

The Clinical Impact of Drug Interaction between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors : A Narrative Review

Dampak Klinis Interaksi Obat antara Clopidogrel dan Inhibitor Pompa Proton : Tinjauan Naratif

Ideasha Aslama ^{a*}, Rano Kurnia Sinuraya ^a, Neily Zakiyah ^a, and Triwedya Indra Dewi ^b

^a Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia.

^b Departemen Kardiologi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Jawa Barat, Indonesia.

*Corresponding Authors: ideasha24001@mail.unpad.ac.id

Abstract

Dual antiplatelet therapy (DAPT), consisting of aspirin and P2Y₁₂ receptor antagonists such as clopidogrel, is the mainstay treatment for patients with acute coronary syndrome (ACS). However, its widespread use can increase the risk of gastrointestinal bleeding. Proton pump inhibitors (PPIs) are often used as prophylaxis to prevent bleeding. On the other hand, PPIs are suspected of reducing the effectiveness of clopidogrel due to pharmacokinetic drug interactions. Nevertheless, findings from various studies regarding the clinical impact of this interaction remain inconsistent and controversial. The aim of this narrative review is to evaluate the effectiveness and safety of using PPIs concurrently with clopidogrel. The method used was a literature review of international journal articles discussing the interaction between PPIs and clopidogrel. The review findings indicate that certain PPIs, such as omeprazole, can inhibit the CYP2C19 enzyme involved in clopidogrel activation, potentially reducing its effectiveness. Conversely, some PPIs such as pantoprazole have minimal effects on CYP2C19 and are considered safer for concomitant use with clopidogrel. Overall, the use of PPIs can reduce the risk of gastrointestinal bleeding; however, the selection of PPI type must be carefully considered to minimize drug interactions that may compromise clopidogrel's efficacy.

Keywords: Clopidogrel, Drug Interaction, Dual Antiplatelet Therapy, Proton Pump Inhibitor.

Abstrak

Dual antiplatelet therapy (DAPT), yang terdiri dari aspirin dan antagonis reseptor P2Y₁₂ seperti clopidogrel, merupakan terapi utama pada pasien dengan sindrom koroner akut (SKA). Namun, penggunaannya secara luas dapat meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal. Proton pump inhibitor (PPI) sering digunakan sebagai profilaksis untuk mencegah terjadinya perdarahan. Di sisi lain, PPI diduga dapat menurunkan efektivitas clopidogrel karena adanya interaksi obat secara farmakokinetik. Namun, temuan dari berbagai penelitian mengenai dampak klinis interaksi ini masih tidak konsisten dan kontroversial. Tujuan dari tinjauan naratif ini adalah untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan PPI bersamaan dengan clopidogrel. Metode yang digunakan adalah telaah pustaka terhadap artikel-artikel dari jurnal internasional yang membahas interaksi antara PPI dan clopidogrel. Hasil review menunjukkan bahwa beberapa PPI, seperti omeprazole, dapat menghambat enzim CYP2C19 yang berperan dalam aktivasi clopidogrel, sehingga berpotensi menurunkan efektivitasnya. Sebaliknya, beberapa PPI seperti pantoprazole memiliki efek minimal terhadap CYP2C19 dan dianggap lebih aman untuk digunakan bersamaan dengan clopidogrel. Secara keseluruhan, penggunaan PPI dapat menurunkan risiko perdarahan gastrointestinal, namun pemilihan jenis PPI harus disesuaikan untuk meminimalkan interaksi obat yang dapat menurunkan efektivitas clopidogrel.

Kata Kunci: Clopidogrel, Interaksi Obat, Dual Antiplatelet Therapy, Proton Pump Inhibitor.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 30/05/2025,
Revised: 30/08/2025,
Accepted: 01/09/2025,
Available Online: 06/11/2025.

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i4.1040>

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, salah satu manifestasi dari penyakit kardiovaskular adalah sindrom koroner akut (SKA)[1]. Terapi utama untuk mencegah komplikasi lebih lanjut yaitu dengan menggunakan *dual antiplatelet therapy* (DAPT) yang terdiri dari aspirin dan antagonis reseptor P2Y₁₂ seperti clopidogrel, salah satu tujuannya yaitu untuk mengurangi kerusakan miokard dan risiko iskemik berikutnya. Terapi DAPT merupakan kunci untuk mengurangi komplikasi trombotik lokal. Clopidogrel merupakan obat antiplatelet golongan tienopiridin yang sering digunakan untuk regimen terapi DAPT [2]. Namun, penggunaannya dalam jangka panjang dapat meningkatkan risiko komplikasi gastrointestinal (GI) seperti ulkus peptikum dan perdarahan saluran cerna yang dapat mengancam jiwa. Penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) pada pasien yang menggunakan obat antiplatelet sering direkomendasikan sebagai strategi profilaksis untuk mencegah komplikasi GI [3].

