

GASZTROENTEROLÓGIAI-KARDIOLÓGIAI KONSZENZUS A HATÉKONY GASZTROPROTEKCIÓ SZÜKSÉGESSÉGÉRŐL ANTITROMBOTIKUS KEZELÉS ALKALMAZÁSAKOR

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Kardiológusok Társaságának közös állásfoglalása

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

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

ÖSSZEFOGLALÁS: Az antitrombotikus (thrombocytá-gátló – TAG és antikoaguláns) szerek alkalmazása nélkülözhetetlen a szív- és érrendszeri (cardiovascularis-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, thrombocytá aggregációgátló, antikoaguláns, tápcsatornai vérzés, gastrointesztinális kockázat, cardiovascularis kockázat, gasztroprotekciónak, protonpumpagátló

Herszényi L et al.: GASTROENTEROLOGIST-CARDIOLOGIST EXPERT CONSENSUS ADDRESSING THE NEED OF EFFECTIVE GASTROPROTECTION DURING ANTITHROMBOTIC THERAPY

SUMMARY: 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 considered and effective gastro-

protection should be used. The basis of gastric mucosal defense (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

Magy Belorv Arch 2024; 77: 133–144.

Levelező szerző: Dr. Herszényi László
Észak-Pesti Centrumkórház, Honvédkórház
E-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.3.1

Bevezetés

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

1. thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) szerek (pl. aszpirin-ASA, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor)
2. antikoaguláns szerek:
 - a) K-vitamin-antagonisták (pl. warfarin, acenokumarol, parenterális kismolekulasúlyú heparin, LMWH);
 - b) új típusú, direkt orális antikoaguláns szerek (DOAC) (pl. apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) (az irodalomban nem K-vitamin antagonistá néven is szerepelnek – NOAC).¹

Az antitrombotikus kezeléseket leggyakrabban a kialakult CV betegségek másodlagos megelőzése (TAG gátlók) és pitvarfibrilláció esetén a stroke megelőzése (másodlagos profilaxis) céljából alkalmazzuk.^{2,3}

Az antitrombotikus kezelés módozatai

Az antitrombotikus kezelésnek alapvetően három lehetséges alkalmazási stratégiája ismert:

1. Egy TAG szer alkalmazandó: ischaemiás szívbetegség (ISZB), perifériás artériás érbetegség, stroke vagy szívizominfarktuson átesett betegek hosszú távú kezelésében;
2. Antikoaguláns monoterápia szükséges pitvarfibrilláció esetén;
3. egynél több antitrombotikus szer kombinációja válhat szükségessé:

- a) kettős TAG-kezelés (dual-antiplatelet therapy – DAPT): akut szívizominfarktus után egy évig, és tervezett percutan coronaria intervenció (PCI) után 6 hónapig,
- b) antikoaguláns és egy TAG-szer (kettős „mechanizmus”, dual-pathway; dual antithrombotic therapy – DAT); pitvarfibrilláló beteg szívizominfarktusa/PCI-je után 1–12 hónapig,
- c) antikoaguláns és két TAG-szer (hároms kombináció): pitvarfibrilláló beteg akut szívizominfarktusa/PCI-je után 1 hónapig.

A TAG kezelés főbb javallatai

TAG kezelés ISZB, coronariabetegségben

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

TAG kezelés alsóvégtagi 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 ischaemiát követően a TAG kezelés stratégiáját az 1. ábra foglalja össze⁴

Kiknek szükséges a kettős TAG (DAPT) kezelés és mennyi ideig?

Általánosságban DAPT kezelés azon betegek esetében szükséges, akiknél friss akut coronaria szindróma (ACS) zajlott le (intervencióval vagy anélkül), vagy akiknél elektív percutan coronaria intervenció

1. táblázat. Thrombocyta aggregáció gátló (TAG) kezelés javallatai coronariabetegségben

