

## Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila

Guidelines for the prevention and management of gastrointestinal adverse effects in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory and antiaggregant therapy

Borut Štabuc,<sup>1</sup> Bojan Tepeš,<sup>2</sup> Pavel Skok,<sup>3</sup> Miroslav Vujasinovič,<sup>4</sup> Aleš Blinc,<sup>5</sup> Miha Čerček,<sup>6</sup> Matija Tomšič,<sup>7</sup> Saša Markovič<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Abakus Medico, Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29 A, 3250 Rogaška Slatina

<sup>3</sup> Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>4</sup> Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

<sup>5</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>6</sup> Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>7</sup> Klinični oddelek za revmatologijo, Bolnišnica dr. Petra Držaja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

### Izvilleček

Neželene učinke nesteroidnih protivnetnih (NSAR) in antiagregacijskih učinkovin na prebavila lahko preprečimo ali zmanjšamo s smotrnim predpisovanjem le-teh, z uporabo zaviralcev protonske črpalke (ZPČ) in izkoreninjenjem bakterije *Helicobacter pylori* (HP).

NSAR ne predpisujemo bolnikom z visokim tveganjem za resne neželene učinke v prebavilih in za srčno-žilne zaplete. Dispepsijo, erozije in razjede želodca in dvanajstnika zaradi NSAR in acetilsalicilne kisline (ASK) zdravimo s standardnimi oralnimi odmerki ZPČ. Ob ulkusnih krvavitvah se po uspešni zaustavitvi krvavitve uporabljajo ZPČ v neprekinjeni tridnevni infuziji, nato 4 do 8 tednov oralno v standardnih odmerkih.

Bolnike razdelimo glede na tveganje za neželene učinke NSAR in ASK v zgornjih prebavilih v tri skupine. Bolniki z nizkim tveganjem nimajo nevarnostnih dejavnikov, bolniki s srednjim tveganjem imajo enega ali dva nevarnostna dejavnika in bolniki z visokim tveganjem tri ali več nevarnostnih dejavnikov ali že zaplet ulkusne bolezni. Pri bolnikih s srednjim ali visokim tveganjem za krvavitev iz zgornjih prebavil ob uporabi NSAR in/ali antiagregacijskih učinkovin izkoreninimo morebitno okužbo s HP in predpišemo zaviralce protonske črpalke v standardnem odmerku.

Pred načrtovanjem invazivnih posegov na srčno-žilnem sistemu in antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju moramo skrbno

pretehtati nevarnost za krvavitev iz prebavil. Antiagregacijskega zdravljenja praviloma tudi ob krvavitvah ne prekinjamo za več kot sedem dni. Oralno antikoagulacijsko zdravljenje ob krvavitvah začasno prekinemo in ga zamenjamo s heparinom oz. z nizkomolekularnimi heparini, ko se krvavitev popolnoma zaustavi.

### Abstract

Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiaggregants on the gastrointestinal tract can be prevented or reduced by rational prescribing, use of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs should not be used to treat patients at high risk for serious adverse effects on either upper gastrointestinal or cardiovascular system. Proton pump inhibitors at standard oral doses are used for the treatment of dyspepsia or gastric and duodenal erosions and ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drug or antiaggregant use. Peptic ulcer hemorrhage is treated with endoscopic hemostasis and proton pump inhibitors (72-hour continuous infusion followed by 4–8 week standard-dose oral treatment).

Patients can be stratified into three groups based on the risk for upper gastrointestinal system adverse effects associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs or antiaggregant use. The absence of risk factors denotes low-risk patient population, one or two risk factors are associated with medium risk; high-risk patients harbor

**Korespondenca/****Correspondence:**

prof. dr. Borut Štabuc,  
dr. med., višji svetnik  
e: borut.stabuc@kclj.si

**Ključne besede:**

priporočila; nesteroidne  
protivnetne učinkovine;  
antiagregacijske  
učinkovine;  
antikoagulacijske  
učinkovine; zgornja  
prebavila; srčno-žilni  
sistem

**Key words:**

guidelines; side-  
effects; non-steroidal  
anti-inflammatory  
drugs; antiaggregants;  
gastrointestinal system;  
cardiovascular system

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2015;  
84: 3–15

Prispelo: 22. apr. 2014,  
Sprejeto: 4. jun. 2014

either three or more risk factors or a history of complicated peptic ulcer disease. Helicobacter pylori should be eradicated (if present) in all medium and high-risk patients prior to the introduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs or antiaggregants, and proton pump inhibitors at standard daily dose should be prescribed for the duration of the treatment.

Risk of gastrointestinal hemorrhage should be considered when planning invasive cardiovascular procedures or introducing antiaggregant or anticoagulant treatment. In the context of acute gastrointestinal hemorrhage, antiaggregants should not be discontinued for longer than 7 days and oral anticoagulant therapy should be stopped and replaced with low-molecular-weight heparin after complete hemostasis.

**Uvod**

Nesteroidne protivnetne (NSAR) in antiagregacijske učinkovine so v svetu najbolj pogosto predpisovane učinkovine. Po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) 5 % slovenskega prebivalstva vsak dan jemlje NSAR, 4 % acetilsalicilno kislino (ASK) ter manj kot 1 % druge antiagregacijske učinkovine.<sup>1</sup> Njihova uporaba je povezana s številnimi neželenimi učinki, ki povečujejo zbolevnost, število bolnišničnih oskrb in umrljivost predvsem starejših bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki NSAR so poškodbe sluznice prebavne cevi, srčno-žilni zapleti in okvare ledvic. Najpogostejši neželeni učinki antiagregacijskih učinkovin so poškodbe sluznice prebavil in krvavitve. Veliko bolnikov, še posebej tistih z visokim tveganjem za srčno-žilne zaplete in zaplete v prebavilih, ni ustrezno zaščiteno ali zdravljenih z zaviralci protonske črpalke (ZPČ).<sup>2-7</sup>

Te smernice so rezultat skupnega dela gastroenterologov, revmatologov, angiologov in kardiologov z namenom, da slovenskim zdravnikom pomagajo pri preprečevanju in zdravljenju neželenih učinkov NSAR in antiagregacijskih učinkovin na prebavila in srčno-žilni sistem. Sodelujoči smo pregledali vse doslej objavljene smernice in priporočila v podatkovni bazi Medline, kliničnoraziskovalne članke, metaanalize in smernice za NSAR, antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje, za neželene zaplete v prebavilih in srčno-žilne zaplete po NSAR in NSAR v kombinacijah z antiagregacijskimi in antikoagulacijskimi učinkovinami, ki so bile objavljene med letoma 1990 in 2012. Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepa-

tologijo je smernice sprejelo na svojem 56. rednem srečanju 12. oktobra 2012.