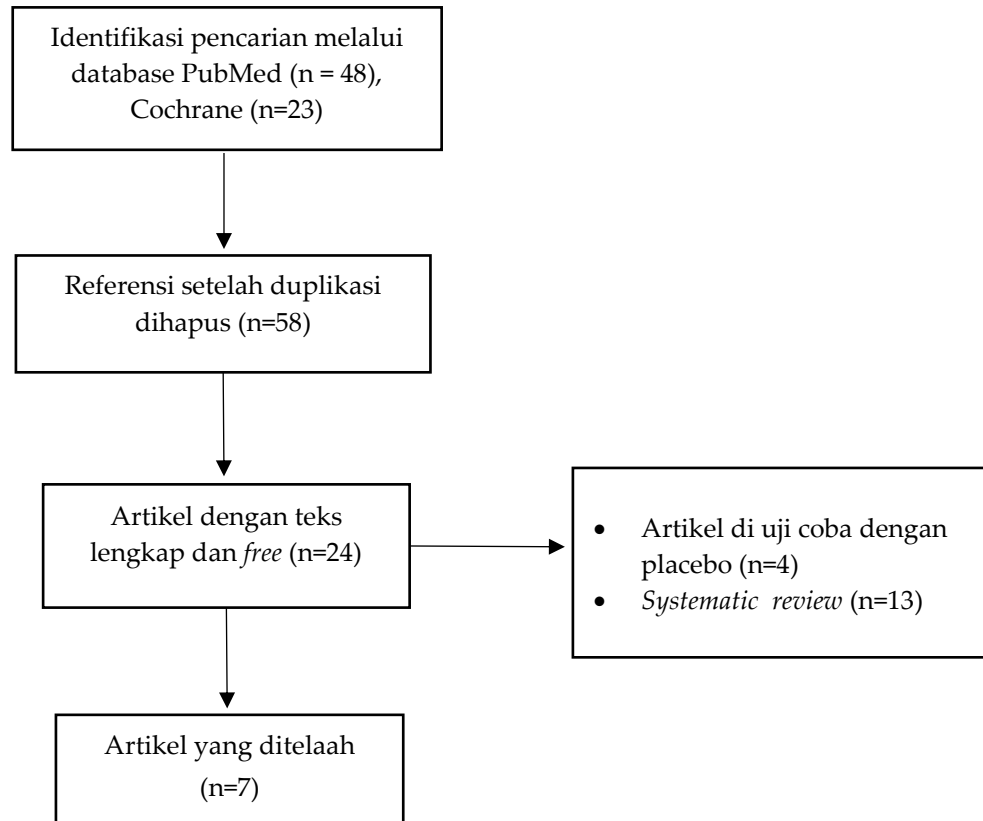
Meskipun PPI efektif dalam menurunkan risiko kejadian perdarahan GI tanpa secara signifikan meningkatkan kejadian kardiovaskular [4]. PPI bekerja dengan cara menghambat sekresi asam lambung sehingga efektif dalam mencegah dan mengobati ulkus serta perdarahan, meskipun PPI efektif dalam mencegah perdarahan GI namun ada potensi interaksi secara farmakokinetik antara clopidogrel dan PPI. Clopidogrel merupakan *prodrug* sehingga memerlukan aktivasi oleh enzim sitrokrom P450 (CYP) 2C19 di dalam hati untuk menjadi metabolit aktifnya, beberapa PPI seperti omeprazole dan esomeprazole merupakan inhibitor kuat dari enzim CYP2C19, sehingga dapat mengurangi konversi clopidogrel menjadi bentuk aktifnya dan berpotensi menurunkan efektivitas antiplatelet dari clopidogrel, ketika efektivitas clopidogrel menurun maka potensi terjadinya kejadian kardiovaskular akan lebih tinggi [5].

Banyak penelitian observasional dan beberapa uji klinis telah dilakukan untuk melihat interaksi antara clopidogrel dan PPI namun, temuan yang dilaporkan seringkali tidak konsisten dan masih menjadi perdebatan di kalangan klinis dan peneliti. Beberapa studi menunjukkan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan pada pasien yang menerima clopidogrel dan PPI tertentu, sementara studi lain tidak menemukan bukti yang signifikan mengenai interaksi ini. Kesenjangan dalam pemahaman ini mengenai efektivitas klinis clopidogrel saat digunakan dengan PPI, serta implikasi klinis dari interaksi ini, masih memerlukan bukti. Oleh karena itu, *narrative review* ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif dari literatur yang ada mengenai efektivitas clopidogrel saat digunakan secara bersamaan dengan PPI.

Metode

Penelitian ini merupakan *narrative review*. Penulisan *review* dilakukan dari artikel ilmiah dan penelitian yang berkaitan dengan dampak klinis interaksi obat antara clopidogrel dan PPI. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan beberapa basis data elektronik, yaitu *Pubmed* dan *Cochrane Library*, strategi pencarian artikel disusun dengan menggunakan kombinasi kata kunci dan operator *boolean* pada *Pubmed*, yaitu "*dual antiplatelet therapy*" AND "*proton pump inhibitors*" AND "*bleeding*" AND "*acute coronary syndrome*" sedangkan kata kunci yang digunakan pada *Cochrane* yaitu, "*dual antiplatelet therapy*" AND "*proton pump inhibitor*" AND "*bleeding*" AND "*acute coronary syndrome*". Sedangkan pada *Cochrane* yaitu, "*dual antiplatelet therapy*" AND "*proton pump inhibitor*" AND "*acute coronary syndrome*". Kriteria inklusi ditetapkan untuk mempermudah pencarian yang meliputi : penelitian yang meneliti penggunaan kombinasi clopidogrel dan PPI, melaporkan luaran klinis seperti kejadian *major adverse cardiovascular events* (MACE), *thrombosis stent* atau

perdarahan saluran cerna, artikel yang menggunakan bahasa inggris atau Indonesia dengan batas waktu maksimal (2015 – 2024), *free full text*. Sedangkan untuk kriteria eksklusi meliputi : artikel non-klinis (in vitro atau uji pada hewan), artikel berupa abstrak dengan data yang tidak lengkap, duplikasi hasil penelitian, artikel yang tidak membahas dampak klinis interaksi obat antara clopidogrel dan PPI. Total artikel yang didapatkan pada *pubmed* yaitu 48 artikel setelah di filter dan dikriteria inklusi menjadi 4 artikel, total artikel yang didapatkan pada *cochrane* adalah 23 artikel kemudian difilter berdasarkan kriteria inklusi menjadi 3 artikel sehingga total keseluruhan artikel adalah 7 artikel. Artikel yang diperoleh kemudian dikaji dan dianalisis sebagai pustaka dalam penulisan *Narrative review*.