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 P2Y12-gátló (prasugrel, ticagrelor vagy clopidogrel) adása, hacsak nem áll fenn valamilyen kontraindikáció vagy rendkívül nagy 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.	IIa	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 P2Y12-receptor-gátlókkal történő rutinszerű előkezelés nem javasolt olyan betegek esetén, akiknél a korai invazív stratégia mellett döntünk, és ismeretlen a coronaria anatómia.	III	A
Sztentimplantáció után 3–6 hónappal az ischaemiás és vérzéses rizikó egyensúlyának figyelembevételével az aszpirinterápia leállítása megfontolandó.	IIa	B
II. Krónikus coronaria szindróma, tervezett PCI után:		
Napi 75–100 mg aszpirin javasolt sztentelést követően.	I	A
Napi 75 mg clopidogrel javasolt aszpirin kiegészítéseként a megfelelő telítés (vagyis 600 mg vagy > 5 nap fenntartó dózis) után coronariasztentelést követően 6 hónapon át az alkalmazott sztent 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 trombocitaaggregáció-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 coronaria szindróma, 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 az aszpirin alternatívjaként aszpirinintolerancia esetén.	I	A
Megfontolandó az aszpirin kiegészítése egy második antitrombotikus szerrel a hosszú távú szekunder prevenció érdekében olyan betegekben, akikben magas az ischaemiás események kockázata, de nincs nagy vérzéses rizikójuk.	IIa	A
IV. Coronaria-betegség primer prevenciója:		
Kis-közepes kockázatú egyéneknél vérlémezgátló kezelés nem javasolt a major vérzéses események kockázatának növekedése miatt.	III	A
Cukorbetegség esetén, ha az nagy vagy igen nagy kardiovaszkuláris kockázattal társul, kis dózisú aszpirinkezelés megfontolható, ha nincs kontraindikáció.	IIb	A
<i>Rövidítések: MI = szívizominfarktus, NOAC: Új(direkt) orális antikoaguláns, NSTE-ACS = Nem ST elevációs akut coronaria szindróma, OAC: orális antikoaguláns, PCI: percutan coronaria intervenció</i>		

(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 ischaemiás kockázatú kardiológiai eltérések (vagy első generációs gyógyszer bevonatú sztenttel élők) esetében indokolható a 12 hónapnál hosszabb DAPT kezelés. Az egy éves DAPT kezelést követően minden esetben kardiológiai egyeztetés szük-

séges. Amennyiben lehetséges, törekedni kell a monoterápiára történő leépítésre.

Kiknek szükséges a kettős mechanizmusú (dual-pathway) antitrombotikus kezelés és mennyi ideig?

Kettős mechanizmusú (dual pathway; dual antithrombotic therapy – DAT) kombináció alatt az antikoagu-

2. táblázat. Thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) kezelés javallatai alsó végtagi perifériás verőérbetegségben

Ajánlás	Osztály	Evidenciaszint
Tünetmentes alsó végtagi verőérbetegek esetében thrombocytaaggregáció-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 (2 x 90 mg/nap) ajánlott.	I	A
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség ^a 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.	II/a	B
Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség ^a esetében kis dózisú alvadásgátló terápia (2 x 2,5 mg rivaroxaban/nap) és ASA kezelés (100 mg/nap) együttes alkalmazása megfontolandó a kardiovaszkuláris és alsó végtagi események kockázatának csökkentésére, kis vérzéses kockázat, valamint szívelégtelenség, cukorbetegség, veseelégtelenség (GFR<60 ml/min) többszörös atherosclerotikus érérintettség (legalább két érterület) valamelyikének fennállása esetén.	II/a	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 sztent beültetést követően megfontolandó legalább 1 hónapig – gyógyszerkibocsátó sztent, vagy fedett sztent esetén – legalább 3 hónapig ASA és clopidogrel kombinációja.	II/a	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.	II/a	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.	II/a	C
Kettős TAG kezelés vagy kis dózisú 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

^a Tünetekkel járó alsó végtagi verőérbetegség: claudicatio, végtagot veszélyeztető ischaemia, megelőző revaszkularizáció vagy amputáció

láns és egy vagy több TAG egyidejű alkalmazását értjük.

Pitvarfibrilláció miatt antikoaguláns kezelésben részesülő beteg kiegészítő TAG kezelést igényelhet pl. amikor pitvarfibrillációban szenvedő betegnél coronaria sztent beültetésre kerül sor, vagy TAG kezelésben részesülő betegnél antikoaguláns kezelésre is szükség van (pl. pitvarfibrilláció felléptekor).

