

Gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus a hatékony gasztroprotekciónak szükségességéről antitrombotikus kezelés alkalmazásakor

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása

Herszényi László¹, Aradi Dániel^{2, 3}, Békássy Szabolcs⁴, Járai Zoltán⁵, Juhász Márk⁶, Kiss Róbert Gábor⁷, Kolossváry Endre⁸, Nárdai Sándor⁹, Simonyi Gábor¹⁰, Szőnyi Mihály¹¹, Tomcsányi János¹², Torzsa Péter¹³, Tulassay Zsolt¹⁴, Vincze Áron¹⁵, Becker Dávid³



Becker Dávid
video-összefoglalója

¹Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Budapest; ²Balatonfüredi Állami Szívkórház, Balatonfüred
³Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁴Országos Kórházi Főigazgatóság, Budapest; ⁵Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Kardiológiai Profil és Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁶Vaszary Kolos Kórház, Gasztroenterológia-Endoszkópia, Esztergom; ⁷Észak-pesti Centrumkórház, Honvédkórház, Kardiológia Osztály, Budapest; ⁸Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Angiológiai Profil és Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; ⁹Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet, Budapest; ¹⁰Dél-budai Centrumkórház, Szt. Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ; Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest; Pécsi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs; ¹¹Észak-Közép-budai Centrum, Új Szt. János Kórház és Szakrendelő, Budapest; ¹²Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Budapest; ¹³Semmelweis Egyetem ÁOK, Családorvosi Tanszék, Budapest; ¹⁴Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest; ¹⁵Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Prof. dr. Herszényi László, MTA doktora, e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

Az antitrombotikus (thrombocytáaggregáció-gátló – TAG és antikoaguláns) szerek alkalmazása nélkülözhetetlen a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a tápcsatornai vérzések kockázatát. A megelőzés során a CV és a gasztrointesztinális (GI) kockázati tényezőket egyaránt figyelembe kell venni és hatékony gyomornyálkahártya-védelmet (gasztroprotekciónak) kell alkalmazni. A gasztroprotekciónak alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A protonpumpagátló (PPI)-szerek biztosítják a leghatékonyabb gasztroprotekciónak. Az antitrombotikus kezelés során az esetek egy részében nem történik hatékony gasztroprotekciónak, amely a PPI elégtelen alkalmazásával magyarázható. A hatékony gasztroprotekciónak illetően jelenleg nem áll rendelkezésre naprakész magyar útmutató vagy ajánlás. A közlemény a legújabb evidenciák tükrében, elismert hazai kardiológus és gasztroenterológus szakértők multidiszciplináris konszenzusa alapján összefoglalja az antitrombotikus kezelés során alkalmazandó gasztroprotekciónak legfontosabb gyakorlati szempontjait.

Kulcsszavak: antitrombotikus kezelés, thrombocytáaggregáció-gátló, antikoaguláns, tápcsatornai vérzés, gasztrointesztinális kockázat, kardiovaszkuláris kockázatot, gasztroprotekciónak, protonpumpagátló

A kézirat 2023. 04. 04-én érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 04. 14-én került elfogadásra.

Gastroenterologist-Cardiologist expert consensus addressing the need of effective gastroprotection during antithrombotic therapy

Antithrombotic (antiplatelet and anticoagulant) therapy is essential in the treatment of cardiovascular (CV) disorders. However, their use is associated with increased risk of gastrointestinal bleeding. During the effective prevention, both CV and gastrointestinal (GI) risks should be taken into account and effective gastroprotection should be used. The basis of gastric mucosal defence (gastroprotection) is effective gastric acid inhibition. Proton pump inhibitor (PPI) therapy provides the most effective gastroprotection. During antithrombotic therapy there is an insufficient use of effective gastroprotection, which can be explained by an underuse of PPIs. There are no up-to-date Hungarian recommendations regarding the effective gastroprotection. This paper aims to develop statements and guidance devoted to these specific issues through a review of current evidence by a multidisciplinary group of known experts from the field of cardiology and gastroenterology.

Keywords: antithrombotic therapy, anti-platelet, anticoagulant, gastrointestinal bleeding, gastrointestinal risk, cardiovascular risk, gastroprotection, proton pump inhibitor

Bevezetés

Az antitrombotikus kezelés, amely gátolja a thrombus kialakulását alapvető fontosságú a szív- és érrendszeri (kardiovaszkuláris – CV) betegségek kezelésében. Az antitrombotikumok két fő csoportját különböztetjük meg:

1. thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) szerek (pl. aspirin-ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor);
2. antikoaguláns szerek: a) heparinszármazékok – nem frakcionált heparin, kis molekulású heparin, LMWH, b) K-vitamin-antagonisták (pl. warfarin, acenocumarol); c) új típusú, direkt orális antikoaguláns szerek (DOAC) (pl. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) (az irodalomban nem K-vitamin-antagonista néven is szerepelnek – NOAC) (1).

Az antitrombotikus kezeléseket leggyakrabban CV-betegségek másodlagos megelőzése céljából alkalmazzuk (2, 3).

Az antitrombotikus kezelés módjai

Az antitrombotikus kezelésnek alapvetően három lehetséges alkalmazási stratégiája ismert:

1. Egy TAG-szer alkalmazandó: iszkémiás szívbetegség (ISZB), perifériás artériás érbetegség, stroke vagy szívizominfarktuson átesett betegek hosszú távú kezelésében.
2. Antikoaguláns monoterápia leggyakrabban pitvarfibrilláció, mechanikus műbillentyű, mélyvénás trombózis/pulmonalis embólia, thrombophylia esetén szükséges.
3. Egynél több antitrombotikus szer kombinációja válhat szükségessé:
 - kettős TAG-kezelés (dual-antiplatelet therapy – DAPT): akut szívizominfarktus után egy évig, és tervezett pekután koronáriaintervenció (PCI) után 6 hónapig,
 - antikoaguláns és egy TAG-szer (kettős „mechanizmus”, dual-pathway; dual antithrombotic therapy – DAT); pitvarfibrilláló beteg szívizominfarktus/PCI-je után 3-12 hónapig (részletesen lásd a következőkben),

- strukturális intervenciók után egyéb tényezőktől függően TAG/DAPT/antikoaguláns/kettős antitrombotikus kezelés szükséges,
- antikoaguláns és két TAG-szer (három kombináció): pitvarfibrilláló beteg akut szívizominfarktus PCI-je után 1 hét – 1 hónapig.