Gambar 1. Alur Pemilihan Artikel

Hasil dan Pembahasan

Perbedaan Temuan Studi RCT dan Observasional

Beberapa studi RCT (Gargiulo et al., 2016; Zhang et al., 2015; Choi et al., 2017) secara umum menunjukkan tidak menemukan adanya peningkatan risiko kejadian kardiovaskular seperti stroke, kematian, ataupun infark miokard pada penggunaan PPI dan clopidogrel. Sebaliknya, studi observasional (Yan et al., 2016) dan meta analisis (Khan et al., 2019) menunjukkan adanya peningkatan risiko kejadian kardiovaskular ketika clopidogrel digunakan secara bersamaan dengan PPI. Pada studi RCT, penggunaan PPI tidak meningkatkan risiko stroke, kematian, dan infark miokard, namun penggunaan PPI justru menurunkan risiko perdarahan gastrointestinal. Pada studi observasional, PPI dapat meningkatkan risiko mortalitas, stroke, tanpa memberikan perlindungan yang signifikan terhadap perdarahan gastrointestinal. Ada beberapa faktor yang menyebabkan perbedaan diantara studi ini seperti : *selection bias*, pada studi observasional seringkali melibatkan pasien dengan komorbiditas yang lebih berat karena memiliki risiko kardiovaskular yang lebih tinggi secara intrinsik, kurangnya kontrol terhadap variabel perancu, studi RCT dilakukan randomisasi sedangkan studi observasional tidak sepenuhnya menyesuaikan variabel seperti genotipe CYP2C19, penggunaan obat lain, atau kepatuhan terhadap DAPT.

Perbedaan jenis PPI dalam menurunkan Efektivitas Clopidogrel

Clopidogrel adalah obat antiplatelet yang sering dikombinasikan dengan aspirin dosis rendah untuk pasien dengan SKA atau stroke iskemik. Karena clopidogrel dapat meningkatkan risiko perdarahan umumnya clopidogrel sering dikombinasikan dengan PPI untuk menurunkan risiko perdarahan gastrointestinal yang serius [9]. Meskipun pemberian PPI pada pasien yang diobati dengan clopidogrel dapat mengurangi risiko perdarahan gastrointestinal, beberapa studi farmakodinamika menunjukkan bahwa efek antiplatelet dari clopidogrel dapat dilemahkan oleh PPI [10]. Pada penelitian (Chang et al. 2024) menunjukkan bahwa tingkat kejadian stroke iskemik secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menggunakan omeprazole daripada hanya dengan menggunakan clopidogrel saja. Sebaliknya, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan clopidogrel dan pantoprazole secara bersamaan dengan risiko stroke iskemik, kesimpulannya pasien yang mengkonsumsi clopidogrel dan PPI yaitu omeprazole dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke iskemik [11]. Pada penelitian lain yang membandingkan dampak penggunaan PPI terhadap efektivitas antiplatelet dari clopidogrel menunjukkan efek pengurangan respon trombosit terhadap clopidogrel akibat penggunaan PPI bersamaan, terbatas pada penggunaan omeprazole, dan tidak ada efek pengurangan respon trombosit terhadap clopidogrel yang diamati pada pantoprazole [10].