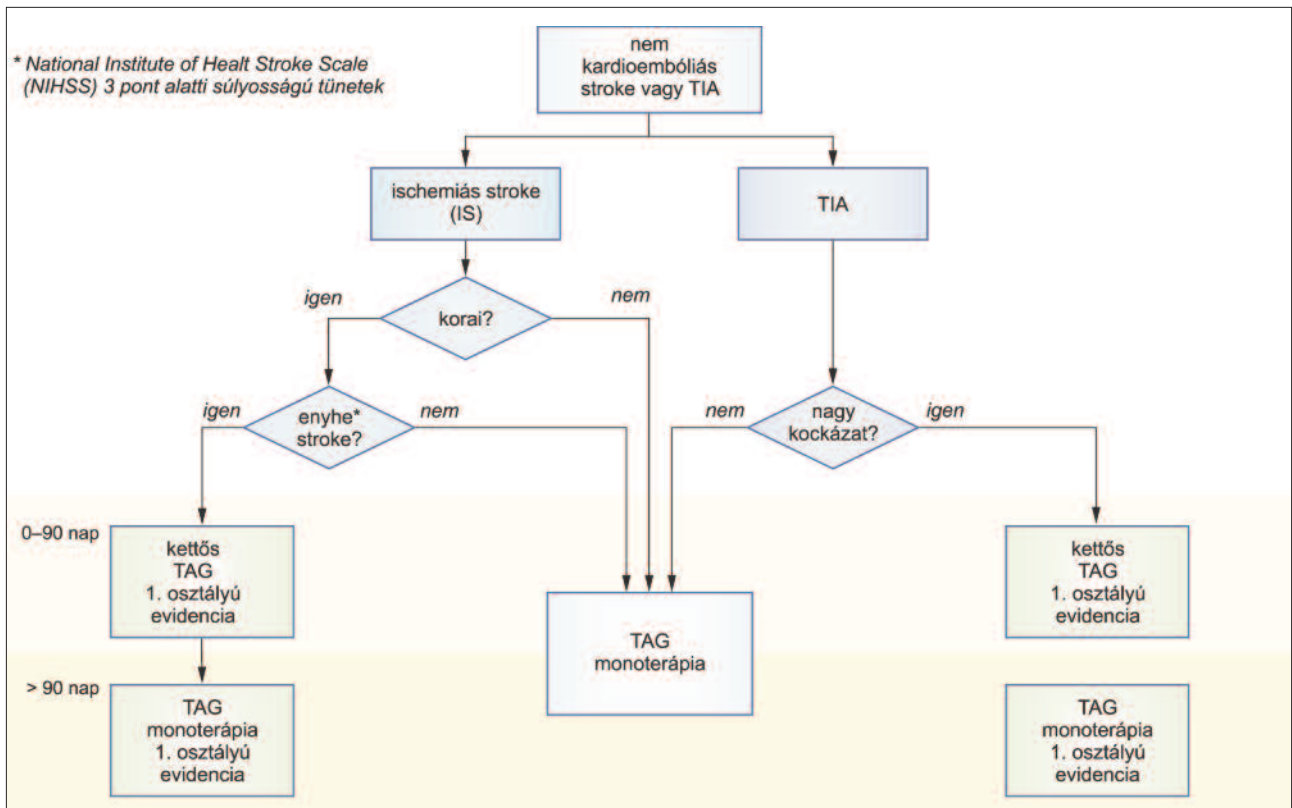
Friss szívizominfarktuson átesett betegben fellépő pitvarfibrilláció esetén *hármaskombinációra* is szükség lehet, amennyiben percutan coronaria intervenció történt (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása). A hármaskombináció időtartama lehetőség szerint ne haladja meg az 1 hónapot.

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

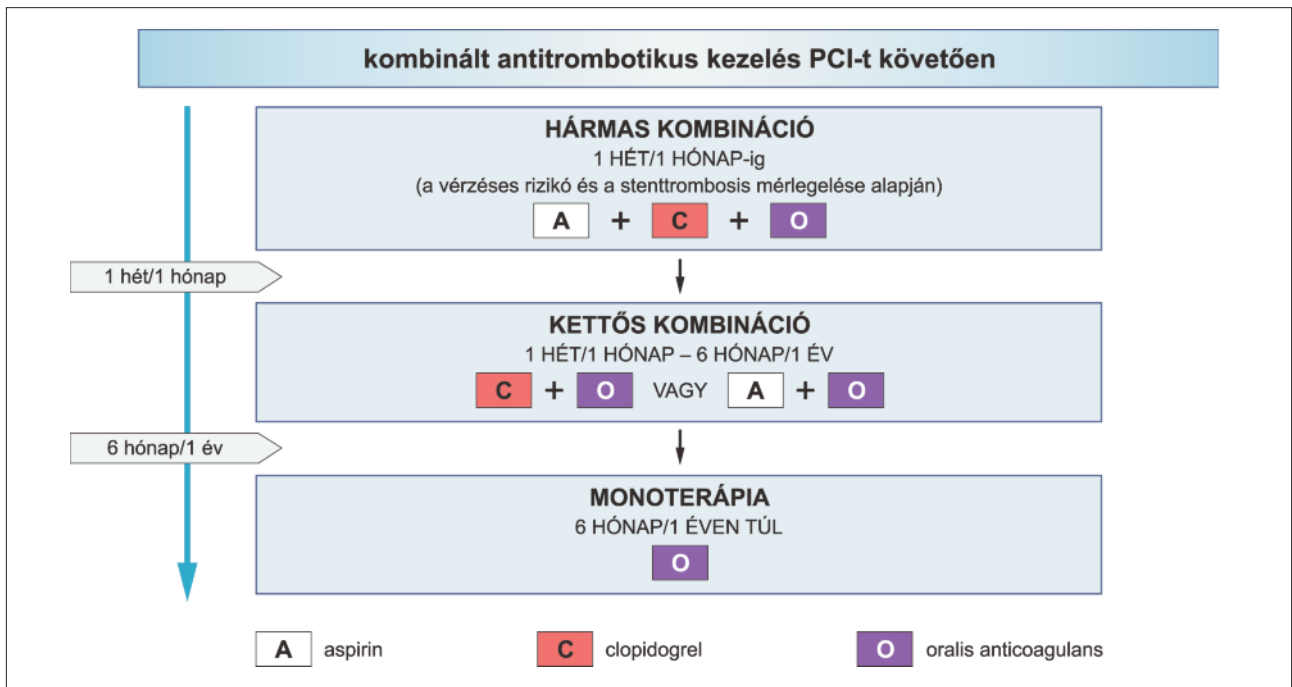
Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology) legújabb ajánlásai értelmében pit-

