

Przegląd metod ochrony przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym. Ocena skuteczności terapii i wpływu na właściwości przeciwplatetkowe

An overview of methods dedicated to protection of the digestive tract in patients treated with aspirin. Focus on clinical effectiveness and antiplatelet properties

Michał Kasprzak¹, Marek Koziński¹, Aldona Kubica², Eliano Pio Navarese¹,
Grzegorz Grzešek^{1, 3}, Jacek Kubica¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

WSTĘP

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest podstawą prewencji i leczenia ostrych incydentów naczyniowych [1–3]. Terapia przeciwplatetkowa (zarówno ASA, jak i pochodnymi tienopirydyny) wiąże się jednak z ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Dlatego pacjentom stosującym przewlekłe leki przeciwplatetkowe, często proponuje się różne metody ochrony błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Powszechnie znany jest fakt wpływu interakcji lekowych na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Ostatnio dwa duże badania bez randomizacji wywołały żywą dyskusję i były przyczynkiem do przeprowadzenia kolejnych doświadczeń dotyczących potencjalnego zmniejszenia skuteczności przeciwplatetkowego działania kłopidogrelu podczas leczenia inhibitorami pompy protonowej (PPI) [4, 5]. Mimo rozpowszechnienia ASA w terapii i prewencji chorób sercowo-naczyniowych dane dotyczące potencjalnych interakcji tej substancji z lekami gastroprotekcijnymi są nieliczne.

Celem niniejszej pracy są: przedstawienie dostępnych metod ochrony śluzówki przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych ASA wraz z oceną ich skuteczności oraz prezentacja potencjalnych zagrożeń związanych z terapią, w tym jej wpływu na efekt przeciwplatetkowy.

WSKAZANIA DO TERAPII ASA W PREWENCJI PIERWOTNEJ I WTÓRNEJ

Dysponujemy niepodważalnymi dowodami wskazującymi na wysoką skuteczność ASA w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego [6, 7]. Na przykład w klasycznej metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* terapia ASA u pacjentów z objawowymi zmianami miażdżycowymi znamienne zmniejszała częstość zawałów serca i udarów mózgu oraz redukowała śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (ryc. 1) [6]. Na podstawie powyższych danych w aktualnych wytyczne rekomenduje się przewlekłe leczenie ASA w ramach wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych [8].

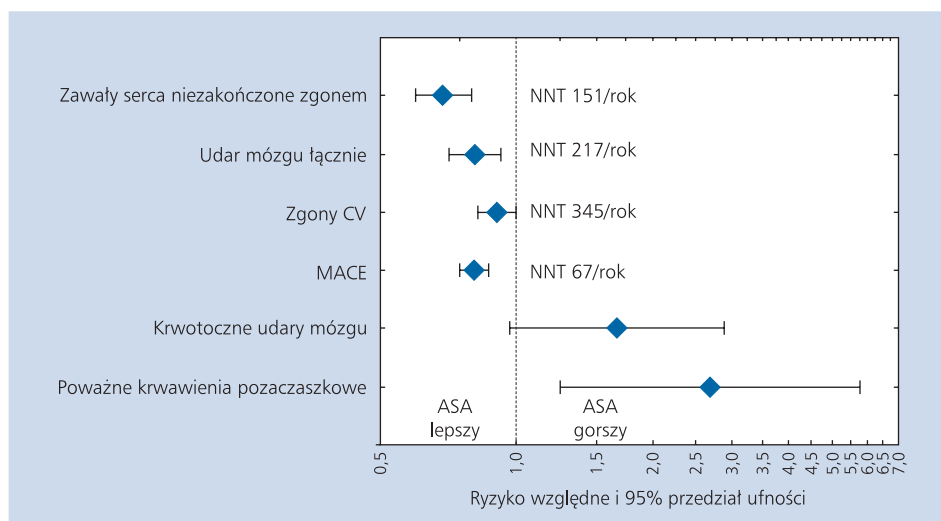
Jednak w prewencji pierwotnej ze względu na mniejsze bezwzględne korzyści z terapii ASA, przy współistniejącym zwiększonym ryzyku powikłań krwotocznych, wskazania do zapobiegawczego stosowania ASA pozostają mniej klarowne (tab. 1). Z tego powodu kluczowe wydaje się rozpoczynanie terapii ASA u pacjentów, u których spodziewane korzyści z leczenia przewyższają dodatkowe ryzyko związane z zastosowaniem ASA. W cytowanej metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* w części dotyczącej prewencji pierwotnej wykazano zmniejszenie pod wpływem ASA ryzyka zdarzeń

