirin ในระหว่างการใช้ clopidogrel ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด abdominal pain หรือมีอาการอาหารไม่ย่อย แต่อาการกลุ่มนี้พบน้อย^(12, 13)

ยา ticagrelor เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทานและใหม่กว่ายา clopidogrel และ prasugrel จากผลของ meta-analysis พบว่า ticagrelor มีประสิทธิภาพในการลดความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิด major adverse cardiovascular events เทียบเท่าหรือมากกว่า clopidogrel แต่ในด้านของอาการไม่พึงประสงค์พบว่ายา ticagrelor เพิ่มความเสี่ยงต่อ bleeding events มากกว่า clopidogrel โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวเอเชีย⁽¹⁴⁾

ยา cangrelor เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบฉีด ยาออกฤทธิ์เร็วและออกฤทธิ์สั้น แต่ยังคงพบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยานิดนี้เกิด minor หรือ moderate bleeding⁽¹⁵⁾

จากรายงานที่ผ่านมา จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ทุกตัวสามารถก่อให้เกิดการสูญเสียเลือด ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด bleeding ควรหลีกเลี่ยงการใช้อยากลุ่มนี้ และควรหยุดการใช้อยากลุ่ม P2Y₁₂ receptor inhibitors ทันทีถ้าเกิด severe bleeding reactions ในระหว่างการใช้อยา

อันตรกิริยาระหว่างยาและสมุนไพร

ยา clopidogrel เป็น prodrug และต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น active form ด้วยเอนไซม์ CYP2C19 ดังนั้นการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับ CYP2C19 inhibitors ตัวอย่างเช่น omeprazole และ resveratrol (พบมากในไวน์แดง) จึงมีผลทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ active metabolite ของ clopidogrel ยังถูกทำลายด้วยเอนไซม์ CYP3A การใช้ร่วมกับยา erythromycin ซึ่งเป็น CYP3A4 inhibitor จะทำให้ยาออกฤทธิ์ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดมากขึ้น⁽¹⁷⁾

ยา ticagrelor ถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างด้วยเอนไซม์ CYP3A เพราะฉะนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ strong CYP3A inducers หรือ inhibitors ตัวอย่างเช่น rifampin และ ketoconazole นอกจากนี้ การใช้ ticagrelor ร่วมกับ simvastatin ยังมีผลทำให้ระดับของ simvastatin เพิ่มสูงขึ้นถึงขั้นก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม ticagrelor มีผลทำให้ระดับ atorvastatin สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย และไม่ก่อให้เกิดผลเสียจนถึงขั้นต้องปรับขนาดยา⁽¹⁸⁾

สรุป

ยา clopidogrel, prasugrel และ ticagrelor เป็นยาที่อยู่ในรูปแบบยาเม็ดสำหรับรับประทาน clopidogrel และ prasugrel ที่อยู่ในเภสัชภัณฑ์จะอยู่ในรูปแบบของ prodrug ยาจะต้องถูกเปลี่ยนโครงสร้างหลายขั้นตอน โดยมี CYP2C19 เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีให้ยาอยู่ในรูป active form ส่วน ticagrelor เป็น active form สามารถออกฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้เร็วกว่า clopidogrel ยา cangrelor เป็นยาชนิดเดียวที่อยู่ในรูปแบบยาฉีด และยาชนิดนี้ออกฤทธิ์ได้เร็วที่สุดแต่มีฤทธิ์สั้นที่สุด อย่างไรก็ตามยาทั้ง 4 ชนิดมีอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นปัญหาสำคัญคืออาจก่อให้เกิด bleeding ดังนั้นจึงควรให้ผู้ป่วยหยุดยาทันทีหากพบผู้ป่วยเกิดการสูญเสียเลือดในระหว่างการใช้ยาในกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequence. *European Heart Journal*. 2004;25:1197–207.
2. Thrombosis Kentucky: Medmovie; 2019 [cited April, 2019]. Available from: https://medmovie.com/library_id/3255/topic/ahaw_0079i_c/.
3. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9:120-38.

4. Angiolillo DJ. International expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136:1955–75.
5. Mullangi R, Srinivas NR. Clopidogrel: review of bioanalytical methods, pharmacokinetics/pharmacodynamics, and update on recent trends in drug–drug interaction studies. *Biomed Chromatogr*. 2009;23:26–41.
6. Dobesh PP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Prasugrel, a Thienopyridine P2Y₁₂ Inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1089–102.
7. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:487–96.
8. Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1125–38.
9. Cangrelor Canada: DrugBank; 2018. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06441>.
10. Permunion ET, Riva N, Guasti L, et al. Cangrelor for the treatment of arterial thrombosis: pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical data. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:625-37.
11. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-25.
12. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. *JACC*. 2009;54:1935–45.
13. A W, LK L, SJ B. Efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel for patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Ther*. 2016;23:e1637-e43.
14. Y J, B N, D Z, et al. Efficacy and safety of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45:122-6.
15. Tang Y, Zhang Y-C, Chen Y, et al. Efficacy and safety of cangrelor for patients with coronary artery disease: a meta-analysis of four randomized trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:800–8.

16. Juurlink DN. Proton pump inhibitors and clopidogrel putting the interaction in perspective. *Circulation*. 2009;120:2310-2.
17. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel–drug interactions. *JACC*. 2011;57:1251–63.
18. Siller-Matula, D T, S K, et al. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:2-13.