varfibrilláló betegnél, újonnan bekövetkező coronaria esemény esetén a hármaskombináció (egy antikoaguláns + két különböző TAG együttes adása) időtartamát 1 hét és 1 hónap közötti időtartamban kell meghatározni, a beteg vérzéses és thrombotikus 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 sémát alkalmazni és az időtartamot „kititrálni” (2. ábra).^{5–8}

A kettős mechanizmusú (dual pathway) (antikoaguláns + TAG) (DAT) és kettős TAG (DAPT) 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 kerülni kell a kombinációs kezelést.



1. ábra. Thrombocytáaggregáció-gátló (TAG) kezelés stratégiája agyi ischaemia után



2. ábra. A kombinált antitrombotikus kezelés léptéti stratégiája

3. táblázat. A kettős TAG (DAPT) 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
- anaemia
- korábban lezajlott jelentős GI vérzés vagy vérzéses stroke

Aszpirin (ASA) elsődleges (primer) profilaxis

Az ASPREE vizsgálatban, amelyben 19 114 70 év feletti egyént vontak be, randomizációt követően elsődleges 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 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 csekély.

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 nagy vagy igen nagy CV kockázat esetén aszpirin alkalmazása megfontolható (II/b evidencia szint)
- 70 év alatti, nagy vagy nagyon nagy 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 evidencia szint).

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. Ezért 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 (DAPT) 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 (DAPT) (75 mg clopidogrel + 75–100 mg aszpirin) kezelés mellett a vérzéssel összefüggő mortalitás több mint két és félszeres, a vérzés és stroke kockázata pedig több mint négyszeres 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 vérzéses szövődmények lehetőségével. A DOAC szerek topicus-helyi 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 a mellékhatásprofiljuk, kisebb a bármilyen típusú vérzés, beleértve a GI vérzés kockázatát.^{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 kockázatú betegek esetében az antikoaguláns kezelés mellett a TAG, a kortikoszteroid, az NSAID szerek együttes adásának kerülése; tartós antitrombotikus kezelés előtt, fekélyes kórtörténet esetén a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekció eradikációja és a gyomornyálkahártyavédelem (gasztroprotekciónak alkalmazása (4. táblázat).^{26–30}

Az antitrombotikus kezelés során alkalmazható prediktív pontrendszerek

A gyakorlat számára fontos lenne az antitrombotikus kezelés optimális időtartamának pontos meghatározása, amellyel önmagában csökkenteni lehetne a GI vér-

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

- a GI vérzés kockázati tényezőinek felmérése és figyelembevétele
- nagy vérzéses kockázatú betegek esetében kerülni kell a TAG, antikoaguláns, kortikoszteroid, NSAID szerek kombinációit, együttes adását
- tartós antitrombotikus kezelés előtt fekélyes kórtörténet esetén *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tesztelés és pozitív esetén *H. pylori* eradikációs kezelés
- PPI-alapú gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekciónak) következetes alkalmazása szükséges

zések kockázatát. 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 a kis kockázatú csoportban a GI vérzés rizikója kb. 5%, míg a nagyon nagy kockázatú 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 bekövetkezését.³²