Polimorfisme CYP2C19 dan Clopidogrel

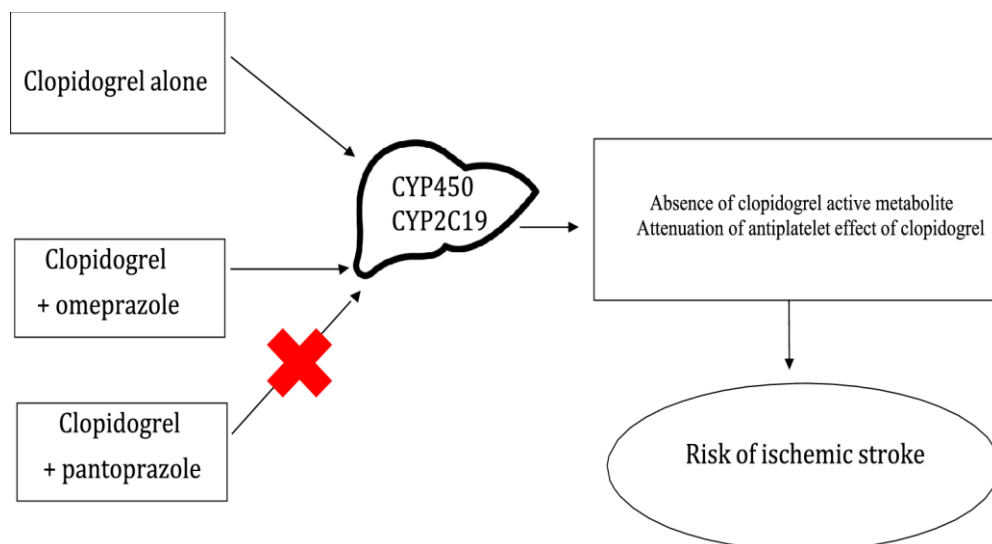
Clopidogrel adalah obat golongan tienopiridin yang diserap di usus halus, khasiat klinisnya bergantung pada konversinya di hati melalui enzim sitokrom P450 (CYP450) menjadi metabolit aktifnya yang secara ireversibel menghambat reseptor P2Y₁₂ pada trombosit untuk menghalangi ikatan fibrin [12]. Sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) bertanggung jawab atas metabolisme agen terapeutik lainnya, termasuk obat antikonvulsan, obat penenang, obat antipsikotik, omeprazole, proguanil, propranolol, citalopram, dan imipramine, yang semuanya dapat mengubah metabolisme clopidogrel [13]. CYP2C19 memiliki peran penting dalam mengubah bentuk aktif clopidogrel varian genetik yang mengurangi fungsi CYP2C19 misalnya *poor metabolizer* yang menghasilkan konsentrasi metabolit aktif clopidogrel yang lebih rendah dibandingkan dengan *extensive metabolizer*. Beberapa inhibitor kuat CYP2C19 golongan PPI terutama omeprazole dapat mengurangi aktivitas enzim ini dan menurunkan konversi clopidogrel menjadi bentuk aktifnya yang lebih rendah sehingga menurunkan efektivitas antiplatelet dari clopidogrel [14]. Pada pasien yang memiliki *poor metabolizer* baik karena genetik atau karena penghambatan obat dapat memperbesar penurunan efek antiplatelet clopidogrel dan berpotensi meningkatkan kejadian kardiovaskular mayor.

Interaksi Obat Clopidogrel dan PPI

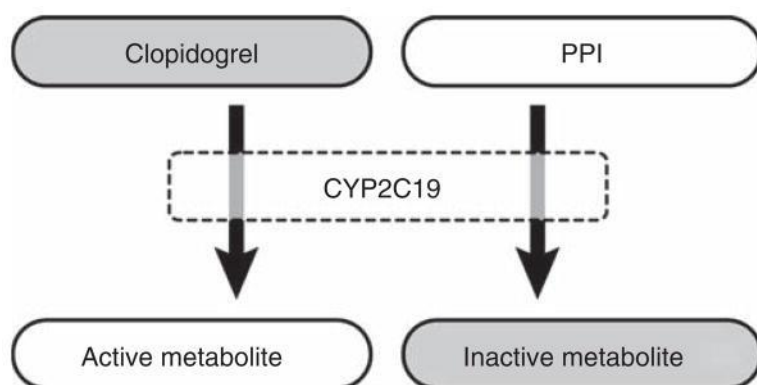
Interaksi obat didefinisikan sebagai respon farmakologis atau klinis terjadap pemberian kombinasi obat yang berbeda dari efek yang diketahui dari kedua agen. Interaksi ini dapat bersifat sinergis, antagonis atau menghasilkan efek baru, interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mengubah konsentrasi obat lain dengan mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresinya dan biasanya sering dimediasi oleh enzim CYP450. Sedangkan interaksi farmakodinamik terjadi ketika suatu obat memodulasi efek farmakologi obat lain melalui transduser spesifik yang sering dimediasi oleh reseptor obat atau jalur pensinyalan yang sama. Peringatan interaksi obat pada tahun 2009 oleh FDA sebagian besar didasarkan pada studi farmakokinetik dan farmakodinamik awal yang melaporkan gangguan penghambatan trombosit setelah pemberian clopidogrel dan PPI secara bersamaan [15].

Beberapa mekanisme sebagai penyebab interaksi obat termasuk penurunan penyerapan clopidogrel karena peningkatan pH lambung yang dimediasi oleh PPI, dan penghambatan secara kompetitif enzim CYP2C19 oleh PPI. Namun, kadar clopidogrel yang tidak berubah di dalam plasma selama pemberian PPI, yang menunjukkan bahwa penyerapan clopidogrel tidak terpengaruh oleh penggunaan PPI. Penghambatan paling kuat pada CYP2C19 di antara banyak jenis PPI adalah omeprazole karena menunjukkan efek terkuat pada penghambatan trombosit [16]. Kemungkinan besar interaksi obat dimediasi oleh penghambatan CYP2C19 yang kompetitif dapat dilihat pada Gambar I [17].

Efek interaksi obat secara farmakologis telah diamati baik pada tingkat metabolit clopidogrel yang berkurang dan reaktivasi yang lebih tinggi pada pasien yang diberikan PPI dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan PPI secara bersamaan. Bukti menunjukkan bahwa interaksi obat mungkin juga terjadi pada tingkat yang lebih tinggi yaitu pada omeprazole, tetapi tidak dengan pantoprazole dan rabeprazole. Salah satu upaya yang dilakukan untuk menurunkan interaksi antara clopidogrel dan PPI terutama omeprazole yaitu dengan strategi dosis terbagi. Namun, waktu paruh PPI adalah 1-2 jam sedangkan waktu paruh untuk clopidogrel lebih panjang sehingga strategi ini tidak dapat mengatasi masalah intreraksi [18].



Gambar 2. Dampak Penggunaan PPI dan Clopidogrel terhadap Risiko Stroke Iskemik [11].