Adres do korespondencji:

lek. Michał Kasprzak, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel: +48 52 5854023, faks: +48 52 5854024, e-mail: medkas@tlen.pl

Praca wpłynęła: 15.05.2011 r. Zaakceptowana do druku: 18.07.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Porównanie występowania zdarzeń niedokrwiennych i krwotocznych w prewencji wtórnej w metaanalizie *Antithrombotic Trialists’ Collaboration* [6]; dla wartości istotnych statystycznie podano liczbę pacjentów, jaką należy leczyć ASA, aby uniknąć 1 zdarzenia (NNT); dane dotyczące bezwzględnego wzrostu ryzyka krwawień pozaczaszkowych nie zostały podane w metaanalizie; ASA — kwas acetylosalicylowy; MACE — zdarzenia sercowo-naczyniowe (złożony punkt końcowy obejmujący zawały serca, udary mózgu, nagłe zgony sercowe, zgony z powodu zatorowości i krwawień); zgony CV — zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Tabela 1. Zależność między bezwzględnym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, oczekiwanymi korzyściami z leczenia kwasem acetylosalicylowym i ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. Dane odnoszą się do liczby pacjentów z daną cechą w przeliczeniu na 1000 osób leczonych w ciągu 1 roku. Wyczerpanie oparto na metaanalizie *Antithrombotic Trialists’ Collaboration* [16]

Wskazanie	Roczne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	Redukcja ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego
Mężczyźni z małym i średnim ryzykiem sercowo-naczyniowym	10–20	1–2	1–2
Osoby z nadciśnieniem tętniczym	10–20	1–2	1–2
Dławica piersiowa stabilna	30–40	10	1–2
Przebyty zawał serca	70–80	20	1–2
Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST	150	50	1–2

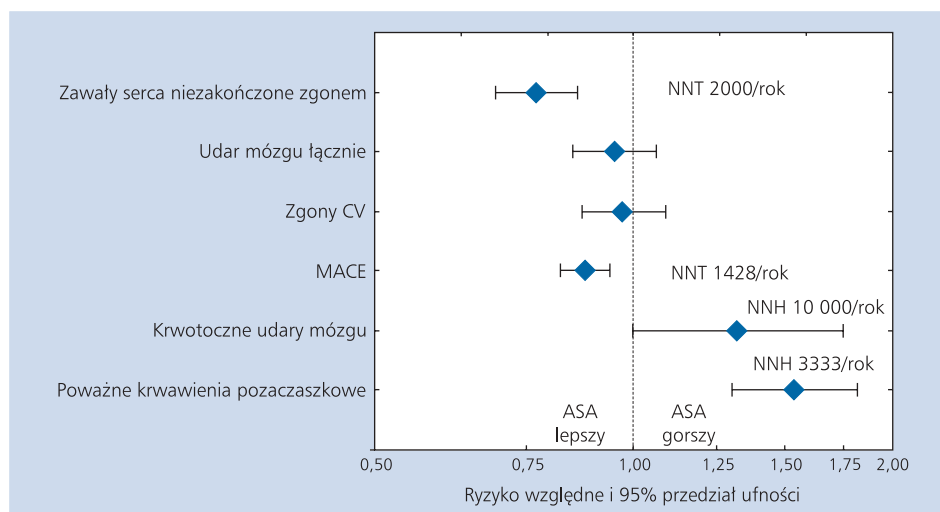
sercowo-naczyniowych, spowodowane głównie redukcją ryzyka zawału serca, bez wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, przy towarzyszącym wzroście ryzyka powikłań krwotocznych (ryc. 2) [6]. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej były zarazem czynnikami ryzyka krwawień.

Wolff i wsp. [9] na łamach *Annals of Internal Medicine* dokonali systematycznego przeglądu dostępnej literatury i sformułowali zalecenia dotyczące stosowania ASA w prewencji pierwotnej chorób sercowo-naczyniowych. W wytycznych położono szczególny nacisk na uwzględnianie czynników ryzyka: wieku, płci, palenia tytoniu, współistniejących schorzeń (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe) oraz ocenę ryzyka krwawień. Rozpoczęcie leczenia jest możliwe, jeżeli korzyści przeważają potencjalne szkody wywołane powikłaniami krwotocznymi.