A TAG-kezelés főbb javallatai

TAG-kezelés ISZB, koronáriabetegségben

Koronáriabetegségben a TAG-kezelés legfontosabb javallatait és azok tudományos megalapozottságát az 1. táblázat foglalja össze.

TAG-kezelés alsó végtagi perifériás verőérbetegség esetén

Alsó végtagi perifériás verőérbetegségben a TAG-kezelés javallatait és azok tudományos megalapozottságát összefoglaló ajánlást a 2. táblázat tartalmazza.

TAG-kezelés neurológiai vonatkozásai

Agyi iszkémiát követően a TAG-kezelés stratégiáját az 1. ábra foglalja össze (4).

Kiknek szükséges a DAPT-kezelés és mennyi ideig?

Általánosságban DAPT-kezelés azon betegek esetében szükséges, akiknél friss akut koronáriszindróma (ACS) zajlott le (intervencióval vagy anélkül) vagy akiknél elektív perkután koronáriaintervenció (PCI) történt. A javallat függvényében az antitrombotikus szerek kombinációja és a DAPT-kezelés időtartama változó, de ne lépje túl akut beteg esetén a 12 hónapot, tervezett PCI esetében a fél évet. Csak az igen összetett, magas iszkémiás rizikójú kardiológiai eltérések (vagy első generációs gyógy-

1. TÁBLÁZAT. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai koronáriabetegségben

Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
I. Akut szívizominfarktus (NSTE-ACS vagy STEMI) esetén		
Kontraindikáció hiányában minden betegnél ajánlott az aszpirin adása, 150–300 mg-os kezdő orális töltő dózisban (vagy iv. 75–250 mg) és 75–100 mg/nap hosszú távú fenntartó adagban.	I	A
Az aszpirinterápián felül 12 hónap időtartamig ajánlott egy P ₂ Y ₁₂ -gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül magas vérzéses kockázat.	I	A
Prasugrel (60 mg telítő dózis, 10 mg standard napi adag, amely 5 mg/nap ≥75 éves vagy <60 kg betegek esetén) előnyben részesítése a ticagrelor (180 mg telítő dózis, 90 mg naponta kétszer) terápiával szemben megfontolandó a PCI-n áteső NSTE-ACS-betegek esetén.	Ila	B
Clopidogrel (300–600 mg telítő dózis, 75 mg napi adag) kezelés csupán azon betegek esetén ajánlott, akiknél a ticagrelor vagy prasugrel nem hozzáférhető, nem tolerálható vagy kontraindikált.	I	C
A P ₂ Y ₁₂ -receptor-gátlókkal történő rutinszerű előkezelés nem javasolt olyan betegek esetén, akiknél a korai invazív stratégia mellett döntünk és ismeretlen a koronáriaanatómia.	III	A
Stentimplantáció után 3-6 hónappal az iszkémiás és vérzéses rizikó egyensúlyának figyelembevételével az aszpirinterápia leállítása megfontolandó.	Ila	B
II. Krónikus koronáriszindróma, tervezett PCI után		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt stentelést követően.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin kiegészítéseként a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy >5 nap fenntartó dózis) után koronáriastentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott stent típusától függetlenül, kivéve akkor, ha életveszélyes vérzés kockázata vagy kialakulása miatt rövidebb időtartam (1-3 hónap) javasolt.	I	A
Olyan betegek esetében (PCI után és pitvarfibrilláció vagy egyéb OAC-indikáció fennállásakor), akik jogosultak NOAC-kezelésre, a thrombocytáaggregáció-gátló kezeléssel kombináltan NOAC (napi kétszer 5 mg apixaban, napi kétszer 150 mg dabigatran, napi egyszer 60 mg edoxaban vagy napi egyszer 20 mg rivaroxaban) alkalmazása javasolt VKA helyett.	I	A
III. Krónikus koronáriszindróma, szekunder prevenció fázis		
Napi 75-100 mg aszpirin javasolt olyan betegekben, akik korábban MI-n vagy revaszkularizáción estek át.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin alternatívjaként aszpirinintolerancia esetén.	I	B
Megfontolandó az aszpirin kiegészítése egy második antitrombotikus szerrel a hosszú távú szekunder prevenció érdekében olyan betegekben, akikben magas az iszkémiás események kockázata, de nincs magas vérzéses rizikójuk.	Ila	A
IV. Koronáriabetegség primer prevenciója		
Alacsony-közepes kockázatú egyéneknél vérlemezke-gátló kezelés nem javasolt a major vérzéses események kockázatának növekedése miatt.	III	A
Cukorbetegség esetén, ha az magas vagy igen magas kardiovaszkuláris kockázattal társul alacsony dózisú aszpirinkezelés megfontolható kontraindikációk hiányában.	Ilb	A

szervevonatú stenttel élők) esetében indokolható a 12 hónapnál hosszabb DAPT-kezelés. Az egyéves DAPT-kezelést követően minden esetben kardiológiai egyeztetés szükséges. Amennyiben lehetséges, törekedni kell a monoterápiára történő leépítésre.

Kiknek szükséges a kettős mechanizmusú antitrombotikus kezelés és mennyi ideig?

Kettős mechanizmusú kombináció alatt az antikoaguláns és egy vagy több TAG egyidejű alkalmazását értjük. Pitvarfibrilláció miatt antikoaguláns kezelésben részesülő beteg kiegészítő TAG-kezelést igényelhet pl. amikor pitvarfibrillációban szenvedő betegnél koronáriastent-beültetésre kerül sor) vagy TAG-kezelésben részesülő betegnél antikoaguláns kezelésre is szükség van (pl. pitvarfibrilláció felléptekor).

Friss miokardiális infarktuson átesett betegnél fellépő pitvarfibrilláció esetén hármas kombinációra is szükség lehet, amennyiben perkután koronáriaintervenció történt (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása). A hármas kombináció időtartama lehetőség szerint ne haladja meg az 1 hónapot.