Gambar 3. Mekanisme interaksi obat antara clopidogrel dan PPI

Tabel 1. Metabolisme agen antiplatelet dan potensi interaksi dengan PPI

Agen Antiplatelet	Metabolisme	Potensi Interaksi	Keterangan
Clopidogrel	CES1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5	Tinggi	Aktivasi clopidogrel sangat dipengaruhi oleh enzim CYP2C19 yang dihambat oleh PPI terutama omeprazole.
Prasugrel	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Rendah	Aktivasi prasugrel melibatkan isoenzim terutama CYP3A4 dan CYP2B6 dengan kontribusi pada CYP2C19 yang kecil sehingga penggunaan PPI tidak berdampak signifikan.
Ticagrelor	CYP3A4, CYP3A5	Rendah	Ticagrelor merupakan <i>active drug</i> sehingga tidak memerlukan bioaktivasi CYP2C19, metabolisme utamanya melalui CYP3A4 sehingga tidak dipengaruhi PPI.

Clopidogrel adalah golongan tienopiridin generasi kedua yang diubah menjadi bentuk metabolit aktif di dalam hati yang secara spesifik dan irreversibel pada reseptor P2Y₁₂, mekanisme kerjanya yaitu menghambat agregasi trombosit yang dimediasi oleh ADP selama masa hidup trombosit. Dua reaksi oksidatif

yang melibatkan beberapa enzim CYP450 yaitu, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, dan CYP4A5 [19].

Clopidogrel merupakan *prodrug* yang memerlukan aktivasi metabolisme enzim hati khususnya CYP2C19. Aktivasi ini melibatkan oksidasi dua tahap, dimana hanya sekitar 15% dari dosis clopidogrel yang diubah menjadi bentuk aktif, sementara sisanya diinaktivasi oleh enzim esterase seperti CES1 [11]. Penggunaan PPI terutama omeprazole dan esomeprazole dapat menghambat enzim CYP2C19 sehingga dapat menurunkan konversi clopidogrel menjadi bentuk aktifnya dan dapat mengurangi efektivitas antiplatelet dari clopidogrel, penelitian [12] menunjukkan kombinasi omeprazole dan clopidogrel dapat mengurangi penghambatan agregasi trombosit secara signifikan dibandingkan dengan clopidogrel saja. Sedangkan prasugrel meskipun *prodrug* tidak bergantung pada enzim CYP2C19 untuk menjadi metabolit aktifnya. Prasugrel dimetabolisme terutama oleh CYP3A4, CYP2B6, dan CYP2C9, sehingga interaksi dengan PPI lebih rendah. Sementara ticagrelor merupakan *active drug* sehingga tidak memerlukan aktivasi oleh enzim, ticagrelor dimetabolisme oleh CYP3A4 dan CYP3A5 sehingga penggunaannya dengan PPI tidak akan menurunkan efektivitasnya.

Tabel 2. Efektifitas klinis penggunaan clopidogrel dengan PPI

Penulis	Desain Studi	N	Intervensi	Pembanding	Hasil
[16]	RCT	1.970	Aspirin + clopidogrel + PPI (lansoprazole)	Aspirin + clopidogrel	Tidak ada perbedaan bermakna dalam mencegah kejadian major <i>adverse cardiovascular event</i> (MACE) HR 1,051 ; p = 0,736
[17]	RCT	104	Clopidogrel + aspirin + atorvastatin + lansoprazole	Clopidogrel + aspirin + atorvastatin	Tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok dalam fungsi trombosit dan aktivasi platelet
[18]	Observasional retrospektif	9.429	Clopidogrel / ticagrelor + PPI	Clopidogrel / ticagrelor	Penggunaan PPI tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian, atau infark ulang
[19]	RCT	40	Clopidogrel + pantoprazole	Clopidogrel	Tidak ada perbedaan signifikan dalam agregasi platelet (11,1% vs 10,5%)
[20]	Meta analisis : 4 RCT + 35 observasional	221.204	Aspirin + clopidogrel + PPI	Aspirin + clopidogrel	Studi RCT : PPI menurunkan perdarahan GI (RR : 0,32) tanpa meningkatkan mortalitas atau kejadian kardiovaskular Observasional : PPI meningkatkan risiko mortalitas, infark ulang
[21]	RCT	3.759	Aspirin + clopidogrel + omeprazole	Aspirin + clopidogrel + plasebo	Penurunan kejadian GI (1,01% vs 2,85% HR : 0,34 : P < 0,001) tanpa adanya peningkatan kejadian kardiovaskular (4,79% vs 5,5% HR : 1,00 : P = 0,99)
[22]	Kohort retrospektif	37.099	Clopidogrel + PPI (omeprazole)	Clopidogrel	Omeprazole meningkatkan rehospitalisasi (HR : 1,23)

Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan PPI bersamaan dengan clopidogrel dikaitkan dengan kejadian klinis yang merugikan (Tabel 2). *American heart association* (AHA) menetapkan bahwa penggunaan PPI hanya pada pasien dengan risiko perdarahan yang tinggi [13]. Sedangkan pedoman *European society of cardiology* (ESC) merekomendasikan penggunaan rutin PPI untuk semua pasien yang menggunakan terapi DAPT [14]. PPI secara langsung menghentikan sekresi asam lambung dengan cara mengikat secara ireversibel *hydrogen kalium adenosin trifosfatase* (H⁺/K⁺-ATPase) pada membran luminal sel parietal pada lapisan lambung, kelompok obat ini meliputi omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole,

dan dekslansoprazole. PPI dimetabolisme secara kompetitif menghambat jalur CYP2C19 dan CYP3A4 kecuali untuk pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, dan dekslansoprazole [4]. Sejak tahun 2010, penggunaan clopidogrel dan PPI secara bersamaan terus menurun karena peringatan *food and drug administration* (FDA) di tahun 2009 bahwa omeprazole dan esomeprazole dapat membatasi aktivitas antiplatelet dari clopidogrel [15], PPI non penghambat seperti pantoprazole, lansoprazole, tidak dipengaruhi oleh peringatan ini. Pemberian PPI bersamaan dengan DAPT dikaitkan dengan penurunan risiko *Upper Gastrointestinal Bleeding* (UGBI) namun akan mempengaruhi efektivitas dari clopidogrel dalam mencegah thrombosis.

Analisis Kritis Perbedaan Temuan antara Studi Observasional dan *Randomized Controlled Trial* (RCT)

Tinjauan ini mengungkap ketidakkonsistenan temuan yang signifikan antara studi observasional dan RCT mengenai dampak klinis interaksi clopidogrel-PPI. Sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 2, studi observasional seperti yang dilakukan oleh Lin et al. (2012) [22] melaporkan peningkatan risiko rehospitalisasi kardiovaskular (HR: 1,23), sementara studi RCT seperti COGENT (Bhatt et al., 2010) [21] dan lainnya [16, 17, 19] tidak menemukan perbedaan signifikan dalam kejadian kardiovaskular mayor. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh beberapa faktor metodologis yang mendasar.

Pertama, *confounding by indication* merupakan bias utama dalam studi observasional. Dalam konteks ini, pasien yang diresepkan PPI bersamaan dengan clopidogrel cenderung memiliki risiko perdarahan gastrointestinal yang lebih tinggi sejak awal (misalnya, karena usia lanjut, riwayat ulkus, atau penggunaan antikoagulan). Faktor-faktor risiko perdarahan ini sendiri juga berkorelasi dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Akibatnya, studi observasional mungkin secara keliru mengaitkan peningkatan kejadian kardiovaskular dengan penggunaan PPI, padahal sebenarnya disebabkan oleh karakteristik pasien yang mendasarinya yang lebih "sakit". RCT, dengan proses randomisasi-nya, memastikan bahwa faktor perancu potensial ini terdistribusi secara merata antara kelompok yang menerima PPI dan plasebo, sehingga memberikan gambaran kausalitas yang lebih jelas.

Kedua, kualitas dan variabel yang diukur berbeda antara kedua desain studi. Studi observasional seringkali bergantung pada data administratif atau rekam medis retrospektif, yang dapat kurang akurat dan lengkap dibandingkan data yang dikumpulkan secara prospektif dalam RCT. Selain itu, banyak studi observasional, seperti yang dikutip dalam meta-analisis Khan et al. (2019) [20], menggunakan *surrogate endpoints* farmakodinamik (seperti agregasi platelet) atau kombinasi outcome yang luas. Meskipun penting, temuan farmakodinamik tidak selalu langsung diterjemahkan ke dalam perbedaan outcome klinis yang nyata (seperti kematian atau infark miokard), yang justru diukur secara ketat dalam RCT.

Ketiga, analisis terhadap studi-studi kunci mengungkap kekuatan dan kelemahannya. Studi COGENT [21] adalah RCT besar yang dirancang khusus untuk menjawab pertanyaan ini dan menunjukkan bahwa omeprazole secara signifikan mengurangi perdarahan GI tanpa meningkatkan kejadian kardiovaskular. Kekuatan utama COGENT adalah desainnya yang terkontrol. Namun, keterbatasannya adalah penghentian studi yang lebih awal karena masalah pendanaan, yang berpotensi mengurangi power statistik untuk mendeteksi perbedaan yang sangat kecil dalam outcome kardiovaskular. Di sisi lain, studi observasional seperti Lin et al. [22] memiliki sampel yang besar dan mencerminkan praktik dunia nyata, tetapi seperti yang telah dijelaskan, sangat rentan terhadap bias perancu yang tidak terukur, yang tidak dapat sepenuhnya dikoreksi dengan analisis statistik. Secara keseluruhan, bukti yang berasal dari RCT, yang merupakan standar emas dalam hierarki bukti, lebih meyakinkan dalam menunjukkan tidak adanya hubungan kausal yang signifikan antara penggunaan PPI (terutama yang tidak terlalu bergantung pada CYP2C19) dan peningkatan kejadian kardiovaskular pada pasien yang menggunakan clopidogrel. Temuan dari studi observasional harus ditafsirkan dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan kemungkinan besar adanya bias yang melekat.