**Nesteroidne protivnetne učinkovine**

Kot protivnetna in protibolečinska zdravila so NSAR klinično najbolj v uporabi pri zdravljenju s kristali povzročenih artritsov, spondiloartritsov, revmatoidnega artritisa in vnetne faze osteoartraze. Kljub protivnetnemu delovanju večinoma le zmanjšujejo vnetne simptome in bistveno ne vplivajo na naravni potek bolezni, razen pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, pri katerih redno jemanje NSAR upočasnjuje napredovanje strukturnih sprememb na hrbtenici. NSAR so učinkoviti tudi pri zdravljenju blage do zmerne vnetne, kronične bolečine po operaciji in menstrualne bolečine. Delujejo antipiretično, kadar je zvišana temperatura posledica nastanka PgE<sub>2</sub>. Kot protibolečinska zdravila so pomembno bolj učinkoviti kot paracetamol.<sup>5</sup>

NSAR so kompetitivni antagonisti ciklo-oksigenaze, kar ima za posledico zmanjšanje nastanka prostaglandinov, ki uravnavnanje krvni pretok skozi sluznico želodca in dvanajstnika, in povečanja sinteze provnetnih citokinov, ki omogočajo prestop levkocitov iz žil na mesto vnetja. Zaradi zavore tromboksana in zmanjšane agregacije trombocitov povzročajo krvavitve iz že okvarjene sluznice prebavne cevi.<sup>8,9</sup> Mehanizem nastanka okvare črevesne sluznice zaradi NSAR ni poznan. NSAR lahko neposredno poškodujejo fosfolipide v membrani enterocitov, kar ima za posledico okvaro mitohondrijev, pomanjkanje ATP, povečano znotrajcelično koncentracijo kalcija ter prostih radikalov in

povečano prepustnost sluznice zaradi oslabitve medceličnih stikov. Ob zmanjšani prekrivtvi in zmanjšani sintezi prostaglandinov pride do povečanega nastajanja provnetnih citokinov. Zelo verjetno so pri enteropatiji, povzročeni z NSAR, pomembne tudi po Gramu negativne bakterije zaradi učinka na receptorje Toll-like, ki povečajo sintezo provnetnih citokinov in intestinalno permeabilnost.<sup>10</sup>

Metaanaliza je pokazala, da so neželeni učinki na prebavila odvisni od vrste NSAR in odmerka in da ni bistvenih razlik v njihovi učinkovitosti. V primerjavi z neselektivnimi (COX-1) imajo selektivni COX-2 inhibitorji manj neželenih učinkov na prebavila.<sup>7</sup>

Vsi NSAR lahko povzročijo neželene učinke na srčno-žilni sistem. Naproksen ima med neselektivnimi zaviralci ciklooksigenaze najmanj tovrstnih neželenih učinkov.<sup>6</sup>

Običajno NSAR za klinično uporabo razdelimo na **klasične** (diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen, ketoprofen), ki zavirajo ciklooksigenazo 1 in 2 (COX-1 in COX-2), za **COX-2 bolj selektivne** (meloksikam, nimesulid, etodolak), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo tudi COX-1, vendar manj kot klasični, in na **COX-2 selektivne koksibe** (celekoksib, etorikoksib), ki v terapevtskih odmerkih zavirajo samo COX-2.

## Oralna antiagregacijska zdravila

Oralna antiagregacijska zdravila po mehanizmu delovanja delimo na **inhibitorje ciklooksigenaze (ASK)**, **inhibitorje fosfodiesteraze** (dipiridamol) in **blokatorje ADP receptorja P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>** [tienopiridini (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel) in tikagrelor)]. Tikagrelor za razliko od tienopiridinov ne potrebuje metabolne aktivacije za vezavo na receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Inhibicija agregacije trombocitov nastopi hitro po zaužitju zdravila in ni odvisna od aktivnosti encimov v jetrih. Edini v tej skupini se reverzibilno veže na receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Inhibicijski učinek na agregacijo tako ne traja 7 do 10 dni, temveč je odvisen od koncentracije zdravila v plazmi. Blokatorji trombinskega receptorja PAR<sub>1</sub> so v fazi kliničnih raziskav. Blokatorji glikopro-

teinskega receptorja IIB/IIIa so na voljo le v parenteralni obliki.<sup>11-14</sup>

Primarna preventiva z antiagregacijskimi zdravili se priporoča pri osebah z asimptomatično aterosklerotično žilno prizadetostjo. Praviloma primarna preventiva z antiagregacijskimi zdravili ni priporočena pri posameznikih, ki imajo zgolj prisotne dejavnike tveganja za aterosklerozo, brez dokazane aterosklerotične prizadetosti arterij.<sup>15,16</sup> Antiagregacijska sredstva zmanjšajo verjetnost za srčno-žilne zaplete in zmanjšajo smrtnost pri bolnikih po prebolelem akutnem koronarnem sindromu (AKS), po ishemični možganski kapi ali pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo.<sup>17</sup>

Pri bolnikih z AKS je potrebno doživljensko zdravljenje z ASK; prvih dvanajst mesecev po prebolelem AKS je potrebno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z ASK in blokatorjem ADP receptorja P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>.<sup>18</sup> Pri srčnem infarktu z dvigom veznice ST sta ob dodatku ASK najprimernejša prasugrel in tikagrelor. Klopidogrel je dovoljeno alternativno zdravilo. Trajanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja je odvisno od vrste vstavljene koronarne opornice. Pri navadnih kovinskih opornicah je to običajno en mesec, pri opornicah, prevlečenih s citostatikom, praviloma vsaj eno leto. Možna so odstopanja, zato je potrebna individualna presoja in upoštevanje mnenja interventnega kardiologa. Poleg ASK se kot drugo antiagregacijsko zdravilo uporablja klopidogrel. Po zaključku dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja je potrebno doživljensko zdravljenje z ASK.<sup>17</sup>

## Oralna antikoagulacijska zdravila

Oralna antikoagulacijska zdravila lahko po mehanizmu delovanja delimo na **antagoniste vitamina K** (varfarin) in **direktne oralne antikoagulate** [(dabigatran – inhibitor trombina), rivaroksaban in apiksaban – inhibitorja faktorja Xa)].

Indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje so venski tromboembolizmi (venska tromboza in/ali pljučna embolija), atrijska fibrilacija (AF), pri kateri preprečujemo sistemske tromboembolizme (zlasti možgansko kap), umetne srčne zaklopke in nekatere

redkejša bolezn, kot je npr. antifosfolipidni sindrom. Pri odločanju glede uvedbe anti-koagulacijskega zdravljenja si pri bolnikih z AF pomagamo s točkovniki, ki podajo oceno ogroženosti za srčno-žilni embolični dogodek. Točkovnik CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>19</sup> upošteva naslednje dejavnike: srčno popuščanje, arterijska hipertenzija, starost 65–74 let, starost nad 75 let, sladkorna bolezen, možganska kap, srčno-žilna bolezen/periferna arterijska bolezen in ženski spol. Prisotnost vsakega dejavnika prispeva eno točko, razen starost nad 75 let in prisotnost možganske kapi, ki prispevata po dve točki. Antikoagulacijsko zdravljenje je potrebno pri seštevku CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC ≥ 2.

## Neželeni učinki NSAR in antiagregacijskih učinkovin na prebavila in srčno-žilni sistem

Neželeni učinki so odvisni od vrste učinkovine, velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Na pojavnost in izraženost neželenih učinkov pomembno vplivajo sočasno zdravljenje z glukokortikoidi, antiagregacijskimi in antikoagulacijskimi učinkovinami, okužba z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP), soobolevnost in značilnosti posameznega bolnika.<sup>20</sup>

**Tabela 1:** Nevarnostni dejavniki za neželene učinke NSAR na sluznico zgornjih prebavil.

Dejavniki tveganja	Relativno tveganje
Starost ≥ 65 let	2,25
Gastrointestinalni simptomi v zgornjih prebavilih	2,57
Peptične razjede	2,3–3,1
Gastrointestinalne krvavitve	2,6–13,5
Maksimalni odmerki NSAR	7,0
Sočasno jemanje več NSAR	9,0
Sočasno jemanje ASK	1,5–12,7
Sočasno jemanje antikoagulantov	6,4–19,3
Sočasno jemanje glukokortikoidov	1,6–2,2
Sočasno jemanje učinkovin ponovnega privzema serotonina (antidepresivi)	6,3
Okužba z bakterijo HP	1,8–2,4

Do 40 % bolnikov, ki jemljejo NSAR, in do 20 % bolnikov, ki jemljejo ASK, ima dispeptične simptome. Od 5–15 % bolnikov zaradi dispeptičnih simptomov preneha jemati NSAR. Erozijske, razjede dvanajstnika in razjede želodca nastanejo pri 30 % bolnikov, vendar večina razjed in erozij ne povzročata simptomov.<sup>21</sup> Pri 40–60 % bolnikov so ugotovili erozijske ali razjede v tankem črevesu že po dveh tednih jemanja NSAR in ASK.<sup>22,23</sup> COX-2 inhibitorji celekoksib v dnevni odmerku 2-krat 200 mg ima v primerjavi z diklofenakom 2-krat 75 mg v kombinaciji z omeprazolom 20 mg dnevno manj neželenih učinkov na sluznico prebavne cevi.<sup>24</sup>

Antiagregacijske učinkovine so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil. Tveganje za krvavitve iz prebavil je pri bolnikih, ki prejemajo ASK, 2-krat večje kot pri bolnikih brez terapije z ASK in tudi večje kot pri bolnikih na terapiji s klopidogrelom.<sup>25,26</sup> Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitve iz prebavil za 2- do 3-krat.<sup>27</sup>

Življenje ogrožujoči zapleti, kot so predrtje stene želodca in dvanajstnika, krvavitve iz razjede in zapora prebavne cevi, nastanejo pri 1–4 % bolnikov. Splošna umrljivost zaradi škodljivih vplivov NSAR na prebavila je 1–2 %.<sup>28,29</sup>

NSAR povečajo tveganje za zvišan krvni tlak, srčno popuščanje, tromboze, srčni infarkt in možgansko kap. Okoli 20 % hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja pripisujejo jemanju NSAR.<sup>30</sup> Neželeni učinki na srčno-žilnem sistemu so pri različnih NSAR različno pogosti. Metaanaliza je pokazala, da naproksen v primerjavi s placebom ne poveča neželenih učinkov oziroma ne poveča tveganja za srčno-žilne zaplete.<sup>31,32</sup>

Metaanaliza, ki je vključevala 138 randomiziranih študij, je pokazala, da koksibi, kot tudi visoki odmerki ibuprofena ali diklofenaka, zmerno povečajo tveganje za srčno-žilne zaplete v primerjavi z naproksenom v običajnih odmerkih.<sup>33</sup>

Neselektivni NSAR zaradi kompetitivne vezave na COX-1 preprečijo ASK nepovratno vezavo na COX-1, kar se klinično kaže v slabšem antiagregacijskem učinku ASK. Slednje pa ne velja za koksibe ali paraceta-

mol.<sup>34,35</sup> Pri kombiniranem zdravljenju priporočajo, da se ASK vzame vsaj 2 uri pred klasičnim NSAR.<sup>36</sup>

## Nevarnostni dejavniki za neželene učinke NSAR in ASK na prebavilih in srčno-žilnem sistemu

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek resnih neželenih učinkov (tj. zapletov ulkusne bolezni v zgornjih prebavilih) pri zdravljenju z NSAR in ASK so opisani v Tabeli 1.<sup>6,36-38</sup>

Bolnike glede na enega ali več nevarnostnih dejavnikov razdelimo v tri skupine.