Az ún. PRECISE-DAPT ötpontos score-rendszer az életkor, a fehérvérsejtszám, a hemoglobinszint, a kreatinin clearance és a korábban lezajlott GI vérzés figyelembevételével kis és nagy vérzési kockázati csoportokat különít el. A kis 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 vérzéses események objektív jellemzésére egy egységes vérzésdefiníciós rendszert alkottak (Bleeding Academic Research Consortium). Öt vérzéses kategóriát különítettek el (BARC 1–5 típus), amelyek a legenyhébb felületes bőrbevérzéstől (1-es típus) a halálos kimenetelű vérzéseikig terjednek (5-ös típus). Emellett a nagy vérzéses kockázat jellemzésére (HBR = high bleeding risk) egy új klinikai vérzéses pontrendszert alkottak, a HBR score-t. A pontrendszeren belül major és minor kritériumok találhatóak. HBR-ről akkor beszélünk, ha legalább egy major és/vagy két minor kritérium teljesül.

Antitrombotikus kezelés elkezdése esetén az említett prediktív score-rendszerek segítségével megkülön-

böztethető a kis GI kockázati csoport, amelyben minimális GI kockázat mellett csökkenthető a CV események aránya, míg a nagy GI kockázati csoportban a CV prevenció pozitív hozadéka messze alulmarad a jelentős GI vérzéses eseményekkel szemben.^{34–36}

A gasztroprotekciónak elégtelen alkalmazása

A nemzetközi ajánlások egyértelműen állást foglalnak abban, hogy GI kockázat fennállása esetén hatékony gasztroprotekciónak kell alkalmazni, ez különösen érvényes kettős TAG (DAPT) 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 gasztroprotekciónak.^{37, 38}

A hazai gyógyszerforgalmi adatok is arra utalnak, hogy elégtelen a gasztroprotekciónak alkalmazása, igen jelentős az antitrombotikus szerek és a protonpompagátló (PPI) gyógyszerforgalmi adatai közötti különbség: míg a CV prevenciónak céljából alkalmazott antitromboticus 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). Látható, hogy az antitromboticus szerek 2022-es évi forgalmi aránya (16 millió doboz/év) jelentősen meghaladja a PPI forgalmat (12,6 millió doboz/év), amely közvetett módon elégtelen gasztroprotekciónak utal.

A gasztroprotekciónak lehetőségei

A gyomornyálkahártya-védelem (gasztroprotekciónak) alapja a savszekréciónak hatékony gátlása. A hatékony savszekréciónak gátlás, különösen a PPI kezelés bevezetése forradalmasította a felső tápcsatornai kórképek, a savfüggő kórképek kezelését és a gasztroprotekciónak.³⁹

Számos metaanalízis igazolta, hogy a nem szteroid gyulladásgátló (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 gasztroprotekciónak a PPI-szerek biztosítják.^{42–44}

A PPI gasztroprotekciónak időtartama

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

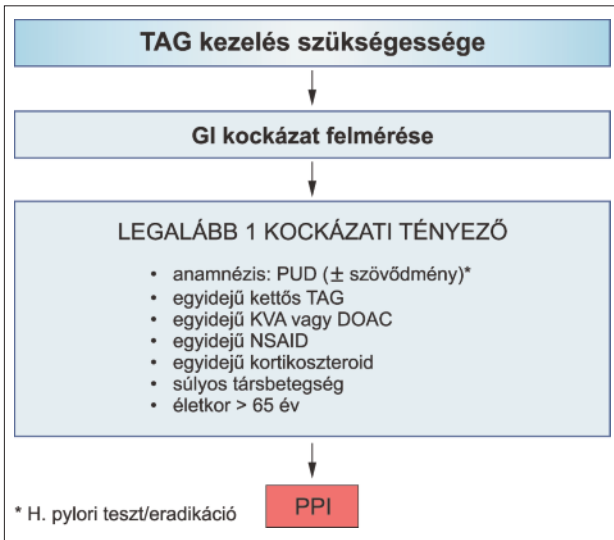
Minden PPI egyformán hatékony a gasztroprotekciónak során?

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 gasztroprotekción biztosít. A gasztroprotekción során standard dózisu, napi egyszeri PPI alkalmazása javasolt. Az irodalomban nincs arra vonatkozó evidencia, miszerint a nagyobb adag PPI kezelés tovább csökkentené a GI károsodás kockázatát.