Trwające właśnie badania kliniczne obejmują m.in. chorych na cukrzycę (ASCEND i ACCEPT-D), osoby w wieku podeszłym (ASPREE) i pacjentów z licznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, bez cukrzycy (ARRIVE).

NEGATYWNY WPŁYW ASA NA PRZEWÓD POKARMOWY

Terapia ASA wiąże się z niekorzystnym wpływem na ścianę przewodu pokarmowego. Uszkodzenie śluzówki jest wynikiem zarówno miejscowego działania drażniącego, jak i efektu systemowego polegającego na zmniejszeniu ilości ochronnych prostaglandyn wytwarzanych przez cyklooksigenazę aktywną w śluzówce żołądka. Uszkodzenie miejscowe wiąże się z fizykochemicznymi właściwościami ASA. Ten słaby kwas w silnie kwaśnym środowisku żołądka pozostaje w lipofilnej for-



Rycina 2. Porównanie występowania zdarzeń niedokrwiennych i krwotocznych w prewencji pierwotnej w metaanalizie *Antithrombotic Trialists' Collaboration* [6]; dla wartości istotnych statystycznie podano liczbę pacjentów, jaką należy leczyć ASA, aby uniknąć 1 zdarzenia (NNT) oraz liczbę pacjentów, których leczenie ASA, wiąże się z wystąpieniem 1 niekorzystnego zdarzenia (NNH); ASA — kwas acetylosalicylowy, MACE — zdarzenia sercowo-naczyniowe (złożony punkt końcowy obejmujący zawały serca, udary mózgu, nagłe zgony sercowe, zgony z powodu zatorowości i krwawień); zgony CV — zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

mie niejonizowanej. Ułatwia to jego migrację do powierzchni komórek nabłonka, gdzie poprzez dysocjację do formy zjonizowanej może wywołać uszkodzenie śluzówki [10]. Konsekwencją uszkodzenia śluzówki jest częstsze występowanie u pacjentów leczonych ASA dolegliwości dyspeptycznych, w tym zgagi, dyskomfortu i bólu w nadbrzuszu, nudności i wymiotów, nasilone powstawanie nadżerek i wrzodów trawiennych oraz rozwój ich powikłań, głównie krwawień z przewodu pokarmowego oraz, rzadziej obserwowanych, perforacji. Ryzyko krwawienia jest dodatkowo zwiększone przez przeciwplatekowne właściwości ASA.

Na podstawie metaanalizy przeprowadzonej przez Der-rygo i wsp. [11], obejmującej 24 randomizowane badania dotyczące prewencji pierwotnej i wtórnej, szacuje się, że mała dawka ASA zwiększa w porównaniu z placebo ryzyko krwawień żołądkowo-jelitowych o 59%. Podobnie w metaanalizie Bergera i wsp. [7] terapia ASA (50–325 mg/d.) w ramach prewencji wtórnej wiązała się ze znacząco większym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia.

Do niedawna sądzono, że negatywne działanie ASA jest ograniczone jedynie do górnej części przewodu pokarmowego. Pogląd ten opierał się na fakcie, że lek jest w większości absorbowany przez śluzówkę żołądka i dwunastnicy, co powinno ograniczać miejscowe działanie na dalsze odcinki przewodu pokarmowego. Zastosowanie form powlekanych, uwalniających substancję czynną dopiero po opuszczeniu kwaśnego środowiska żołądka może jednak „przesunąć” problem uszkodzenia śluzówki do dystalnych części przewodu pokarmowego, na co wskazują obserwacje z użyciem endoskopii kapsułkowej [12].

Poniżej omówiono proponowane metody ochrony przewodu pokarmowego wraz z oceną ich działania na przewód pokarmowy i potencjalnego wpływu na skuteczność ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

OPTIMALIZACJA DAWKI ASA W CELU REDUKCJI RYZYKA POWIKŁAŃ

W ostatnich dekadach działania niepożądane stosowania ASA, szczególnie w zakresie górnego odcinka przewodu pokarmowego, stały się relatywnie rzadsze. Częściowo może się to wiązać ze zmniejszeniem dawki rekomendowanej w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych do 75–100 mg/d., co poprawia tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego, zapewniając u większości pacjentów właściwy efekt przeciwplatekowy (tab. 2) [2]. Nieco odmienne pod tym względem są wytyczne amerykańskie, w których proponuje się wyższą dawkę (162–325 mg/d.) przez miesiąc po implantacji stentu, a następnie kontynuację leczenia dawką 75–162 mg/d. [13]. Rozbieżności w wytycznych są częściowo odzwierciedleniem różnych wyników przeprowadzonych dotychczas badań.