Meskipun semua jenis PPI sama-sama efektif dalam menekan produksi asam lambung jika diberikan dalam dosis yang sesuai, interaksi antara PPI dan clopidogrel umumnya terjadi melalui enzim hati CYP450, khususnya CYP2C19 dan CYP3A4. Oleh karena itu, pantoprazole yang sedikit dimetabolisme pada CYP atau rebeprazol yang dimetabolisme di luar jalur CYP dapat menjadi pilihan yang aman dibandingkan dengan omeprazole. Alternatif lainnya adalah meningkatkan dosis clopidogrel untuk penggunaan jangka panjang, meskipun efektivitas masih belum terbukti. Studi PRINCIPLE-TIMI 44 menunjukkan adanya interaksi signifikan secara farmakodinamik antara clopidogrel dosis tinggi (150 mg) dan omeprazole [23]. Selain itu, plasugrel menghasilkan kadar metabolit aktif yang lebih tinggi daripada clopidogrel dan dapat mengatasi ketidakresponsifan namun dikaitkan dengan risiko perdarahan yang lebih besar. Pilihan lain yang dapat dilakukan adalah dengan menjeda konsumsi clopidogrel dan omeprazole. Karena keduanya memiliki waktu paruh yang pendek (1-2 jam), menjeda waktu pemberian akan mengurangi potensi interaksi melalui

CYP2C19. Namun studi terbaru mengenai strategi pemberian ini memberikan manfaat yang minimal yang kemungkinan dipengaruhi oleh dosis PPI, terutama omeprazole. Pilihan lain melibatkan obat antiplatelet golongan nonthienopyridine, ticagrelor yang tidak perlu dimetabolisme oleh CYP450 karena sudah dalam bentuk aktif, selain itu efek antiplatelet dari ticagrelor tidak dipengaruhi oleh polimorfisme genetik CYP [24], serta tidak ada interaksi obat yang signifikan pada obat tersebut.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil tinjauan naratif ini, dapat disimpulkan bahwa meskipun terdapat interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik antara beberapa *Proton Pump Inhibitor* (PPI), khususnya omeprazole dan esomeprazole dengan clopidogrel, bukti mengenai dampak klinis interaksi tersebut terhadap peningkatan kejadian kardiovaskular masih menunjukkan ketidakselarasan. Temuan dari uji klinis terkontrol acak (*Randomized Controlled Trial/RCT*) yang memiliki kekuatan metodologis lebih tinggi umumnya tidak menunjukkan adanya peningkatan risiko kardiovaskular yang bermakna. Hal ini berbeda dengan sebagian studi observasional yang melaporkan risiko lebih tinggi, meskipun studi-studi tersebut memiliki keterbatasan yang signifikan, termasuk potensi bias seperti *confounding by indication*. Oleh karena itu, meskipun secara mekanistik interaksi antara PPI tertentu dan clopidogrel telah terbukti, implikasi klinisnya tetap menjadi perdebatan.

Dalam konteks praktik klinis, pemilihan jenis PPI tetap perlu dilakukan secara hati-hati untuk meminimalkan risiko interaksi yang dapat menurunkan efektivitas clopidogrel. Pantoprazole dan lansoprazole direkomendasikan sebagai pilihan utama bagi pasien yang menjalani terapi *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) dan memerlukan profilaksis perdarahan gastrointestinal, mengingat keduanya memiliki efek penghambatan paling minimal terhadap enzim CYP2C19 yang berperan dalam aktivasi clopidogrel. Sebaliknya, penggunaan omeprazole dan esomeprazole sebaiknya dihindari karena keduanya terbukti memiliki potensi penghambatan CYP2C19 yang lebih kuat, sehingga secara teoretis dapat menurunkan efektivitas antiplatelet clopidogrel. Pada kondisi khusus, terutama pada pasien dengan risiko trombotik sangat tinggi atau ketika hanya tersedia PPI yang menghambat CYP2C19, pertimbangan untuk beralih ke agen antiplatelet alternatif seperti ticagrelor atau prasugrel dapat menjadi pilihan rasional. Kedua agen ini tidak bergantung pada metabolisme CYP2C19 untuk proses aktivasi, sehingga tidak terpengaruh oleh potensi interaksi tersebut.

Untuk memperkuat bukti ilmiah terkait isu ini, penelitian di masa mendatang perlu melibatkan RCT berskala besar yang dirancang khusus untuk membandingkan berbagai jenis PPI pada pasien pengguna clopidogrel dengan luaran klinis yang kuat (*hard clinical endpoints*), seperti kejadian kardiovaskular mayor (MACE) dan perdarahan mayor, sebagai variabel utama. Selain itu, studi farmakoekonomi yang mengevaluasi *cost-effectiveness* pemilihan jenis PPI maupun penggunaan agen antiplatelet alternatif juga sangat diperlukan untuk mendukung pengambilan keputusan klinis dan kebijakan kesehatan yang lebih komprehensif.

Referensi

- [1] Kementerian Kesehatan RI, "Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sindroma Koroner Akut," pp. 1–23, 2019.
- [2] D. J. Angiolillo, M. Galli, J. P. Collet, A. Kastrati, and M. L. O'Donoghue, "Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention," *EuroIntervention*, vol. 17, no. 17, pp. E1371–E1396, 2022, doi: 10.4244/EIJ-D-21-00904.
- [3] D. J. Angiolillo and P. H. D., "JACC GUIDELINE COMPARISON," vol. 72, no. 23, 2018.
- [4] M. Pareek and D. L. Bhatt, "Dual antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome: Up to 12 months and beyond," *Eur. Hear. Journal, Suppl.*, vol. 20, pp. B21–B28, 2018, doi: 10.1093/eurheartj/sux042.
- [5] D. L. Bhatt *et al.*, "Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events," *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 16, pp. 1706–1717, 2006, doi: 10.1056/nejmoa060989.
- [6] J. J. Gries *et al.*, "Pharmaceutical and clinical implications of proton pump inhibitors with dual antiplatelet therapies : a systematic review," pp. 1–15, 2025, doi: 10.1038/s44355-024-00012-w.