PPI gasztroprotekción 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 monoterápiá során legalább egy GI kockázati tényező fennállása esetén egyaránt hatékony, standard dózisu PPI-alapú gasztroprotekción kell alkalmazni (3-4. ábrák).²⁹

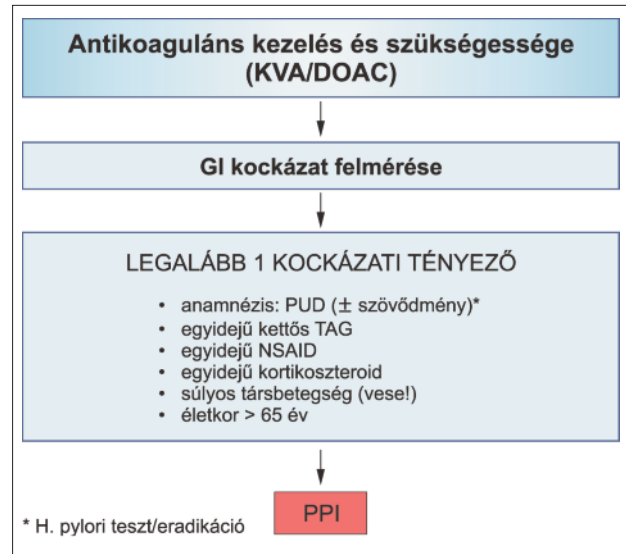


3. ábra. Gasztroprotekción algoritmusá TAG monoterápiá során

Kettős TAG (DAPT), antikoaguláns és egy TAG-szer (kettős „mechanizmus”, dual-pathway; dual anti-thrombotic therapy – DAT), vagy antikoaguláns és két TAG-szer (hármás kombináción) esetén, akár egyéb GI kockázati tényező hiányában is, standard dózisu PPI-alapú gasztroprotekciónra van szükség (5. ábra).

A PPI–clopidogrel gyógyszerinterakción kérdése

A mindennapos gyakorlatban, különösen idős, multimorbid, több gyógyszert szedő beteg esetében számolni kell a gyógyszerinterakción lehetőségével. A legtöbb gyógyszerinterakción a legrégebbi PPI, az omeprazol esetében írták le, míg e téren a pantoprazol rendelkezik a legkedvezőbb tulajdonságokkal.⁴⁵⁻⁴⁶ Elsősorban far-

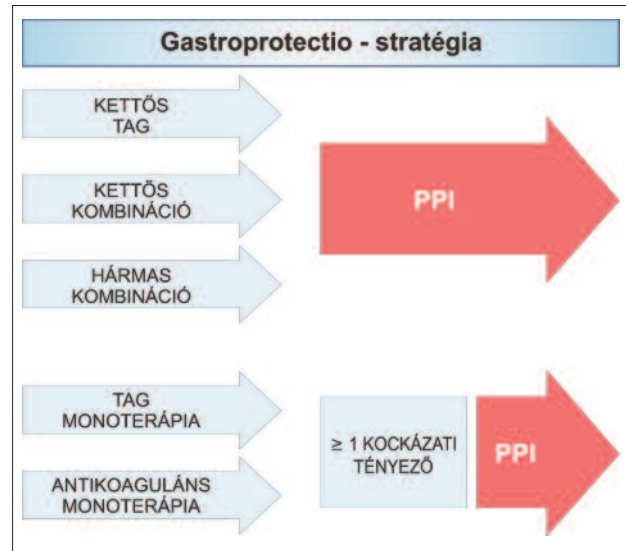


4. ábra. Gasztroprotekción algoritmusá antikoaguláns monoterápiá során

(PUD: pepticus fekélybetegség, KVA: K-vitamin-antagonista, DOAC: Direkt orális antikoaguláns, NSAID: nem szteroid gyulladásgátló, PPI: protonpumpagátló)

makodinámiás kísérletes és megfigyeléses vizsgálatok alapján merült fel a PPI–clopidogrel interakción lehetősége, amelynek következtében csökkenhet a clopidogrel thrombocytáaggregáción 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 dózisu aszpirint (ASA-t) és clopidogrelt szedő betegek a randomizáción során omeprazol vagy placebo-t kaptak. A 3761 beteg adatainak érté-



5. ábra. A gasztroprotekción általános stratégiája, algoritmusá

kelése során a szív-ér rendszeri események arányában nem volt különbség az omeprazol-clopidogrel kombinációt (4,9%) és a kizárólag clopidogrelt szedő (5,7%) betegek között.⁴⁸

A PRODIGY vizsgálatban kettős TAG (DAPT) (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, myocardialis infarktus, cerebrovascularis esemény) nem volt különbség a PPI nélküli és a PPI-vel kezelt csoportok között.⁴⁹

