

**ARAŞTIRMA YAZISI**

**ORIGINAL ARTICLE**

**KLOPIDOGREL DİRENCİ MEVCUT HASTALARDA EŞLİKÇİ KOMORBİDİTELERİN VE KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİLERİNİN SORGULANMASI**

**Eda KILIÇ ÇOBAN, Elmir XANMEMMEDOW, Aysun SOYSAL**

**Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL**

**ÖZET**

**AMAÇ:** Klopidoğrel vasküler hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir antiplatelettir. Ancak antiplatelet ilaçlarla birlikte yapılan çoklu ilaç uygulamaları ilaç-ilac etkileşim riskini artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, klopidoğrel direncine neden olan komorbiditeleri ve ilaçları tespit etmektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Bu retrospektif çalışmaya en az 1 yıldır klopidoğrel kullanımı olan iskemik inme hastaları dahil edildi. Hastaların klopidoğrel direnci Multiple Electrode Aggregometry (MEA) yöntemi ile ölçüldü. Hastaların komorbiditeleri ve aldıkları medikal tedaviler ( proton pompa inhibitörleri, antihipertansifler, antilipidemikler, oral antidiyabetikler, insülin) kaydedildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 92 hasta dahil edildi. Hastaların 49'u erkek, yaş ortalaması 69,19±12,08 idi. % 44.6 hastada klopidoğrel direnci gözlemlendi. Direncin diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ile ilişkisi bulunmadı. Benzer şekilde hastaların oral antidiyabetik, insülin, proton pompa inhibitörleri, antilipidemik, antihipertansif (β bloker, kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin konvertan enzim inhibitörleri (ACEI), anjiyotensinogen reseptör blokeri (ARB), diüretik) kullanımları ile klopidoğrel direnci arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaş ve cinsiyet açısından da klopidoğrel direnci ile ilişki tespit edilmedi.

**SONUÇ:** Çalışmamız % 45 oranında klopidoğrel direncine yanıtızsızlık olduğunu göstermektedir. Oysa ki çalışmamızda klopidoğrel direncini artıran klinik bir belirteç tespit edilememiştir. Literatürde tespit edilen direnç gelişimine yol açan risk faktörleri bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır. Henüz bilinmeyen başka faktörler de direnç gelişiminde etkili olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Klopidoğrel, direnç, ilaç etkileşimi, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi.

**ANALYZING THE EFFECT OF COMORBIDITIES AND DRUG USAGE IN CLOPIDOGREL-UNRESPONSIVE PATIENTS**

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Clopidogrel is a widely used antiplatelet in vascular events. However multiple drug prescriptions increase the risk for drug-drug interactions. The purpose of the study is to rule out the factors leading to clopidogrel responsiveness including the comorbidities and drugs.

**MATERIAL and METHODS:** In this retrospective study, ischemic stroke patients who were being treated with clopidogrel for at least one year were eligible for enrollment. Clopidogrel resistance was measured with MEA. The comorbidities and the medical treatment of the patients were noted.

**RESULTS:** 92 patients were included in the study. 49 % of them were male and the median age was 69,19±12,08. 44.6 % of the patients were unresponsive to clopidogrel. Hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus were not associated with a decreased response to clopidogrel. Similarly, we did not observe any drug-drug interactions between clopidogrel and oral antidiabetics, insulin, antihypertensives, antilipidemics and proton pump inhibitors. Age and gender were also not associated with clopidogrel responsiveness.

**CONCLUSION:** Our study indicates that 45% of patients had a decrease response to clopidogrel. However we found no relation between clopidogrel resistance and the factors mentioned in previous studies. This could be attributed to other unknown factors leading to drug resistance.

**Key Words:** Clopidogrel, drug interaction, diabetes, hypertension, hyperlipidemia.

**Yazışma Adresi:** Uzm. Dr. Eda Kılıç Çoban, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Nöroloji Kliniği, İstanbul.

**E-mail:** eda\_coban@yahoo.com **Telefon:** 0212 4091515

**Geliş Tarihi:** 14.03.2015 **Kabul Tarihi:** 04.05.2015

**Received:** 14.03.2015

**Accepted:** 04.05.2015

**Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir:** Kılıç Çoban E, Xanmemmedow E, Soysal A. Klopidoğrel Direnci Mevcut Hastalarda Eşlikçi Komorbiditelerin ve Kullanılan İlaçların Etkilerinin Sorgulanması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015; 21(2): 103-107 doi: 10.5505/tbdhd.2015.27146.