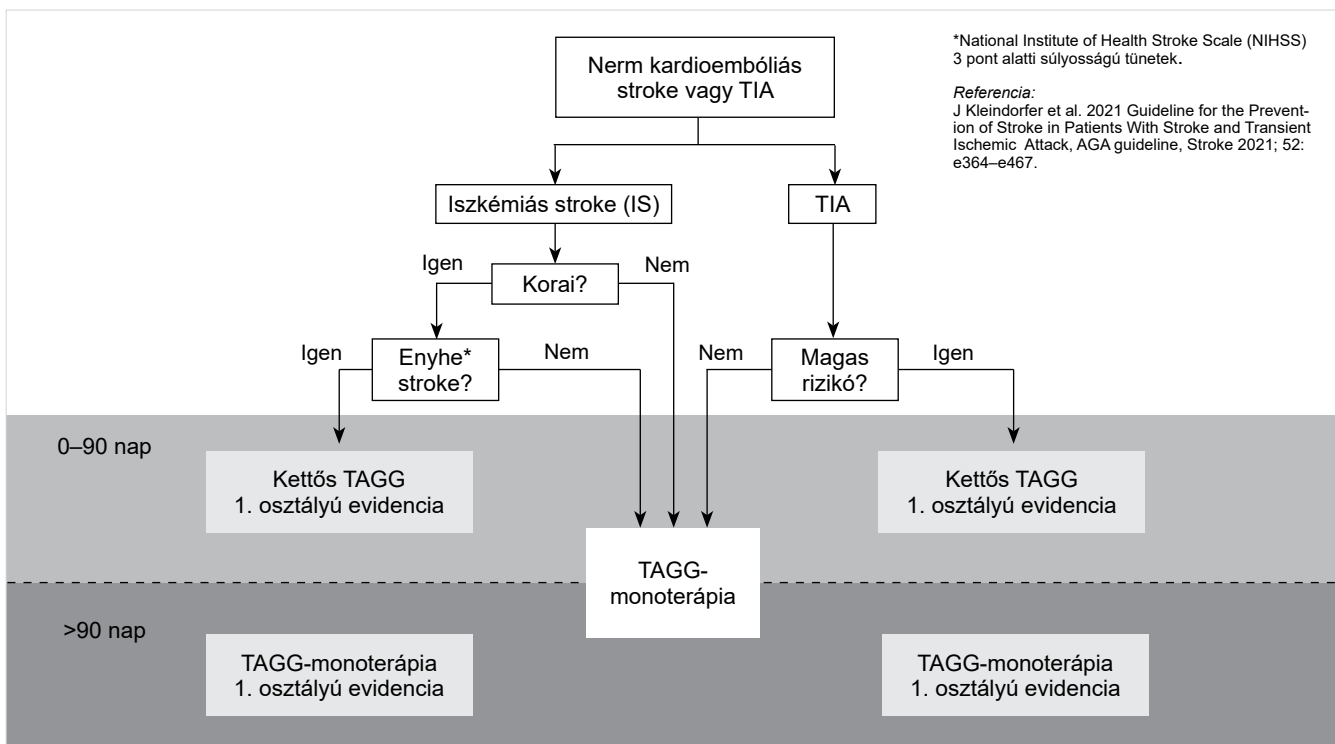
A kettős mechanizmusú (dual pathway) (antikoaguláns + TAG) kombináció minden esetben csak másodlagos (szekunder) megelőzés céljából indokolt, és meghatározott ideig tarthat.

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) legújabb ajánlásai értelmében pitvarfibrilláló betegnél, újonnan bekövetkező koronáriaesemény esetén a hármas kombináció (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása) időtartamát 1 hét és 1 hónap közötti időtartamban kell meghatározni, a be-

2. TÁBLÁZAT. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai alsó végtagi perifériás verőérbetegségben

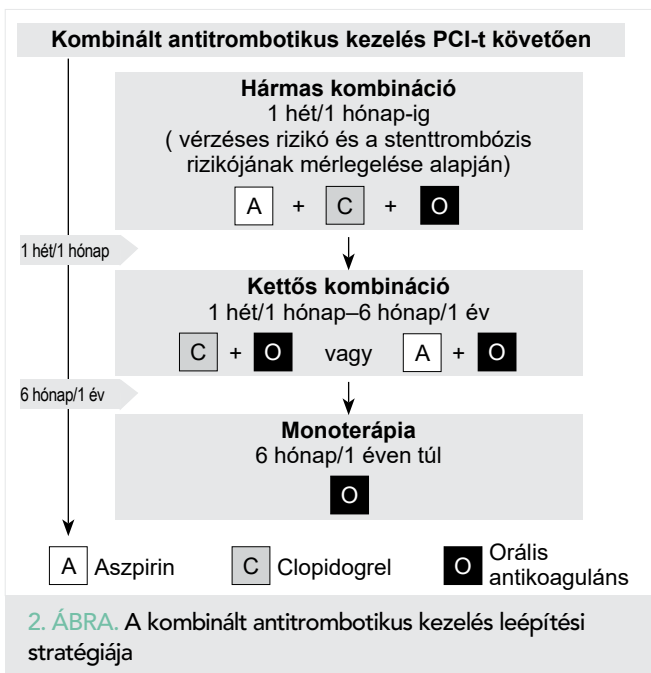
Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
Tünetmentes alsó végtagi verőérbetegség esetében thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés rutinszerű alkalmazása nem javasolt.	III	A
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség ^a esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében elsősorban clopidogrel (75 mg/nap) vagy ticagrelol (2x90 mg/nap) ajánlott.	I	A
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegsége esetén a szívinfarktus, a stroke, és a vaszkuláris halálozás rizikójának csökkentése érdekében ASA adása megfontolandó a clopidogrel vagy ticagrelol alternatívájaként 75-325 mg-os napi dózisban.	IIa	B
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség ^a esetében kis dózisu alvadásgátló terápia (2x2,5 mg rivaroxaban/nap) és ASA-kezelés (100 mg/nap) együttes alkalmazása megfontolandó a kardio-vaszkuláris és alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, kis vérzéses kockázat, valamint szívelégtelenség, cukorbetegség, veseelégtelenség (GFR <60 ml/min) többszörös ateroszklerotikus ér-érintettség (legalább két érterület) valamelyikének fennállása esetén.	IIa	B
Tartós TAG-kezelés ajánlott minden alsó végtagi revaszkularizáción átesett beteg számára.	I	C
Infrainguinalis bypass-műtétet követően legalább egyszeres TAG-kezelés ajánlott.	I	A
Infrainguinalis stent beültetést követően megfontolandó legalább 1 hónapig – gyógyszerkibocsátó sztent, vagy fedett stent esetén – legalább 3 hónapig ASA és clopidogrel kombinációja.	IIa	C
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), tünetmentes, vagy sebészeti revaszkularizáción átesett betegek esetében, illetve olyan endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó nagy, az orális antikoaguláns kezelés monoterápiában történő alkalmazása megfontolandó.	IIa	B
Hosszú távú orális antikoaguláns kezelést igénylő (pl. pitvarfibrilláló), alsó végtagi endovaszkuláris revaszkularizáción átesett betegek esetében, akiknél a vérzési rizikó kicsi, az orális antikoaguláns kezelés kiegészítése TAG-monoterápiával legalább 1 hónapig megfontolandó.	IIa	C
Kettős TAG-kezelés vagy kis dózisu véralvadásgátló + ASA-kezelés esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása javasolt.	I	C
TAG-monoterápia esetén a vérzéses szövődmény megelőzése érdekében protonpumpagátló gyógyszer adása megfontolandó.	IIa	C

^aTünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség: claudicatio, végtagot veszélyeztető iszkémia, megelőző revaszkularizáció vagy amputáció



*National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) 3 pont alatti súlyosságú tünetek.
 Referencia: J Kleindorfer et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack, AGA guideline, Stroke 2021; 52: e364–e467.

1. ÁBRA. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés stratégiája agyi iszkémia után



teg vérzéses és trombotikus kockázatának függvényében, ezt követően még 12 hónapig kettős mechanizmusú (dual-pathway) kezelés (antikoaguláns + egy TAG) kombináció folytatandó, amelyet antikoaguláns monoterápia követ. A CV haszon és a GI vérzéses kockázat mérlegelése mellett kell a kezelési sémákat alkalmazni és az időtartamot „kititrálni” (2. ábra) (5–8).

A kettős mechanizmusú (antikoaguláns + TAG) (DAT) és kettős TAG kombináció szempontjából kedvezőtlen betegprofil legfontosabb kockázati tényezőit a 3. táblázat foglalja össze. A kedvezőtlen betegprofil a GI-vérzés szempontjából is igen nagy kockázatú csoportot jelent, ezért ebben a csoportban lehetőség szerint minimalizálni kell a kombinációs kezelés időtartamát.

Aszpirin (ASA) elsődleges (primer) profilaxis

Az ASPREE-vizsgálatban, amelyben 19 114, 70 év feletti egyént vontak be, randomizációt követően primer CV-profilaxis céljából 9525 egyén 100 mg aszpirin (ASA), 9589 egyén pedig placebokezelésben részesült. A 4,7 éves követés során a CV-események aránya között nem volt különbség, de az ASA-kezelésben részesülő csoportban szignifikánsan nagyobb volt a jelentős felső GI-vérzések aránya (9).

Egy metaanalízis, amely 11 randomizált placebo-kontrollcsoportos vizsgálatot és 157 248 egyén adatait dolgozta fel, azt igazolta, hogy a primer CV-profilaxis céljából alkalmazott ASA nem befolyásolta a bármely okból bekövetkezett mortalitást, nem csökkentette a CV-mortalitást vagy a stroke arányát, de szignifikánsan megnövelte a jelentős (major) GI-vérzések és az intracranialis vérzések kockázatát (10).

Egy friss amerikai állásfoglalás szerint 40 és 59 éves kor között a kis dózisú ASA-kezelés elsődleges profilaxisként csak abban az esetben mérlegelendő, ha 10

3. TÁBLÁZAT. A kettős TAG és kettős mechanizmusú (dual-pathway) (antikoaguláns + TAG) kombinációs kezelés szempontjából kedvezőtlen betegprofil

Várhatóan rövid élettartam
Ismert malignus betegség
Nem megfelelő együttműködés (compliance, adherencia)
Nem megfelelő mentális állapot
Végstádiumú vesebetegség
Előrehaladott életkor
Krónikus alkoholizmus
Anémia
Korábban lezajlott jelentős GI-vérzés vagy vérzéses stroke

éven belül a várhatóan bekövetkező CV-betegség kockázata meghaladja a 10%-ot. Hangsúlyozandó azonban, hogy az egyértelmű haszon még ebben a nagyobb CV-kockázatú csoportban is alacsony.

Az állásfoglalás szerint 60 éves kor feletti elsődleges profilaxisként alkalmazott kis dózisú ASA-kezelésnek nincs érdemi haszna, de jelentősen megnöveli a GI vérzéses kockázatot, míg 75 éves kor felett az elsődleges megelőzés céljából történő ASA-kezelés leállítandó (11). Fentiek alapján jelenleg csupán a következő esetekben mérlegelhető primer prevencióként TAG-gátló kezelés:

- diabetes mellitus és magas vagy nagyon magas CV-kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidenciaszint);
- 70 év alatti, magas vagy nagyon magas CV-kockázatú és kis vérzéses esélyű személyek számára az ASA primer prevenció alkalmazása egyéni mérlegelés szerint történhet (ajánlás erre az ESC szerint nincs);
- TAG-kezelés esetén a vérzéses kockázat csökkentésére gasztroprotekciónak alkalmazása szükséges (IA evidenciaszint).

Az antitrombotikus kezelés GI-kockázata

Nemzetközi adatok szerint a gyógyszer-mellékhatások okozta sürgősségi kórházi felvételek és/vagy kórházi halálozás leggyakoribb oka a felső GI-vérzés. Ebben az NSAID-kezelés mellett elsősorban az antitrombotikus kezelés a felelős (12–15).

Az antitrombotikus szerek jelentős mértékben megnövelik a felső GI-vérzések kockázatát: a K-vitamin-antagonisták (kumarin, warfarin) kb. ötszörös, a nagy dózisú ASA négyszeres, a kis dózisú ASA háromszoros, a clopidogrel kétszeres, a ticlopidin háromszoros vérzéses kockázatnövekedést jelentenek (16).