- [7] H. Saven, L. Zhong, and I. M. McFarlane, "Co-prescription of Dual-Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibitors: Current Guidelines," *Cureus*, vol. 14, no. 2, 2022, doi: 10.7759/cureus.21885.
- [8] A. R. Shuldiner *et al.*, "Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy," *Jama*, vol. 302, no. 8, pp. 849–858, 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1232.
- [9] P. A. Gurbel, W. C. Lau, and U. S. Tantry, "Omeprazole. A Possible New Candidate Influencing the Antiplatelet Effect of Clopidogrel**Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the A," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 51, no. 3, pp. 261–263, 2008, doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.090.
- [10] D. Sibbing *et al.*, "Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel," *Thromb. Haemost.*, vol. 101, no. 4, pp. 714–719, 2009, doi: 10.1160/TH08-12-0808.
- [11] C. C. Chang, Y. C. Chou, J. Y. Chang, and C. A. Sun, "Effects of treatment with clopidogrel with or without proton pump inhibitor omeprazole on the risk of ischemic stroke: a nationwide cohort study," *Sci. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–9, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-51682-8.
- [12] P. Savi *et al.*, "Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 44, no. 3, pp. 527–532, 1992, doi: 10.1016/0006-2952(92)90445-O.
- [13] T. Simon *et al.*, "Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events," *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 4, pp. 363–375, 2009, doi: 10.1056/nejmoa0808227.
- [14] H. Fernando *et al.*, "Randomized double-blind placebo-controlled crossover study to determine the effects of esomeprazole on inhibition of platelet function by clopidogrel," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 9, no. 8, pp. 1582–1589, 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04414.x.
- [15] M. Gilard, B. Arnaud, G. Le Gal, J. F. Abgrall, and J. Bosch, "Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [8]," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 11, pp. 2508–2509, 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02162.x.
- [16] J. Dn, K. Dt, S. Health, S. Ctr, T. Inst, and C. E. Sciences, "298 / Cardiology," pp. 298–299, 2009.
- [17] S. A. Scott, A. Owusu Obeng, and J. S. Hulot, "Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors," *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 10, no. 2, pp. 175–189, 2014, doi: 10.1517/17425255.2014.856883.
- [18] J. M. Shin and G. Sachs, "Pharmacology of proton pump inhibitors (PPIs)," 2016.
- [19] M. Kazui *et al.*, "Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 38, no. 1, pp. 92–99, 2010, doi: 10.1124/dmd.109.029132.
- [20] M. A. Akkaif *et al.*, "The role of genetic polymorphism and other factors on clopidogrel resistance (Cr) in an asian population with coronary heart disease (chd)," *Molecules*, vol. 26, no. 7, 2021, doi: 10.3390/molecules26071987.
- [21] D. L. Bhatt *et al.*, "Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 20, pp. 1909–1917, 2010, doi: 10.1056/nejmoa1007964.
- [22] C. N. Floyd, "Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: Comparison between ACC/AHA 2016 and ESC 2017 guidelines," *Eur. Cardiol. Rev.*, vol. 15, pp. 12–14, 2020, doi: 10.15420/ecr.2019.09.
- [23] M. Valgimigli *et al.*, "2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 53, no. 1, pp. 34–78, 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezx334.
- [24] N. Farhat *et al.*, "Trends in concomitant clopidogrel and proton pump inhibitor treatment among ACS inpatients, 2000–2016," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 75, no. 2, pp. 227–235, 2019, doi: 10.1007/s00228-018-2564-8.
- [25] G. Gargiulo *et al.*, "Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial," *Am. Heart J.*, vol. 174, pp. 95–102, 2016, doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.015.
- [26] J. R. Zhang *et al.*, "Efficacy of clopidogrel and clinical outcome when clopidogrel is coadministered with atorvastatin and lansoprazole: A prospective, randomized, controlled trial," *Med. (United States)*, vol. 94, no. 50, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000002262.
- [27] Y. Yan *et al.*, "Impact of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel or ticagrelor on clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome," *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 13, no. 3, pp. 209–217, 2016, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.007.

- [28] Y. J. Choi *et al.*, "Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized controlled trial in Korea," *Gut Liver*, vol. 11, no. 4, pp. 504–511, 2017, doi: 10.5009/gnl16352.
- [29] S. U. Khan *et al.*, "Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors with Dual Antiplatelet Therapy for Coronary Artery Disease," *Cardiovasc. Revascularization Med.*, vol. 20, no. 12, pp. 1125–1133, 2019, doi: 10.1016/j.carrev.2019.02.002.
- [30] M. Vaduganathan *et al.*, "Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial," *Am. J. Med.*, vol. 129, no. 9, pp. 1002–1005, 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042.
- [31] C. F. Lin, L. J. Shen, F. L. L. Wu, C. H. Bai, and C. S. Gau, "Cardiovascular outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients with acute coronary syndrome in Taiwan," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 74, no. 5, pp. 824–834, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04250.x.
- [32] U. S. Tantry, D. J. Kereiakes, and P. A. Gurbel, "Clopidogrel and proton pump inhibitors: Influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations," *JACC Cardiovasc. Interv.*, vol. 4, no. 4, pp. 365–380, 2011, doi: 10.1016/j.jcin.2010.12.009.
- [33] D. Zhou, T. B. Andersson, and S. W. Grimm, "In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: Cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 39, no. 4, pp. 703–710, 2011, doi: 10.1124/dmd.110.037143.