## GİRİŞ

Klopidogrel koroner, karotis veya periferik arteriyel stentlerde, akut koroner sendrom ve vasküler hastalıklarda faydalı etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İskemik inmede pek çok klinik çalışmada klopidogrel'in etkinliği kanıtlanmıştır. Kısa süreli tek başına veya aspirin ile birlikte kullanımının etkinliği bilinmektedir (1). ASA'ya göre vasküler olaylarda biraz daha etkili olduğu söylenir. Tek doz 75 mg/gün olarak kullanıldığı gibi diğer antitrombotiklerle (ASA ve dipiridamol) birlikte kullanılmaktadır (2). Klopidogrel karaciğerde aktif metabolitine dönüşerek etki eden bir ön ilaçtır. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) yolunu kullanarak metabolize olur. Aktif metaboliti adenosin difosfat (ADP) P2Y12 reseptörünü bloke ederek platelet aktivasyonunu kısmen inhibe eder (3). Aspirin direncine benzer olarak klopidogrel kullanımında da direnç tanımlanmıştır. Yeterli ve uygun dozda klopidogrel kullanımında, ADP aracılıklı trombosit inhibisyonunun görülmemesi olarak bilinir.

Antiplatelet ilaçlarla birlikte antilipidemik, antidiyabetik, antihipertansif ilaçlar kardiyovasküler ve serebrovasküler riskleri azalttığı düşünülerek hastalarda çoklu ilaç tedavileri şeklinde uygulanmaktadır. Ancak çoklu ilaç uygulamaları ilaç-ilaç etkileşim riskini artırmaktadır. Kullanılan en az bir ilacın karaciğer metabolizması üzerinden etki ediyor olması bunun için yeterlidir (4).

Bu çalışmada amaç iskemik inme nedeniyle klopidogrel kullanımı olan hastalarda, eşlik eden komorbidite ve mevcut ilaç kullanımlarının klopidogrel direnci üzerine olan etkisini sorgulamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya nöroloji kliniğimizde 2013-2014 yılları arasında bir yıl süreyle iskemik inme nedeni ile inme polikliniğimizden takipli, inme sonrası en az 1 yıldır klopidogrel kullanımı olan hastalar dahil edildi. Çalışma için Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulu komitesinden onay alındı, çalışmanın retrospektif olması ve dosya tarama şeklinde olması nedeni ile hasta onamı alınmadı. İnme polikliniğimizden takipli olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi; mevcut hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Takipleri sırasında rutin olarak bakılan klopidogrel direnci

kan örneklerinden MEA (multiple electroad aggregometry) ile ölçüldü (5).

Sonuçlar eğri altında kalan alan (AUC) olarak verildi. AUC değerinin 470 ve üzerinde olması klopidogrel direnci olarak tanımlandı. Hastaların diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkları ve bu nedenle kullandıkları ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, antihipertansifler, antilipidemikler, oral antidiyabetikler, insülin) kaydedilerek klopidogrel direnci üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmada SPSS 18.00 versiyonu kullanıldı. İstatistiksel kıyaslamalar parametrik değişkenler için student t testi ve parametrik olmayan değişkenler için ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. Klopidogrel direnci ile ilaç etkileşimleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla çoklu değişkenli lojistik regresyon modeli uygulandı. P değeri  $\leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya inme polikliniğimizden düzenli olarak takip edilen 92 hasta poliklinik randevu sırasına göre dahil edildi. Hastaların 49'u erkek, yaş ortalaması  $69,19 \pm 12,08$  idi. Doksan iki hastanın % 44,6'sında klopidogrel direnci gözlemlendi. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Hastalarda diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ile klopidogrel direnci arasında ilişki bulunmadı ( $p=0.142$ ,  $p=0.32$ ,  $p=0.50$ ). Benzer şekilde hastaların oral antidiyabetik ( $p=0.32$ ), insülin ( $p=0.408$ ), antihipertansif ilaçlar ( $p=0.121$ ), [(ayrıca tek tek  $\beta$  bloker kullanımı ( $p=1.00$ ), kalsiyum kanal blokeri ( $p=0.408$ ), ACEİ ( $p=0.134$ ), ARB ( $p=0.807$ ), diüretik kullanımı ( $p=0.385$ )], genel olarak proton pompa inhibitör kullanımı ( $p=0.632$ ), lansoprazol kullanımı ( $p=0.80$ ), antilipidemik grubu ilaç kullanımı ( $p=0.49$ ), atorvastatin kullanımı ( $p=0.63$ ), klopidogrel ile birlikte asetilsalisilik asit ( $p=0.814$ ) ve nonsteroid antiinflatuar ilaç ( $p=0.168$ ) kullanımları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yaş ve cinsiyet açısından da istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmedi ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Pek çok ilaç için en önemli metabolik yol; bir ya da daha fazla CYP izoenzimlerinin oksidasyonunu içerir. Bu izoenzimler en yüksek miktarda hepatositlerden ekprese olurlar.