A kettős TAG-kezelés során a TAG-monoterápiához képest szignifikánsan tovább fokozódik a jelentős GI vérzéses szövődmények aránya. A több mint 15 000 beteg bevonásával végzett CHARISMA-vizsgálatban azt találták, hogy a kettős TAG (75 mg clopidogrel + 75-100 mg

4. TÁBLÁZAT. Az antitrombotikus kezelés során a gasztrointesztinális (GI) vérzés kockázatának csökkentése céljából legfontosabb teendők

A GI-vérzés kockázati tényezőinek felmérése és figyelembevétele

Magas vérzéssel kockázatos betegek esetében kerülni kell a TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid, NSAID-szerek kombinációt, együttes adását

Tartós antitrombotikus kezelés előtt fekélyes kórtörténet esetén *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tesztelés és pozitívitás esetén *H. pylori* eradikációs kezelés

PPI-alapú gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotektív) konzekvens alkalmazása szükséges

aszpirin) kezelés mellett a vérzéssel összefüggő mortalitás több mint két és félszeres, a vérzés és stroke kockázata pedig több mint négyszeres kockázatonövekedést jelent az ASA-monoterápiához képest (17, 18).

Bár az új, direkt antikoaguláns (DOAC) szerek számos előnyt jelentenek a K-vitamin-antagonista szerekhez képest és biztonságosabbak a CV-betegségek kezelésében, ezzel a gyógyszer-csoporttal kapcsolatban is számolni kell a GI vérzéssel szövődmények lehetőségével. A DOAC-szerek topikus-lokális antikoaguláns és irritatív, valamint nyálkahártya-gyógyulást gátló hatásuk révén szintén növelhetik a tápcsatornai vérzés kockázatát (19–22). Általánosságban elmondható, hogy a K-vitamin-antagonistákhoz képest a DOAC-szereknek kedvezőbb mellékhatásprofilja, kisebb a bármilyen típusú vérzés, beleértve a GI-vérzés kockázata (23–25). A TAG, a K-vitamin-antagonista és a DOAC-kezeléssel kapcsolatban a GI-vérzés legfontosabb kockázati tényezői alapvetően megegyeznek. Az antitrombotikus kezelés során a GI-vérzés kockázatának csökkentése céljából a legfontosabb teendők: a rizikótényezők felmérése és figyelembevétele; nagy kockázatos betegek esetében az antikoaguláns kezelés mellett a TAG, a kortikoszteroid, az NSAID-szerek együttes adásának kerülése; tartós antitrombotikus kezelés előtt/altal fekélyes kórtörténet esetén a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekció eradikációja és a gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotektív) konzekvens alkalmazása (4. táblázat) (26–30).

Antitrombotikus kezelés során alkalmazható prediktív pontrendszerek

A gyakorlat számára fontos lenne az antitrombotikus kezelés optimális időtartamának pontos meghatározása, amellyel önmagában csökkenteni lehetne a GI vérzéssel kockázatot. A GI vérzési kockázatot tovább csökkenthetné az elmúlt években kidolgozott és a gyakorlat számára javasolt prediktív pontrendszerek szélesebb körű alkalmazása. A legismertebb prediktív pontrendszerek közé tartozik a Crusade 100 pontos GI vérzési pontrendszer, amely szerint két vagy több egyidejű

antitrombotikus szer alkalmazása esetén az alacsony kockázati csoportban a GI-vérzés rizikója kb. 5%, míg a nagyon magas kockázati csoportban ez a rizikó eléri a 20%-ot (31). Újabb prediktív pontrendszer az ún. (ABC)₂D 7 pontos score-rendszer, amely a 65 év feletti életkort, a fennálló vérszegénységet, a frissen lezajlott jelentős GI-vérzést, a régebben lezajlott GI-vérzést, a PPI-szedést, az antikoaguláns és a kettős TAG-kezelést veszi figyelembe. Ez a score-rendszer egyszerűbbnek tűnik, mint a Crusade-pontrendszer, és kb. 85%-os hatékonysággal képes előre jelezni a GI-vérzés bekövetkeztét (32).

Az ún. PRECISE-DAPT ötpontos score-rendszer az életkor, a fehérvérsejtszám, a hemoglobinszint, a kreatinin clearance és a korábban lezajlott GI-vérzés figyelembevételével alacsony és nagy vérzési kockázati csoportokat különít el. Az alacsony GI kockázati csoportban a CV-prevenció szempontjából a kezelési minimum elfogadhatóan alacsony (number needed to treat, NNT=24), míg a nagy GI kockázati csoportban (≥25 pontszám esetén) a vérzés nagy valószínűséggel akár már 38 beteg kezelése esetén is legalább egy betegnél be fog következni (number needed to harm, NNH=38) (33).

Az utóbbi években a vérzéssel események objektív jellemzésére egy egységes vérzésdefiníciós rendszert alkottak (Bleeding Academic Research Consortium). Öt vérzéssel kategóriát különítettek el (BARC 1-5 típus), amelyek a legenyhébb felületes bőrbevérzéstől (1-es típus) a fatális vérzésekig terjednek (5-ös típus). Emellett a magas vérzéssel kockázat jellemzésére (HBR = high bleeding risk) egy új klinikai vérzéssel pontrendszert alkottak, a HBR-score-t. A pontrendszeren belül major és minor kritériumok találhatóak. HBR-ről akkor beszélünk, ha legalább egy magas és/vagy két minor kritérium teljesül. Antitrombotikus kezelés elkezdése esetén a fentiekben említett prediktív score-rendszerek segítségével megkülönböztethető az alacsony GI kockázati csoport, amelyben minimális GI-kockázat mellett csökkenthető a CV-események aránya, míg a magas GI kockázati csoportban a CV-prevenció pozitív hozadéka messze alulmarad a jelentős GI vérzéssel eseményekkel szemben (34–36).

A gasztroprotektív elégtelen alkalmazása

A nemzetközi ajánlások egyértelműen állást foglalnak abban, hogy GI-kockázat fennállása esetén hatékony gasztroprotektívt kell alkalmazni, ez különösen érvényes kettős TAG-kezelés esetén (2, 3, 5, 29). A gyakorlatban azonban ez mégsem valósul meg maradéktalanul. Nemzetközi adatok szerint, a betegek jelentős hányada, akár kettős TAG (DAPT) kezelés mellett sem részesül gasztroprotektívban (37, 38).