Bolniki, ki nimajo nevarnostnih dejavnikov za neželene učinke na prebavilih, sodijo v **skupino z nizkim tveganjem**. Tisti, ki imajo enega do dva nevarnostna dejavnika, sodijo v **skupino s srednjim tveganjem**. Bolniki s tremi ali več nevarnostnimi dejavniki ali tisti, ki so že imeli zaplete ulkusne bolezni, sodijo v **skupino z visokim tveganjem**.<sup>39</sup>

Za splošno oceno srčno-žilnega tveganja se najpogosteje uporablja izračun SCORE, ki je dostopen na spletnem naslovu [www.HeartScore.org](http://www.HeartScore.org). Izračun SCORE ocenjuje 10-letno tveganje za smrtni aterotrombotični dogodek. Več kot 10-odstotno tveganje je opredeljeno kot **zelo visoko**,  $\geq 5$ -do 10-odstotno tveganje kot **visoko**,  $\geq 1$ -do 5-odstotno tveganje kot **zmerno** in  $< 1$ -odstotno tveganje kot **nizko**.

Ne glede na izračun SCORE sodijo v skupino z zelo visokim tveganjem tudi bolniki, ki so že utrpeli srčno-žilni ali možgansko-žilni dogodek, bolniki z opravljeno perkutano (PCI) ali kirurško (CABG) revaskularizacijo miokarda, z znano koronarno, karotidno ali periferno arterijsko boleznijo, s hudo ledvično okvaro ( $\text{oGF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) in s sladkorno boleznijo z znaki okvare tarčnih organov.<sup>40</sup>

## Zaviralci protonske črpalke (ZPČ)

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol in pantoprazol nepovratno zavrejo  $\text{H}^+/\text{K}^+$

ATP-azo parietalnih celic želodčne sluznice in s tem pomembno zvišajo pH želodčnega soka. V primerjavi z zaviralci receptorjev  $\text{H}_2$  delujejo ZPČ počasneje, a imajo daljši čas delovanja in učinkoviteje zvišajo pH v želodcu. Pri dolgotrajnejši uporabi ne pride do tahifilaksije kot pri zaviralcih  $\text{H}_2$  receptorjev.<sup>41-45</sup> Indikacije za uporabo ZPČ so zdravljenje gastroezofagelne refluksne bolezni, razjede želodca in dvanajstnika, krvavitev iz razjed želodca in dvanajstnika, izkoreninjenje okužbe z bakterijo HP, preprečevanje neželenih učinkov NSAR in antiagregacijskih učinkovin ter preprečevanje krvavitev iz stresnih razjed v enotah za intenzivno zdravljenje.

ZPČ so učinkovita in praviloma varna zdravila. Zadnje raziskave kažejo na verjetno povezavo dolgotrajnega jemanja ZPČ s povečanim številom pljučnic, okužb prebavil, osteoporoze in hipomagneziemije.<sup>46</sup> Medsebojno učinkovanje ZPČ z drugimi zdravili je lahko posledica motenj na ravni absorpcije v želodcu ali na ravni presnove v jetrih in črevesni steni. Glede na to, da med ZPČ v učinkovitosti ni pomembnih razlik, predstavljajo različne poti presnove in zato razlike v profilih medsebojnega učinkovanja možno merilo pri izbiri posameznega ZPČ.<sup>47</sup>

Pri ZPČ je najpomembnejše medsebojno učinkovanje s klopidogrelom na ravni CYP 2C19.<sup>48</sup> Več retrospektivnih raziskav je ugotovilo povečano tveganje za ponovni srčno-žilni dogodek ob sočasnem jemanju ZPČ in klopidogrela.<sup>49,50</sup> Novejše prospektivne raziskave kliničnega pomena tovrstne interakcije niso potrdile.<sup>51,52</sup>

## Okužba z bakterijo Helicobacter pylori

Polovica vseh razjed v zgornjih prebavilih je posledica okužbe z bakterijo HP. Sočasna okužba s HP poveča tveganje za z NSAR in ASK povzročeno želodčno ali dvanajstnikovo razjedo in za zaplete ulkusne bolezni.<sup>53</sup>

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo priporoča testiranje na okužbo s HP, zdravljenje za izkoreninjenje HP (eradikacijsko zdravljenje) in potrditev izkoreninjenja HP pred uvedbo dolgotrajne-

ga zdravljenja z NSAR in/ali z ASK. Enaka priporočila veljajo za vse bolnike, ki so zdravljeni z NSAR, antiagregacijskimi ali antiagregacijskimi učinkovinami po ugotovljeni želodčni ali dvanajstnikovi razjedi ali pri zapletih ulkusne bolezni.<sup>54,55</sup>

Podaljšano, tj. 4- do 8-tedensko zdravljenje z ZPČ po zdravljenju za izkoreninjenje HP, ni potrebno pri bolnikih z razjedo dvanajstnika. Pri bolnikih z razjedo želodca je smiselno podaljšano 8-tedensko zdravljenje in ponovna endoskopska preiskava. Pri vseh bolnikih s krvavečo razjedo se po izkoreninjenju zdravljenje z ZPČ podaljša za 8 tednov.<sup>55</sup>

### Priporočila za zdravljenje dispepsije, sluzničnih erozij, želodčne in dvanajstnikove razjede brez krvavitve zaradi NSAR in/ali antiagregacijskih učinkovin

Koksibi imajo v primerjavi s placebom večje tveganje, v primerjavi s klasičnimi NSAR pa manjše tveganje za nastanek razjede. Metaanaliza je pokazala, da je pri koksibih tveganje za zaplete ulkusne bolezni za 61 % manjše kot pri klasičnih NSAR.<sup>56,57</sup>