**Tablo 1.** Hasta karakteristikleri.

	n(%)
Yaş	69±12
Cinsiyet	
Kadın	51 (46,7)
Erkek	49 (53,3)
Risk faktörleri	
Hipertansiyon	61 (66,3)
Diabetes Mellitus	37 (40,2)
Hiperlipidemi	28 (30,4)
Medikal tedavi	
ACE inhibitörleri	20 (21,7)
ARB inhibitörleri	22 (23,9)
Beta blokerler	31 (33,7)
Kalsiyum kanal blokerleri	16 (17,4)
Diüretikler	14 (15,2)
Statinler	
Lipofilik	24 (26,1)
Hidrofilik	76 (73,9)
Antidiabetikler	
İnsülin	16 (17,4)
Oral antidiabetikler	28 (30,4)
Proton pompa inhibitörleri	43 (46,7)
Lansoprazol	20 (21,7)
ASA	24 (26,1)

ACE= anjiyotensin converting enzyne  
ARB= anjiyotensinojen reseptör blokeri  
ASA= asetilsalisilik asit

Oksidatif metabolizma pek çok ilacın klirensinde ilk basamak olması nedeniyle, CYP izoenzimleri ilaç-ilaç etkileşimlerinde önemli rol alırlar. Ayrıca bir ön ilacın aktif metabolitine dönüşmesinde de gerekli basamağı oluştururlar. Klopidogrel de başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 isimli hepatik CYP450 izoenzimleri tarafından aktive edilen bir ön ilaçtır.

İnme geçiren hastalarda antiplatelet direnç gelişim oranı değişkenlik göstermektedir; aspirin için % 3- 85, klopidogrel için % 28- 44 arasında değişmektedir (6). Bizim çalışmamızda saptanan klopidogrel direnç gelişim oranı % 44,6 olarak hesaplanmıştır.

Bazı çalışmalar göstermiştir ki; lipofilik statinler (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) CYP3A4 enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünü engellemekte ve antiplatelet etkisini azaltmaktadır (7,8,9). Statinler karaciğerde kolesterol sentezinde görevli 3-hidroksi-3-metilglutaril redüktaz A (HMG-CoA) enzimini inhibe ederler. Lipofilik statinlerin eliminasyonunda CYP3A4 önemli rol oynar. Hidrofilik statinlerin (fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin) metabolizmasında ise bu izoenzimin önemli bir etkisi yoktur. Dolayısıyla en çok kullanılan lipofilik statin olan atorvastatin klopidogrel ile etkileşimde en çok çalışılan molekül olmuştur (10). Bizim çalışmamızda atorvastatinin