A hazai gyógyszerforgalmi adatok is arra utalnak, hogy elégtelen a gasztroprotektív alkalmazása, igen jelentős az antitrombotikus szerek és a protonpumpagátló

5. TÁBLÁZAT. A gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus legfontosabb megállapításai

Az antitrombotikus kezelés racionalizálására kell törekedni
Nélkülözhetetlen a konzekvens gasztroprotektív alkalmazása
Elsődleges megelőzés céljából kerülni kell az aszpirin (ASA) rutinszerű alkalmazását
Kettős TAG, kombinált kezelések időtartamának szigorú betartására, a kombinációs kezelések leépítésére kell törekedni
Az antitrombotikus kezelés során fel kell mérni a gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőit
A gasztrointesztinális vérzés kockázati tényezőiből kialakított prediktív pontrendszerek gyakorlati alkalmazása ajánlott
TAG vagy antikoaguláns monoterápia esetén egy vagy több GI vérzéses kockázati tényező esetén PPI-gasztroprotektív szükséges (I. kezelési algoritmus)
Kettős TAG, kombinált antitrombotikus kezelés esetén (akár egyéb GI vérzéses kockázati tényező hiányában is) PPI-gasztroprotektívra van szükség (I. kezelési algoritmus)
Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotektívot biztosít
Gasztroprotektív során standard dózissal, napi egyszeri PPI-gasztroprotektív alkalmazandó
Az antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a PPI-védelmet
Clopidogrelkezelés esetén olyan PPI-szer választandó, amely nem befolyásolja a gyógyszer-interakciókért felelős CYP2C19 enzimrendszert (pantoprazol, rabeprazol)
Prasugrel és ticagrelor alkalmazásakor bármelyik PPI-szer választható
Szövődmény nélküli, vagy szövődményes fekélyes anamnézis esetén, tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt <i>H. pylori</i> tesztelés végzendő és pozitivitás esetén eradikációs kezelés szükséges

(PPI) gyógyszerforgalmi adatai közötti különbség: míg a CV-prevenció céljából alkalmazott antitrombotikus gyógyszerforgalom 2016-hoz képest az éves 6 millió dobozról 2022-ben jelentősen, 16 millió dobozra nőtt, addig a PPI-gyógyszerforgalom növekedése sokkal kisebb mértékű volt (2016-ban 10,7 millió, 2022-ben 12,6 millió/doboz/év).

A gasztroprotektív lehetőségei

A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotektív) alapja a hatékony savszekréció-gátlás. A hatékony savszekréció-gátlás, különösen PPI-kezelés bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, a savfüggő kórképek kezelését és a gasztroprotektívot (39). Számos metaanalízis igazolta, hogy a nem szteroid-gyulladáságló (NSAID) kezelés során a PPI-k minden vonatkozásban hatásosabb gasztroprotektív szerek, mint a H₂-receptor-antagonisták (H₂RA): hatékonyabban megelőzik az endoszkóposan igazolt fekélyek, a tüneteket okozó fekélyek és a felső GI-szövődmények (elsősorban a felső tápcsatornai vérzés)

előfordulását (40, 41). Az NSAID-kezeléshez hasonlóan, az antitrombotikus kezelés során is számos metaanalízis megerősítette, hogy a leghatékonyabb gasztroprotektívot a PPI-szerek biztosítják (42–44).

A PPI gasztroprotektív időtartama

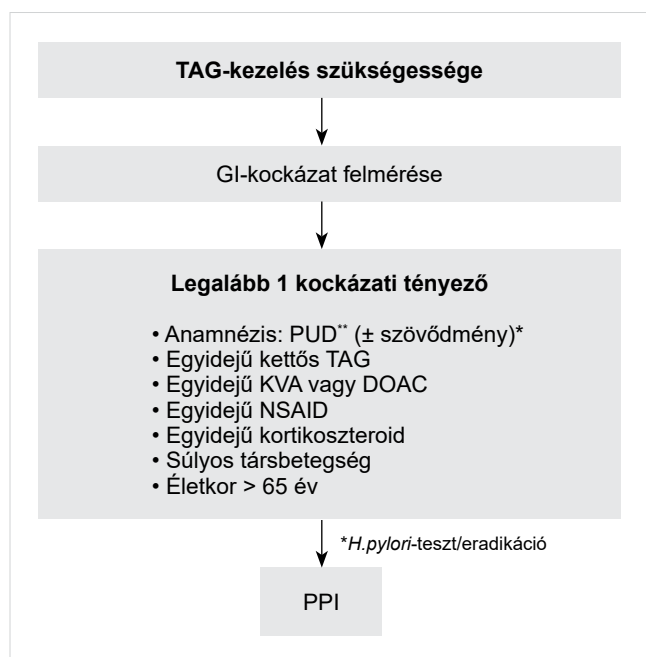
A GI vérzéses kockázattal rendelkező betegek esetében a hosszú távú antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a megfelelő dózissal PPI-védelmet.

Minden PPI egyformán hatékony a gasztroprotektív során?

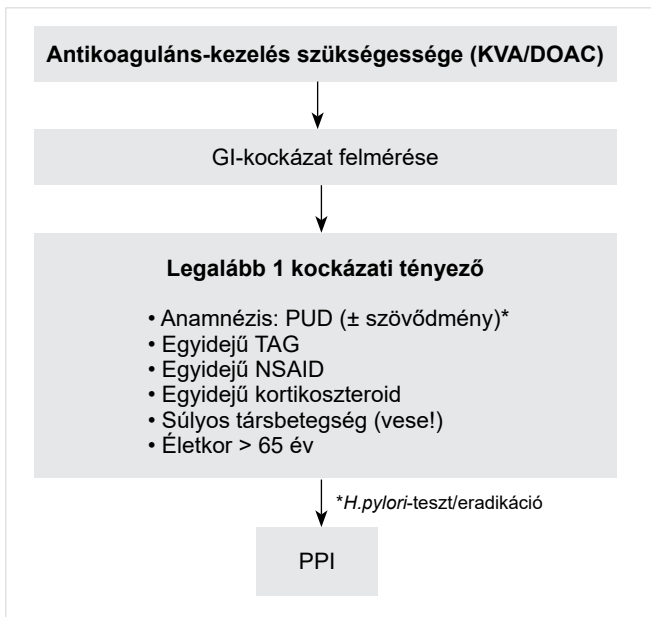
A PPI-szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos, csupán a farmakokinetika–farmakodinámia terén vannak bizonyos különbségek, az eltérések klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű. Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotektívot biztosít. A gasztroprotektív során standard dózissal, napi egyszeri PPI alkalmazása javasolt. Az irodalomban nincs arra vonatkozó evidencia, miszerint a magasabb dózissal PPI-kezelés tovább csökkentené a GI-károsodás kockázatát.