Sočasna okužba s HP poveča tveganje za z NSAR in ASK povezane zaplete ulkusne bolezni. Metaanaliza 16 raziskav je pokazala, da okužba s HP za 1,79-krat poveča tveganje za krvavitev iz razjede. Pri bolnikih, ki prejemajo NSAR, je tveganje 6,13-krat večje. Izkoreninjenje okužbe pred začetkom zdravljenja z NSAR zmanjšuje možnost zapletov. Pri asimptomatskih bolnikih, ki dolgočasno

jemljejo NSAR, zaščitni učinek izkoreninjenja HP ni dokazan.<sup>53,59</sup> Tveganje za ulkusno krvavitev je večje pri ASK kot pri klopido-grelu, vendar so razlike majhne in pomembne le pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli zaplet ulkusne bolezni. Ob ugotovljeni želodčni ali dvanajstnikovi razjedi ASK ne ukinjamo in ne zamenjamo s klopido-grelom, temveč dodamo ZPČ v standardnem odmerku in testiramo ter zdravimo sočasno okužbo s HP.<sup>60</sup> Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje 2- do 3-krat poveča tveganje za ulkusno krvavitev in 2,5-krat poveča umrljivost. Splošna umrljivost zaradi krvavitve kot zapleta dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja je med 0 in 0,3 %.<sup>6</sup> Bolniki, ki jemljejo koksibe skupaj z ASK, imajo 4-krat večje tveganje za ulkusne zaplete kot bolniki, ki jemljejo le ASK, vendar je tveganje kombiniranega zdravljenja s koksibi in ASK za ulkusne zaplete za 23 % manjše kot pri uporabi klasičnih NSAR skupaj z ASK.<sup>6,57</sup> Zdravljenje z ZPČ 20 mg dnevno pomembno izboljša simptome in kakovost življenja bolnikov z dispepsijo, ki jemljejo NSAR, koksibe ali ASK.<sup>58</sup> Zdravljenje z ZPČ (omeprazol 20 mg; lansoprazol 30 mg; esomeprazol 20 mg in pantoprazol 40 mg) je učinkovitejše od zdravljenja z zaviralci receptorjev H<sub>2</sub> in traja štiri tedne. Osem tedensko zdravljenje ali zdravljenje z višjimi odmerki bistveno ne izboljša učinkovitosti zdravljenja.<sup>44,45</sup>

### Krvavitev iz razjede želodca ali dvanajstnika zaradi NSAR in/ali antiagregacijskih učinkovin

Dvojna endoskopska hemostaza s sklerozacijo in klipi pri krvavitvah iz zgornjih

**Tabela 2:** Preprečevanje neželenih učinkov NSAR in ASK na prebavila glede na stopnjo tveganja za srčno žilne zaplete.

	Nizko tveganje za srčno-žilne bolezni	Visoko tveganje za srčno-žilne bolezni (sočasna uporaba ASK)
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	klasični NSAR; izkoreninjenje HP	Naproksen < 1,2 g + ZPČ; izkoreninjenje HP
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	klasični NSAR + ZPČ ali koksib; izkoreninjenje HP	Naproksen < 1,2 g + ZPČ; izkoreninjenje HP
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	koksib + ZPČ; izkoreninjenje HP; stalen nadzor	Ne NSAR; ZPČ + izkoreninjenje HP; stalen nadzor

prebavil pomembno zmanjša pojavnost ponovne krvavitve, potrebo po kirurškem zdravljenju in umrljivost.<sup>62</sup>

Po uspešni endoskopski hemostazi zdravljenje nadaljujemo z visokimi odmerki ZPČ. Po začetnem intravenskem odmerku 80 mg (bolus) nadaljujemo z 72-urno kontinuirano infuzijo 8 mg/h. Po tem sledi 4-tedensko zdravljenje z oralnimi ZPČ v standardnem odmerku enkrat dnevno pred zajtrkom. Trajanje zdravljenja in odmerki ZPČ sta odvisna od osnovne bolezni. Načeloma aktivne razjede v dvanajstniku zdravimo 4 tedne in razjede v želodcu 8 tednov. Pri ponovni krvavitvi oralni odmerek podvojimo.<sup>63</sup>

Parenteralno zdravljenje z ZPČ (bolus 80 mg, nato infuzija 8mg/uro) lahko začnemo že pred endoskopskim posegom.<sup>64,65</sup>

Pri bolnikih po krvavitvi, kadar je nadaljnje zdravljenje z NSAR nujno, uvedemo koksibe skupaj z ZPČ v najnižjem odmerku (20 mg na dan).<sup>66</sup>

Pri bolnikih s krvavitvijo, ki je posledica zdravljenja z ASK zaradi sekundarne profilakse, zdravljenja z ASK običajno ne prekinemo.<sup>61,67-69</sup> Metaanaliza je pokazala, da se po ukinitvi ASK pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi pojavijo tromboze v povprečju 10,7 dni po opustitvi jemanja ASK.<sup>68</sup> Pri idiopatskih ulkusnih krvavitvah, ki niso nastale zaradi okužbe s HP ali zaradi NSAR, se priporoča dolgotrajno zdravljenje z ZPČ.<sup>70</sup> Hitri ureazni test na HP je ob krvavitvi pogosto lažno negativen, zato je potrebno ponovno testiranje za okužbo s HP čez 4–8 tednov po krvavitvi.<sup>65</sup>

Pri ponovni ulkusni krvavitvi po drugem endoskopskem posegu je običajno potrebna transkateterska embolizacija ali kirurški poseg.<sup>64,70</sup>

## Preprečevanje neželenih učinkov NSAR in/ali ASK na zgornja prebavila

Preventivno predpisovanje ZPČ je smiselno pri bolnikih s srednjim in z višjim tveganjem za resne neželene učinke oz. zaplete ulkusne bolezni. Preventivno predpisujemo ZPČ v standardnem odmerku (20 mg/dan

omeprazola, esomeprazola in pantoprazola ali 15 mg/dan lansoprazola). Višji preventivni odmerki in dvakratdnevno odmerjanje ZPČ ne zmanjšajo tveganja za nastanek resnih neželenih učinkov.<sup>39,71,72</sup>

## Skupina bolnikov z nizkim tveganjem za resne neželene učinke

Bolniki z nizkim tveganjem za resne neželene učinke nimajo nevarnostnih dejavnikov za ulkusno bolezen in zaplete ulkusne bolezni, če sočasno ne prejemajo ASK. Pri njih se priporoča uporaba klasičnega NSAR v najnižjih še učinkovitih odmerkih. Tem bolnikom preventivno ne predpisujemo ZPČ, vendar se priporoča testiranje in eradikacijsko zdravljenje okužbe s HP.