A nagy esetszámú, 17 598 beteget 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 hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatát tűzte ki célul. Ez a vizsgálat, amellet, hogy megerősítette a PPI gasztroprotekciónak egyértelmű hatékonyságát, a pantoprazol CV biztonságosságát is egyértelműen igazolta.^{50, 51}

A részletezett cáfolatok ellenére, a farmakodinámiás kísérletes és megfigyeléses vizsgálatok alapján felmerült PPI–clopidogrel interakció 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 gyógyszerinterakciókért felelős CYP2C19 enzimrendszert. Prasugrel és Ticagrelor alkalmazása ese-

tén ilyen megkötés nincs, bármelyik PPI-szer választható.^{29, 52–54}

***Helicobacter pylori* eradikáció és antitrombotikus kezelés**

Jól ismert, hogy a *H. pylori* fertőzés a pepticus fekélybetegség (PUD) fő kockázati tényezője és az infekció eradikációja csökkenti a fekélyek előfordulását, a vérzések arányát. Emiatt szövődmény nélküli vagy szövődményes (vérzés, perforáció) fekélyes anamnézis esetén, a tervezetten tartós antitrombotikus szedés előtt *H. pylori* tesztelést javasolt és pozitív 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 költséghatékony stratégiának.^{29, 57}

Összefoglalva, 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 gasztroprotekciónak konzekvens alkalmazásának alapelveit. A konszenzus legfontosabb gyakorlati megállapításait az 5. táblázat foglalja össze. Ezek a megállapítások a háziorvosi gyakorlat számára is fontos támpontot jelenthetnek.

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

- Az antitrombotikus kezelés racionalizálására kell törekedni
- Nélkülözhetetlen a konzekvens gasztroprotekciónak 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 szükséges
- TAG vagy antikoaguláns monoterápia esetén egy vagy több GI vérzéses kockázati tényező esetén PPI gasztroprotekciónak szükséges (I. kezelési algoritmus)
- Kettős TAG, kombinált antitrombotikus kezelés esetén (akár egyéb GI vérzéses kockázati tényező hiányában is) PPI gasztroprotekciónak van szükség (I. kezelési algoritmus)
- Bármelyik PPI-szer klinikailag hatékony gasztroprotekciónak biztosít
- Gasztroprotekciónak során standard dózisu, napi egyszeri PPI alkalmazandó
- Az antitrombotikus kezelés teljes időtartama alatt biztosítani kell a PPI védelmet
- Clopidogrel kezelés esetén olyan PPI szer választandó, amely nem befolyásolja a gyógyszerinterakciókért 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 *H. pylori* tesztelés végzendő, és pozitív esetén eradikációs kezelés szükséges

Irodalom

1. **Verheugt FWA, Ten Berg JM, Storey RF és mtsai:** Anti-thrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol* 2019; **74:** 699-711. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.080.
2. **Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM és mtsai; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group:** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; **42:** 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. **Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM és mtsai; ESC Scientific Document Group:** 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; **29:** 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
4. **Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S és mtsai.** 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:** e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
5. **Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA és mtsai; 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:** 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
6. **Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F és mtsai; ESC/EACTS Scientific Document Group:** 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; **43:** 561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
7. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N és mtsai; 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 Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; **42:** 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
8. **Steffel J, Collins R, Antz M és mtsai; 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:** 1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
9. **Mahady SE, Margolis KL, Chan A, és mtsai:** Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut* 2021; **70:** 717-724. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321585
10. **Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY és mtsai:** 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:** 607-617. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813
11. **Davidson KW, Barry MJ, Mangóin CM és mtsai:** Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022; **327:** 1577-1584. doi: 10.1001/jama.2022.4983.
12. **Pirmohamed M, James S, Meakin S és mtsai:** Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; **329:** 15-19. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.
13. **Osanlou R, Walker L, Hughes DA és mtsai:** Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions. *BMJ Open* 2022; **12:** e055551. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055551.
14. **Haerdtlein A, Debold E, Rottenkolber M és mtsai:** Which Adverse Events and Which Drugs Are Implicated in Drug-Related Hospital Admissions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2023; **12:** 1320. doi: 10.3390/jcm12041320.
15. **Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM és mtsai:** 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:** 387-399. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4
16. **Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L és mtsai; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding:** Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23:** 235-242. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x
17. **Berger PB, Bhatt DL, Fuster V és mtsai; 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:** 2575-2583. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895342
18. **Berger JS, Bhatt DL, Steg PG és mtsai:** 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:** 98-105. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.015.
19. **Cangemi DJ, Krill T, Weideman R és mtsai:** A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol* 2017; **112:** 734-739. DOI: 10.1038/ajg.2017.39
20. **Cheung KS, Leung WK:** Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; **23:** 1954-1963. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.1954.
21. **Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D és mtsai:** 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:** 41-66. DOI: 10.1007/s12325-022-02333-9
22. **Ingason AB, Hreinsson JP, Björnsson ES:** Gastrointestinal Bleeding on Oral Anticoagulation: What is Currently Known. *Drug Saf* 2022; **45:** 1449-1456. doi: 10.1007/s40264-022-01243-7.
23. **Wang X, Ma Y, Hui X és mtsai:** Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; **4:** CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3.