PPI-gasztroprotektív a gyakorlatban – kezelési algoritmus

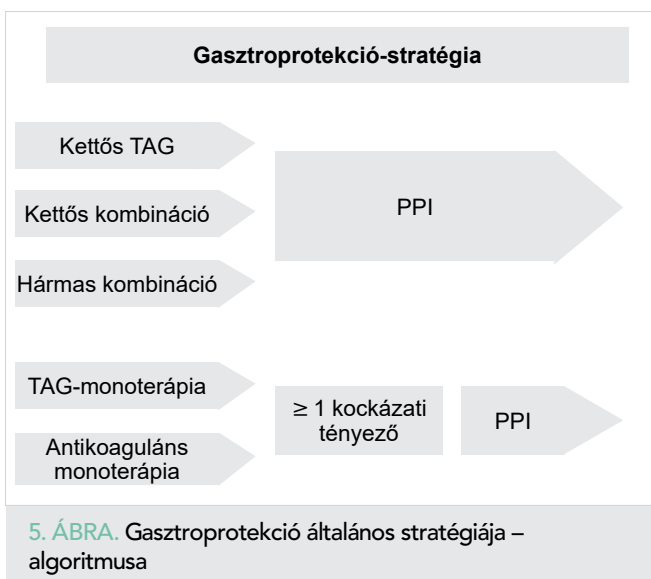
A mindennapi gyakorlatban a TAG, illetve az antikoaguláns kezelés szükségességének felmérése mellett elengedhetetlen a GI vérzéses kockázati tényezők felmérése. Nemzetközi ajánlások értelmében, a TAG és az antikoaguláns monoterápia során legalább egy GI kockázati tényező fennállása esetén egyaránt hatékony



3. ÁBRA. Gasztroprotektív algoritmus TAG-monoterápia során (**PUD: peptikus fekélybetegség)



4. ÁBRA. Gasztroprotekciónak algoritmusát antikoaguláns monoterápia során



5. ÁBRA. Gasztroprotekciónak általános stratégiájának – algoritmusát

kony, standard dózisú PPI-alapú gasztroprotekciónak kell alkalmazni (3–4. ábrák) (29).

Kettős TAG, antikoaguláns és egy TAG-szer (dual antithrombotic therapy – DAT) vagy antikoaguláns és két TAG-szer (hármaskombinációnak) esetén, akár egyéb GI kockázati tényező hiányában is, standard dózisú PPI-alapú gasztroprotekciónak van szükség (5. ábra).

A PPI-clopidogrel gyógyszer-interakciónak kérdése

A mindennapos gyakorlatban, különösen idős, multimorbid, több gyógyszert szedő beteg esetében számolni kell a gyógyszer-interakciónak lehetőségével. A legtöbb gyógyszer-interakciónak a legrégebbi PPI, az omeprazol

esetében írták le, míg e téren a pantoprazol rendelkezik a legkedvezőbb tulajdonságokkal (45, 46). Elsősorban farmakodinámiai-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI-clopidogrel interakciónak lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel thrombocytáaggregációnak-gátló hatása. A prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok azonban azt igazolták, hogy a clopidogrel és a PPI együttes adása nem növeli a szív-ér rendszeri kockázatot (47).

A legmegbízhatóbb adatok a COGENT-vizsgálatból származnak: a kis dózisú aszpirint (ASA-t) és clopidogrelt szedő betegek a randomizációnak során omeprazol vagy placebo-t kaptak. A 3761 beteg adatainak értékelése során a szív-ér rendszeri események arányában nem volt különbség az omeprazol-clopidogrel kombinációnak (4,9%) és a csak clopidogrelt szedő (5,7%) betegek között (48).

A PRODIGY-vizsgálatban kettős TAG (clopidogrel és ASA) kezelésben részesülő 1970 beteg közül 738 beteg (a résztvevők 37,5%-a) PPI-kezelésben is részesült. Az egy évig tartó követés során a vizsgálat elsődleges, összetett végpontja terén (bármilyen okból bekövetkező halál, miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris esemény) nem volt különbség a PPI nélküli és a PPI-vel kezelt csoportok között (49).

A nagy esetszámú, 17 598 beteg bevonásával végzett multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat (COMPASS – Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategy) az eddigi legnagyobb tanulmány, amely a PPI (40 mg pantoprazol) hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát tűzte ki célul. Ez a vizsgálat, amellyel, hogy megerősítette a PPI gasztroprotekciónak egyértelmű hatékonyságát, a pantoprazol CV biztonságosságát is egyértelműen igazolta (50, 51).

A fentiekben részletezett cáfolatok ellenére, a farmakodinámiai-experimentális és megfigyeléses vizsgálatok alapján felmerült PPI-clopidogrel interakciónak lehetősége miatt, a nemzetközi ajánlások értelmében clopidogrel-kezelés esetén a gasztroprotekciónak során a PPI-szerek közül elsősorban a pantoprazol vagy a rabeprazol választandó, amelyek nem, vagy csak a legkisebb mértékben befolyásolják a gyógyszer-interakciónakért felelős CYP2C19 enzimrendszert. Prasugrel és ticagrelor alkalmazása esetén ilyen megkötés nincs, bármelyik PPI-szer választható (29, 52–54).

Helicobacter pylori eradikációnak és antitrombotikus kezelés

Jól ismert tény, hogy a *H. pylori* fertőzés a peptikus fekélybetegség (PUD) fő kockázati tényezője és az infekciónak eradikációnak csökkenti a fekélyek incidenciáját, a vérzések arányát. Emiatt szövődmény nélküli, vagy szövődményes (vérzés, perforációnak) fekélyes anamnézis esetén, a tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt *H. pylori* tesztelést javasolt és pozitívitás esetén eradikációs kezelés szükséges (55, 56).