## Skupina bolnikov s srednjim tveganjem za resne neželene učinke

V to skupino sodijo bolniki z enim ali dvema dejavnikoma tveganja za resne neželene učinke oz. zaplete ulkusne bolezni, ki so opisani v Tabeli 1. Tveganje za nastanek zapletov ulkusne bolezni je 0,1–2 %. Pri njih se priporoča uporaba NSAR v najnižjih še učinkovitih odmerkih skupaj z ZPČ v standardnem odmerku ali koksib brez ZPČ. Sočasno jemanje antiagregacijskih učinkovin poveča neželene učinke na prebavila tako NSAR kot koksibov.<sup>73,74</sup>

Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem z NSAR in ASK klasičnih NSAR ne zamenjujemo s koksibom. Med klasičnimi NSAR izberemo naproksen, obenem izvedemo testiranje in izkoreninjenje okužbe s HP.<sup>57</sup>

Pri asimptomatskih bolnikih s kombiniranim zdravljenjem z NSAR in ASK zamenjava ASK za klopidogrel ni potrebna.

## Skupina bolnikov z visokim tveganjem

V to skupino sodijo bolniki, ki so v preteklosti že imeli zaplet ulkusne bolezni, ali

imajo tri ali več nevarnostnih dejavnikov, opisanih v Tabeli 1. Pri njih je tveganje za zaplete ulkusne bolezni 2–4 %. Pri vseh tovrstnih bolnikih moramo izvesti testiranje in izkoreninjenje okužbo s HP.<sup>56</sup>

Pri bolnikih z nizkim tveganjem za srčno-žilne zaplete, ki potrebujejo zdravljenje z NSAR, predpišemo celekoksib ali etero-koksib skupaj z ZPČ v standardnem odmerku.<sup>75,66</sup>

Pri bolnikih z visokim tveganjem za srčno-žilne zaplete, ki že prejema ASK, ne smemo predpisati NSAR. Ti bolniki morajo ob ASK prejemanju ZPČ v standardnih odmerkih.

Pri tej skupini bolnikov je poleg previdenosti pri predpisovanju NSAR in antiagregacijskih učinkovin potreben stalen nadzor, saj kljub zaščiti lahko pride do zapletov ulkusne bolezni (Tabela 2).

## Preprečevanje neželenih učinkov dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja na zgornja prebavila

Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje v primerjavi z ASK poveča tveganje za krvavitev iz prebavil za 2-do 3-krat.<sup>26</sup> Bolniki, ki ob ASK ali ob dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju prejema ZPČ, imajo manj neželenih učinkov na zgornjih prebavilih kot bolniki, ki se zdravijo s klopidogrelom.<sup>56</sup> ZPČ pomembno znižajo tveganje za krvavitev iz prebavil zaradi klopidogrela predvsem pri bolnikih z več kot tremi nevarnostnimi

dejavniki. Pri teh sočasno zdravljenje z ZPČ zniža tveganje za krvavitev za 50 %.<sup>76</sup>

Vse bolnike na dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju testiramo in po potrebi zdravimo zaradi okužbe s HP. Pri bolnikih z nizkim tveganjem po izkoreninjenju HP ne predpišemo ZPČ. Vsem bolnikom na dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju, ki imajo srednje ali visoko tveganje za resne neželene učinke, moramo prepisati ZPČ v standardnem odmerku.

Sočasna uporaba ZPČ lahko kompetitivno zavre aktiviranje klopidogrela na citokromu P450 CYP2C19 in zmanjša antiagregacijski učinek klopidogrela. To še posebej velja pri polimorfizmu CYP2C19, ki je izražen pri 51–55 % Azijcev, 33–40 % Afroameričanov in 24–30 % belcev.<sup>77</sup> Metaanaliza je pokazala, da genetske variacije CYP2C19 niso povezane z večjim tveganjem za srčno-žilne zaplete in tromboze v koronarnih opornicah, kar kaže na možnost aktiviranja klopidogrela preko drugih metabolnih poti, ki se aktivirajo ob manjši aktivnosti CYP2C19.<sup>77</sup> Rezultati dveh prospektivnih kliničnih raziskav in ene observacijske kohortne raziskave so pokazali, da interakcije med ZPČ in klopidogrelom ali prasugrelom ne povečajo tveganja za srčno-žilne zaplete, to je za srčno-žilne smrti, miokardni infarkt, možgansko kap in trombozo v koronarnih opornicah.<sup>43,44,78</sup>

Doslej ni bilo prospektivne raziskave, ki bi primerjala posamezne ZPČ pri bolnikih, ki prejema klopidogrel. Retrospektivna raziskava, v katero je bilo vključenih 20.596 bolnikov, ki jemljejo klopidogrel, je pokazala, da med omeprazolom, esomeprazolom, lansoprazolom, pantoprazolom in rabep-

**Tabela 3:** Preprečevanje neželenih učinkov dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja in antikoagulantov na prebavila.

	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje	Dvotirno antiagregacijsko zdravljenje + antikoagulant <sup>*</sup>
Nizko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	izkoreninjenje HP	ZPČ; izkoreninjenje HP
Srednje tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ; izkoreninjenje HP	ZPČ; izkoreninjenje HP
Visoko tveganje za zaplete ulkusne bolezni	ZPČ; izkoreninjenje HP; stalen nadzor	ZPČ; izkoreninjenje HP; stalen nadzor, pretehtati korist nevarnost

<sup>\*</sup>Varfarin INR 2–2,5



zolom ni razlik v številu srčno-žilnih zapletov.<sup>54,79</sup>

## Preprečevanje neželenih učinkov antiagregacijskega in/ali antikoagulacijskega zdravljenja na zgornja prebavila

Vsi bolniki z AKS potrebujejo v času do revaskularizacije koronarnih arterij sočasno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje (ASK in eden od zaviralcev receptorja P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) in parenteralno antikoagulacijsko zdravljenje. Pri miokardnem infarktu z dvigom veznice ST (STEMI), ko je treba revaskularizacijski poseg opraviti nemudoma, priporočajo intravensko dajanje bivalirudina ali nefrakcioniranega heparina.<sup>80</sup> Pri miokardnem infarktu brez dviga veznice ST (NSTEMI), kjer se revaskularizacijski poseg lahko nekoliko odloži, lahko uporabimo tudi enoksaparin ali fondaparin subkutano.<sup>18</sup>