24. **Bassand JP, Virdone S, Badoz M és mtsai:** 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003560.
25. **Lee HJ, Kim HK, Kim BS és mtsai:** Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One* 2021; **16:** e0253310. DOI: 10.1371/journal.pone.0253310
26. **Lanas-Gimeno A, Lanas A:** Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; **16:** 673-685. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870
27. **Nishtala PS, Jamieson HA, Hanger HC és mtsai:** Examining the Risks of Major Bleeding Events in Older People Using Antithrombotics. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; **33:** 323-329. doi: 10.1007/s10557-019-06867-z.
28. **Lee SR, Kwon S, Choi EK és mtsai:** 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:** 679-689. doi: 10.1007/s10557-021-07170-6.
29. **Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D és mtsai:** 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. DOI: 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:** 10760296211064897. doi: 10.1177/10760296211064897.
31. **Subherwal S, Bach RG, Chen A és mtsai:** 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:** 1873-1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
32. **Lv M, Zheng X, Wu T és mtsai:** A New Score for Predicting Acute Gastrointestinal Bleeding in Patients Administered Oral Antiplatelet Drugs. *Front Pharmacol* 2021; **11:** 571605. DOI: 10.3389/fphar.2020.571605
33. **Ando T, Nakazato K, Kimishima Y és mtsai:** 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. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100552.
34. **Choi SY, Kim MH, Lee KM és mtsai:** Comparison of Performance between ARC-HBR Criteria and PRECISE-DAPT Score in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med* 2021; **10:** 2566. doi: 10.3390/jcm10122566.
35. **Brinza C, Burlacu A, Tinica G és mtsai:** A Systematic Review on Bleeding Risk Scores' Accuracy after Percutaneous Coronary Interventions in Acute and Elective Settings. *Healthcare (Basel)* 2021; **9:** 148. doi: 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. doi: 10.3390/jcm9093039.
37. **Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW és mtsai:** 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; **40:** 1963-1970. doi: 10.1093/eurheartj/ehz104.
38. **Xie CX, Robson J, Williams C és mtsai:** Dual antithrombotic therapy and gasztroprotekción in atrial fibrillation: an observational primary care study. *BJGP Open* 2022; **6:** BJGPO.2022.0048. doi: 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:** 104-111. doi: 10.1159/000505204.
40. **Rostom A, Dube C, Wells G, és mtsai:** Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4:** CD002296. doi: 10.1002/14651858.CD002296.
41. **Scally B, Emberson JR, Spata E, és mtsai:** 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:** 231-241. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
42. **Mo C, Sun G, Wang YZ és mtsai:** 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:** e0131558. doi: 10.1371/journal.pone.0131558.
43. **Szabó IL, Mátics R, Hegyi P és mtsai:** PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2017; **26:** 395-402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra.
44. **Ahn HJ, Lee SR, Choi EK és mtsai:** 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:** 4676-4687. doi: 10.1111/bcp.15478.
45. **Wedemeyer RS, Blume H:** Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; **37:** 201-211. doi: 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:** 337-346. doi: 10.1080/17425255.2022.2098107.
47. **Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM és mtsai:** Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **48:** 780-796. doi: 10.1111/apt.14955.
48. **Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF és mtsai:** Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; **363:** 1909-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1007964.
49. **Gargiulo G, Costa F, Ariotti S és mtsai:** 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. doi: 10.1016/j.ahj.2016.01.015.
50. **Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J és mtsai:** Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-cont-

- rolled trial. *Gastroenterology* 2019; **157**: 403-412. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
51. **Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J és mtsai**: Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; **157**: 682-691. doi: 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**: 175-89. doi: 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. doi: 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; **14**: 179. doi: 10.1186/s12916-016-0718-z.
 55. **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA és mtsai**: Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; **66**: 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
 56. **Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T és mtsai**: Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; **Aug 8**: gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
 57. **Lanas 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**: 23-24. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.014.