Fekélyes kórtörténet hiányában azonban, az antitrombotikus szert szedő összes beteg esetében a *H. pylori* tesztelés és az eradikációs kezelés elvégzése a gyakorlatban nem kivitelezhető és nem tekinthető költség-hatékony stratégiának (29, 57).

Következtetések

Az antitrombotikus szerek nélkülözhetetlenek a CV-betegségek kezelésében. Az antitrombotikus szerek alkalmazása azonban növeli a felső GI-vérzés kockázatát. Ezért a gasztroenterológiai-kardiológiai multidiszciplináris konszenzus összefoglalta az antitrombotikus kezelés racionalizálásának és a hatékony gasztroprotektív konzekvens alkalmazásának alapelveit. A konszenzus legfontosabb gyakorlati megállapításait az 5. táblázat foglalja össze. Ezek a megállapítások a háziorvosi gyakorlat számára is fontos támpontot jelenthetnek.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a szakmai ajánlás megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Verheugt FWA, Ten Berg JM, Storey RF, et al. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(5): 699–711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.080>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29(1): 5–115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52(7): e364–e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213–260.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7): 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Soci-

ety of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(5): 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10): 1612–1676. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
- Mahady SE, Margolis KL, Chan A, et al. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomized controlled trial. *Gut* 2021; 70(4): 717–724. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321585>
- Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40(7): 607–617. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813>
- US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327(16): 1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>
- Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329(7456): 15–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15>
- Osanlou R, Walker L, Hughes DA, et al. Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022; 12(7): e055551. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055551>
- Haertlein A, Debold E, Rottenkolber M, et al. Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023; 12(4): 1320. <https://doi.org/10.3390/jcm12041320>
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145): 387–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4)
- Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, et al.; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2): 235–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x>
- Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al.; CHARISMA Investigators. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010; 121(23): 2575–2583. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895342>
- Berger JS, Bhatt DL, Steg PG, et al. Bleeding, mortality, and antiplatelet therapy: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2011; 162(1): 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.04.015>
- Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(5): 734–739. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.39>
- Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954–1963. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1954>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 16: 1–26. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
- Ingason AB, Hreinsson JP, Björnsson ES. Gastrointestinal Bleeding on Oral Anticoagulation: What is Currently Known. *Drug Saf* 2022; 45(12): 1449–1456. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01243-7>
- Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and Management of Bleeding Complications with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: a Narrative

- Review. *Adv Ther* 2023; 40(1): 41–66. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02333-9>
24. Bassand JP, Virdone S, Badoz M, et al. Bleeding and related mortality with NOACs and VKAs in newly diagnosed atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF registry. *Blood Adv* 2021; 5: 1081–1091. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003560>
25. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One* 2021 Jun 17; 16(6): e0253310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253310>
26. Lanás-Gimeno A, Lanás A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(6): 673–685. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325870>
27. Nishtala PS, Jamieson HA, Hanger HC, et al. Examining the Risks of Major Bleeding Events in Older People Using Antithrombotics. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(3): 323–329. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06867-z>
28. Lee SR, Kwon S, Choi EK, et al. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; 36(4): 679–689. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07170-6>
29. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021; 85: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.014>
30. Dong Y, He S, Li X, Zhou Z. Prevention of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants-Related Gastrointestinal Bleeding With Acid Suppressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: <https://doi.org/10.1177/10760296211064897>
31. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119(14): 1873–1882. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541>
32. Lv M, Zheng X, Wu T, et al. A New Score for Predicting Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients Administered Oral Antiplatelet Drugs. *Front Pharmacol* 2021; 11: 571605. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571605>
33. Ando T, Nakazato K, Kimishima Y, et al. The clinical value of the PRECISE-DAPT score in predicting long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100552. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100552>
34. Choi SY, Kim MH, Lee KM, et al. Comparison of Performance between ARC-HBR Criteria and PRECISE-DAPT Score in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med* 2021 Jun 10; 10(12): 2566. <https://doi.org/10.3390/jcm10122566>
35. Brinza C, Burlacu A, Tinica G, et al. A Systematic Review on Bleeding Risk Scores' Accuracy after Percutaneous Coronary Interventions in Acute and Elective Settings. *Healthcare (Basel)* 2021; 9(2): 148. <https://doi.org/10.3390/healthcare9020148>
36. Chan Pin Yin D, Azzahhafi J, James S. Risk Assessment Using Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2020; 9(9): 3039. <https://doi.org/10.3390/jcm9093039>
37. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, et al. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019 Jun 21; 40(24): 1963–1970. <https://doi.org/10.3390/jcm9093039>
38. Xie CX, Robson J, Williams C, et al. Dual antithrombotic therapy and gastroprotection in atrial fibrillation: an observational primary care study. *BJGP Open* 2022 Dec 20; 6(4): BJGPO.2022.0048. <https://doi.org/10.3399/BJGPO.2022.0048>
39. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis* 2020; 38(2): 104–111. <https://doi.org/10.1159/000505204>
40. Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002296>
41. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4): 231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
42. Mo C, Sun G, Wang YZ, et al. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131558>
43. Szabó IL, Mátics R, Hegyi P, et al. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26(4): 395–402. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.264.hra>
44. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(11): 4676–4687. <https://doi.org/10.1111/bcp.15478>
45. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37(4): 201–211. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0144-0>
46. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug-drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022; 18(5): 337–346. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2098107>
47. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48(8): 780–796. <https://doi.org/10.1111/apt.14955>
48. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909–1917. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>
49. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, 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* 2016; 174: 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.015>
50. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157(2): 403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
51. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682–691. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
52. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(2): 175–89. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.856883>
53. Würtz M, Grove EL. Proton Pump Inhibitors in Cardiovascular Disease: Drug Interactions with Antiplatelet Drugs. *Adv Exp Med Biol* 2017; 906: 325–350. https://doi.org/10.1007/5584_2016_124
54. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016 Nov 9; 14(1): 179. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>
55. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1): 6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
56. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745).
57. Lanás A. Proton Pump Inhibitor (PPI) co-therapy and gastrointestinal bleeding with antithrombotic drugs: a step forward but not enough. *Eur J Intern Med* 2021; 85: 23–2. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.014>