Kombinirano antiagregacijsko in antikoagulacijsko zdravljenje povzroča več krvavitev iz prebavil. Raziskave so pokazale, da heparin in nizkomolekularni heparin za 50 % povečata tveganje za krvavitev iz prebavil pri bolnikih, ki jemljejo ASK.<sup>81</sup>

Nevarnost krvavitev je večja pri bolnikih z AKS, ki imajo trajno antikoagulacijsko zdravljenje, npr. bolniki z atrijsko fibrilacijo ali umetno srčno zaklopko. Sočasno zdravljenje z ASK, klopidogrelom in antikoagulacijskimi zdravili v primerjavi z dvotirnim antiagregacijskim zdravljenjem za 3,2- do 6,6-krat poveča tveganje za krvavitve iz prebavil. Zato ga predpisujemo le bolnikom, ki jim tovrstno zdravljenje dokazano koristi.<sup>82</sup> Trojno protitrombotično zdravljenje lahko v enem letu povzroči 7 % velikih krvavitev iz prebavil.<sup>83</sup>

Analiza 27 študij, v katerih so bolniki prejeli ASK, klopidogrel in varfarin, je ugotovila 3,3 % krvavitev iz prebavil v času hospitalizacije, 5,1 % v prvem mesecu, 8 % v šestih mesecih, 9 % v dvanajstih mesecih in 6,2 % po enem letu. Število krvavitev ni bilo bistveno večje kot pri dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju.<sup>84</sup> Zaradi večjega tveganja za krvavitev iz prebavil se pri sočasnem

dvotirnem antiagregacijskem in antikoagulacijskem zdravljenju priporoča sočasno zdravljenje z ZPČ v standardnem odmerku. Pri sočasnem zdravljenju z ASK, klopidogrelom in varfarinom se priporoča uravnati INR med 2 in 2,5.<sup>85,86</sup>

Najkrajši dopustni čas za jemanje dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja (ASK in enega od zaviralcev receptorja P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) po akutnem koronarnem sindromu je 1 mesec, če so bolniki prejeli golo kovinsko žilno opornico, oziroma 6 mesecev, če so prejeli žilno opornico, ki sprošča citostatik.<sup>19,80</sup>

Ta priporočila je postavila pod vprašaj nedavno predstavljena raziskava WOEST, ki je pokazala, da po katetrskem posegu na koronarnih arterijah zadostujeta klopidogrel in varfarin brez ASK.<sup>87</sup> Bolniki, ki so prejeli klopidogrel in varfarin, so imeli manj krvavitev in manjšo umrljivost kot tisti, ki so dodatno prejeli še ASK, ob tem pa ni bilo značilnih razlik pri nastanku ponovnega srčnega infarkta ali tromboze v žilni opornici.<sup>87</sup>

Danes se priporoča, da bolniki s trajno indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje 1–6 mesecev po AKS opustijo ASK in preidejo na zdravljenje z zaviralcem receptorja P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> in oralnim antikoagulacijskim zdravljenjem, ki ga jemljejo do izteka enega leta po AKS.

Kadar pri bolnikih s trajno indikacijo za antikoagulacijsko zdravljenje v zgodnji fazi po AKS nastopi potreba po invazivnem oz. operativnem posegu, je potrebno konziliarno pretehtati indikacijo za poseg, tveganje za krvavitev ob posegu in nevarnost za tromboembolični zaplet.<sup>88</sup>

Pri bolnikih z velikim ali zelo velikim tveganjem za tromboembolični zaplet in sočasno velikim tveganjem za krvavitev ob invazivnem posegu moramo pravočasno prekiniti oralno antikoagulacijsko zdravljenje in ga v primeru varfarina, ki ima dolg razpolovni čas, začasno nadomestiti z nizkomolekularnim ali nefrakcioniranim heparinom, ki imata krajši razpolovni čas, tako da je ob operaciji obdobje brez antikoagulacijske zaščite čim krajše.<sup>89</sup>

Za premoščanje v primeru jemanja oralnih antiagregacijskih zdravil ni z dokazi podprtih priporočil, se pa v ta namen včasih

uporablja intravenski zaviralec trombocitnih receptorjev IIb/IIIa eptifibatid.

ASK, klopidogrel in prasugrel se na svoje tarče vežejo nepovratno in zato delujejo še na približno polovico populacije trombocitov 5 dni po prekinitvi jemanja, medtem ko tikagrelor ne deluje nepovratno in njegov učinek popusti za več kot polovico že en dan po zadnjem zaužitju.<sup>90</sup>

Pred pričetkom dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja in sočasnega antiagregacijskega zdravljenja z antikoagulantami moramo pretehtati koristnost za srčno-žilni sistem in tveganje za krvavitev iz prebavil. Še posebej moramo biti pozorni pri bolnikih s tremi ali več nevarnostnimi dejavniki za neželene učinke in pri bolnikih z zapleti ulkusne bolezni. Takim bolnikom zaradi dolgotrajnega dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne bi smeli vstavljati z zdravili prevlečenih koronarnih opornic.

Vse bolnike moramo čimprej testirati za HP in okužbo izkoreniniti. Pri takih bolnikih se moramo izogibati NSAR in glukokortikoidom.

Z ZPČ pomembno zmanjšamo tveganje za krvavitev iz zgornjih prebavil, še posebej pri bolnikih z večjim tveganjem (Tabela 3). Pri krvavitvah običajno dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne prekinjamo.

Če smo ga že prekinili, ga moramo ponovno uvesti v treh oz. izjemoma najkasneje v sedmih dneh. Zavedati se moramo, da se nevarnost tromboze ob vsaki akutni krvavitvi poveča, saj krvavitev sproži koagulacijsko kaskado in aktiviranje trombocitov.