tek başına kullanımında klopidogrel direnç gelişimi ile ilişki tespit edilmemiştir. Benzer şekilde hidrofilik antilipidemik ilaç kullanımı altında olan hastalarda da direnç gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yaygın olarak kullanılan proton pompa inhibitörlerinden olan omeprazol, hidroksiomeprazol ve omeprazol sulfat başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize olur. İlaç etkileşimine yol açan diğer bir mekanizma proton pompa inhibitörlerinin gastrik pH'ı yükselterek klopidogrel emilimini değiştirmesidir. Tüm bu etkileşimler sonucunda klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümü engellenerek antiplatelet etkisinde azalma meydana gelir (11). Pantoprazol P450 sisteminde birden çok sitokrom tarafından metabolize olduğu için klopidogrel direncinde olumsuz etki yapmamaktadır. Benzer şekilde bir H2 reseptör blokeri olan Famotidin P450 sistemi tarafından metabolize edilmez. Dolayısıyla bu iki ilaç klopidogrel kullanan hastalarda omeprazole iyi alternatif olarak gösterilmektedirler. Nitekim bizim çalışmamızda omeprazol dahil olmak üzere proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri ile klopidogrel direnci arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Klopidogrelin yaygın olarak kullanılması ve direnç ölçülebilmesi ile birlikte başka medikasyonlarla da arasında etkileşim araştırılmıştır. En çok araştırılan proton pompa inhibitörleri ve statinler olmakla birlikte kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) de CYP3A4 enzimini inhibe ettikleri için bir çalışmada klopidogrelle cevabı % 25 azalttıkları gözlenmiştir (12). KKB alan hasta grubunda platelet inhibisyonunda azalma % 40 iken KKB almayan grupta % 20 bulunmuştur. Ayrıca diltiazem ve dihidropiridin de CYP 450A4 tarafından karaciğerde yüksek oranda metabolize olması nedeniyle benzer etkiler yaptığı görülmüştür (13). Bizim çalışmamızda KKB kullanımı ile klopidogrel direnci gelişmesi arasında ilişki saptanmazken, hastanın hipertansiyon hikayesinin olması, β bloker, ACEİ, ARB, diüretik kullanması ile de klopidogrel direnci arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda ayrıca hastalarda diabetes mellitus varlığı, oral antidiabetik ve insülin kullanımları ile de klopidogrel direnci arasında ilişki olup olmadığına bakılmış, ancak istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Literatürde diabet varlığının çok sayıda mekanizma ile antiplatelet direncine neden olduğu belirtilmektedir. Şöyle ki; diabetle ilişkili hiperfibrinojenemi, hiperlipidemi,

sistemik inflamatuvar stres, klopidogrelin aktif metabolitine dönüşümünün azalması, yaygın platelet reseptör overekspresyonu, platelet derive nitroz oksit üretiminin azalması, ADP'ye karşı platelet duyarlılığının artması sayılan nedenler arasındadır (14,15,16,17,18,19).

Çalışmamızda ayrıca yaş ve cinsiyet ile klopidogrel direnci gelişimi arasındaki ilişki de sorgulanmış ancak anlamlı bir istatistiki sonuç bulunmamıştır. Oysa ki Arbel ve ark.nın (20) bir çalışmasında ilerleyen yaş ile direnç gelişimi arasında orantısız bir ilişki saptanmış ve bu da yaşla birlikte değişen metabolizmaya bağlanmıştır. Literatürde saptanan klopidogrel direncine etki ettiği kabul edilen ilaçlar çalışmamızda etkisiz bulunmuştur. İlaç etkileşiminde doz etkisi, zaman etkisi, sınıf etkisi, klopidogrelle cevabın değişkenliği ve platelet fonksiyon testleri önemli rol oynamaktadır. Atorvastatinin klopidogrel direncine etkisi doza bağımlıdır ve çalışmalarda yüksek doz klopidogrel (600 mg/gün) ve düşük dozlarda atorvastatin (10-20 mg/gün) kullanımının direnç oluşturmadığı gösterilmiştir (7,21). Hastalarımız düzenli olarak 75 mg/gün klopidogrel kullanan hastalardı. Antilipidemik dozları ile klopidogrel arasındaki ilişki araştırılmadı. Ancak yüksek dozlarda antilipidemik ilaç kullanan hasta yoktu.

Direnç oluşumunda etkili bir diğer faktör zamandır. Klopidogrel tedavisinin başlanması ardından platelet havuzunun günlük rejenerasyonu sadece %10-15 tir ve zamanla platelet reaktivitesi azalmaktadır. Dolayısıyla yeni raporlar belirtmektedir ki; klopidogrel etkisi ile CYP2C19 polimorfizmleri arasındaki etkileşim birkaç hafta ile sınırlanmaktadır (22,23). Bizim hastalarımız en az bir yıldır düzenli klopidogrel alıyor olmaları nedeniyle bu zamansal ilişkiden dolayı direnç tespit edilmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Klopidogrelle cevabın değişkenliğinde ayrıca hastaların genetik, hücresel ve metabolik özellikleri de etkili faktörlerdir (24). Çalışmamızda hastalarımız bu özellikler açısından ayrıca incelenmemişlerdir.

Tromboz gelişiminde plateletlerin rolü oldukça kompleks olmakla birlikte, platelet fonksiyon testleri bu fonksiyonun sadece bir kısmını ölçebilmektedir. Testlerin heterojenitesi, standardizasyon eksikliği, operatör bağımlı olması ölçümlerde değişken değerler elde edilmesine yol açabilmektedir (25). Dolayısı ile çalışmalarda farklı sonuçlar çıkması bunda etken olabilir. Bizim

çalışmamızda literatürde direnç gelişimi gösterilmiş ilaçlar ile klopidogrel arasında ilişki tespit edilememesi tüm bu faktörlerin etkisi sonucu olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, klopidogrel asetilsalisilik aside alternatif olarak yaygın kullanılan bir antiplatelet olmasına rağmen hastalarda direnç oranı oldukça yüksektir. Literatürde tespit edilen direnç gelişimine yol açan risk faktörleri bizim çalışmamızda gözlenmemiştir. Henüz bilinmeyen başka faktörler de direnç gelişiminde etkili olabilir. Bu nedenle klopidogrel kullanan hastalarda mutlaka direnç ölçümü yapılmalı ve bu konuyu aydınlatacak yeni çalışmalar planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. for CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
2. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Cilt I. 1. Baskı. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2011; 326.
3. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbart J et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2000;84: 891-896.
4. Badyal D.K., Dadhich A.P.; Cytochrome P450 and drug interactions. *Indian J Pharmacol.* 2001; 33: 248-259.
5. Tóth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost.* 2006; 96:781-788.
6. Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009; 14: 157-169.
7. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-37.
8. Lau WC, Gurbel PA, Watkins PB et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation* 2004; 109: 166-171.
9. Neubauer H, Gunesdogan B, Hanefeld C et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function—a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1744-1749.
10. Manolopoulos P, Glenn JR, Fox SC et al. Acyl derivatives of coenzyme A inhibit platelet function via antagonism at P2Y1 and P2Y12 receptors: a new finding that may influence the design of anti-thrombotic agents. *Platelets* 2008; 19: 134-145.
11. Sudo T, Ito H, Kimura Y. Phosphorylation of the vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) by the anti-platelet drug, cilostazol, in platelets. *Platelets* 2003; 14: 381-390.
12. Morel O, Faure A, Ohlmann P et al. Impaired platelet responsiveness to clopidogrel identified by flow cytometric vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation in patients with subacute stent thrombosis. *Thromb Haemost* 2007; 98: 896-899.
13. Katoh M, Nakajima M, Shimada N et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-dihydropyridine calcium

- antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 843–852.
14. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 375–388.
  15. Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2009; 101 :151–156.
  16. Gaborit B, Frere C, Cuisset T, Alessi MC et al. Enhanced post-clopidogrel platelet reactivity in diabetic patients is independently related to plasma fibrinogen level but not to glycemic control. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 : 1939–1941.
  17. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I et al. Relationship between the serum sCD40L level and aspirinresistant platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Circ J.* 2008; 72 : 61–66 .
  18. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 :1968–1977.
  19. Simon DI, Schmaier AH. Sweet and sticky: diabetic platelets, enhanced reactivity, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 :1548–1550.
  20. Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A et al. Platelet inhibitory Effect of Clopidogrel in Patients Treated With Omeprazole, Pantoprazole, and Famotidine:A Prospective, Randomized, Crossover Study.*Clin. Cardiol.* 2013; 36: 342-346.
  21. Lau WC, Neer CJ, Tait AR et al. Higher doses of clopidogrel overcome the atorvastatin-clopidogrel drug-drug interaction (abstr). *Circulation* 2005; 112:II-295.
  22. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D.; Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009; 360: 354-362.
  23. Harmsze A.M., van Werkum J.W, Berg J.M.; CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J.* 2010; 31: 3046-3053.
  24. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E.; Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1505-1516.
  25. Bates E, Lau W.C, Angiolillo D.J; Clopidogrel Drug Interactions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1251-1263.