Pred vsako opustitvijo antiagregacijskega zdravljenja se moramo posvetovati s kardiologom. Če ob dvotirnem antiagregacijskem zdravljenju uporabljamo varfarin, naj bo INR 2–2,5.

Ob krvavitvi lahko zdravljenje z varfarinom pri večini bolnikov začasno prekinemo in če je potrebno uvedemo heparin ali nizkomolekularni heparin, ko se krvavitev popolnoma zaustavi.<sup>91</sup> Običajno dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja ne prekinjamo. Vsekakor moramo vedno pretehtati dobrobiti in nevarnosti, zato moramo take bolnike predstaviti na multidisciplinarnem konziliju gastroenterologov in kardiologov.

Pri bolnikih, ki prejemajo samo antikoagulacijsko zdravljenje (brez sočasno predpisanih NSAR, ASK in brez predhodnih zapletov ulkusne bolezni), preventivno ne predpisujemo ZPČ. Če sočasno prejemajo NSAR ali ASK, se priporoča preventivno predpisovanje ZPČ v standardnih odmerkih.

## Literatura

1. Fürst J, Samaluk V. Predpisovanje protivnetnih in protibolečinskih zdravil v Sloveniji. ZZZS, 2008.
2. Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine* 2011; 9: 38–44.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ, for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 Suppl 2: 7S–42S.
4. Gupta AR, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 11–21.
5. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R et al. Patient preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 931–9.
6. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086
7. Drazen JM. COX-2 inhibitors—A lesson in unexpected problems. *NEJM* 2005; 352: 11–12.
8. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defence and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology* 2008; 135: 41–60.
9. Lanas A, Scheiman J. Low dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 163–73.
10. Watabe T, Higuchi K, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut* 2008; 57: 181–7.
11. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 790–805.
12. Paikin JS, Eikelboom JW. Aspirin. *Circulation* 2012; 125: 439–42.
13. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Shmuel G et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary

- Syndromes, TRITON-TIMI 38; *NEJM* 2007; 357: 2001–15.
14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 2009; 361: 1045–57.
  15. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 259: 306–13.
  16. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
  17. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LH, Fonarow GC et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130–9.
  18. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
  19. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–420.
  20. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A meta analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787–96.
  21. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Sing G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1999; 340: 1888–99.
  22. Maiden L, Thjodleifsson B, Teodors A, Gonzales J, Bjarson I. A quantitative analysis of NSAR-induced small-bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172–8.
  23. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K et al. Combination of low-dose aspirin and thienopyridine exacerbates small bowel injury. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 281–6.
  24. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 173–9.
  25. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235–42.
  26. Mc Quaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624–38.
  27. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–8.
  28. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RL. Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–54.
  29. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J, Bjorkman D, Laine L et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications-guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1273–85.
  30. Amer M, Bead VR, Bathom J, Blumenthal RS, Edwards DN. *Cardiology in Review* 2010; 18: 204–12.
  31. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633–44.
  32. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–5.
  33. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 98: 746–50.
  34. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197–202.
  35. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191–5.
  36. Laine L, Connors L, Curtis SP, Kaur A, Cannons CP. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 767–74.
  37. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1006–12.
  38. Rodriguez G, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769–72.
  39. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728–38.
  40. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardi-

- ovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
41. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999; 13: 1565–84.
  42. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2000; 40: 52–62.
  43. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E et al. Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296.
  44. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van rensburg CJ et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated ulcer treatment (ASTRONAUT) Study Group*. *NEJM* 1998; 338: 719–26.
  45. Hawkey C, Karrasch J, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM)*. *NEJM* 1998; 338: 727–34.
  46. Tepeš B. Long Term Acid Inhibition: Benefits and Harms. *Dig Dis* 2011; 29: 476–81.
  47. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*. 2006; 29: 769–84.
  48. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148. e1–5.
  49. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180: 713–8.
  50. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301: 937–44.
  51. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–97.
  52. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanasa A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *NEJM* 2010; 363: 1909–17.
  53. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411–8.
  54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
  55. Tepeš B, Štabuc B. Priporočila Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo za zdravljenje okužbe z bakterijo Helicobacter pylori. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 647–56.
  56. Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008; 77: 173–7.
  57. Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 818–28.
  58. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Langstrom G et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028–36.
  59. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta analysis. *Lancet* 2002; 395: 14–22.
  60. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focus update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051–66.
  61. Chan FK, Ching JY, Hung LD, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
  62. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Therap* 2005; 21: 677–86.
  63. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9.
  64. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–13.
  65. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345–60.
  66. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 848–52.
  67. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007; 369: 1621–6.
  68. Sung JY, Lau JWY, Ching LYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
  69. Biondi-Zoccai GC, Lotriente M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279

- patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–74.
70. Antitrombotic Trials (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
  71. Scheiman JM. Prevention of NSAID-Induced Ulcers. *Curr Treat Options. Gastroenterol.* 2008; 11: 125–34.
  72. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A clinical practice recommendation from the first international working party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2908–18.
  73. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gommollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A et al. on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2006; 55: 1731–1738.
  74. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 481–96.
  75. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
  76. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337–45.
  77. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–62.
  78. Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NE, Ten Berg JM, Taubert D. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 343-d4588.
  79. Douglas IJ, Evans SJW, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012; 345: e4388.
  80. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; Aug 24
  81. Collins R, MacMahon S, Flather M et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313: 652–9,
  82. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519–26.
  83. Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol.* 2006; 188: 162–4.
  84. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818–25.
  85. Rubboli A. The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: Facts and questions. *J Geriatr Cardiol* 2011; 8: 207–14.
  86. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: Title and subTitle BreakA Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502–17.
  87. Dewilde WJ et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *WOEST study investigators. Lancet* 2013; 381: 1107–15.
  88. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–8.
  89. Douketis JD. Perioperative management in patients who are receiving oral anticoagulation therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003; 108: 3–13.
  90. Nawarskas JJ, Clark S. Ticagrelor: A Novel Reversible Oral Antiplatelet Agent. *Cardiology in review* 2011; 19: 95–100.
  91. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the 2005 ACC/AHA/SCAI Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2008; 117: 261–95.