Część badań eksperymentalnych wskazuje, że przewlekłe stosowanie ASA w dawce 30 mg/d. jest wystarczające dla maksymalnego zahamowania syntezy TxA_2 i agregacji płytek zależnej od kwasu arachidonowego oraz że efekt przeciwplatekowy tej dawki jest równoważny dawkom 81 mg i 325 mg [14]. Z kolei Alberts i wsp. [15], badając agregację za pomocą aparatu PFA-100 u 129 pacjentów z chorobą naczyń mózgowych, zaobserwowali zachowaną funkcję płytek u znacząco wyższego odsetka osób przy zastosowaniu dawki 75 mg/d. w porównaniu z dawką 325 mg/d. (56 v. 28%;

Tabela 2. Zestawienie wskazań z najmniejszymi dobowymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (ASA), dla których wykazano skuteczność kliniczną [2]

Wskazanie kliniczne	Najmniejsza skuteczna dawka ASA [mg]
Przebyty napad niedokrwienia mózgu lub udar niedokrwienno	50
Mężczyźni o dużym ryzyku sercowo-naczyniowym	75
Nadciśnienie tętnicze	75
Stabilna choroba wieńcowa	75
Niestabilna choroba wieńcowa	75
Istotne zwężenie tętnicy szyjnej	75
Czerwienica prawdziwa	100
Ostry zawał serca	160
Ostry udar mózgu	160

$p < 0,01$). Metaanaliza *Antithrombotic Trialist' Collaboration* z 2002 r. wskazała na najlepszy stosunek korzyści i ryzyka krwawień dla dawki 75–150 mg ASA przy stosowaniu przewlekłym [16]. Na podstawie analizy *post hoc* badania CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to Prevent Recurrent Events*) Peters i wsp. [17] pokazali, że częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych była podobna u pacjentów przyjmujących ASA w dawkach odpowiednio 75–100 mg, 101–199 mg i > 200 mg. Zaobserwowano natomiast istotnie wzrastające ryzyko poważnych krwawień przy zwiększaniu dawki (1,9 v. 2,8 v. 3,7%; $p = 0,0001$). W tym badaniu nie analizowano jednak danych pacjentów stosujących lek w dawkach mniejszych niż 75 mg/d. Z kolei w metaanalizie Bergera i wsp. [7] nie stwierdzono różnic w występowaniu zdarzeń niedokrwienno i krwotocznych między dawkami ASA 50–100 mg/d. i 300 mg/d.

Wątpliwości związane z ograniczeniami metodologicznymi prezentowanych powyżej prac dały asumpt do przeprowadzenia randomizowanego badania CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions*) [18]. Wśród 25 087 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi nie wykazano korzyści terapii z użyciem dużych dawek ASA (300–325 mg) nad małymi dawkami (75–100 mg) pod względem redukcji zdarzeń niedokrwienno w 30-dniowej obserwacji. Ponadto w grupie pacjentów leczonych wyższymi dawkami ASA zaobserwowano trend ku większej częstości krwawień z przewodu pokarmowego (0,24 v. 0,38%; $p = 0,051$). Wyjątkiem było nieznaczne zmniejszenie ryzyka nawrotu niedokrwienia mięśnia sercowego w grupie otrzymującej większą dawkę ASA (0,3 v. 0,5%; $p = 0,02$).

Podjęmowano również próby stosowania małej dawki ASA co drugi dzień. Ridker i wsp. [19] w badaniu z udziałem zdrowych ochotników wskazali na adekwatne zahamowanie

funkcji płytek przy stosowaniu ASA w dawce 100 mg co drugi dzień. Z kolei Swaim i wsp. [20] za pomocą testu *Verify-Now-Aspirin* stwierdzili istotnie wyższy odsetek przetrwałej aktywności płytek przy leczeniu dawką 100 mg co drugi dzień w porównaniu z dawką 81 mg dziennie.

GASTROPROTEKCYJNE DZIAŁANIE INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Uwzględniając wyniki aktualnych badań, PPI (inhibitory ATP-azy K^+/H^+) zmniejszające ilość wydzielanego przez komórki okładzinowe żołądka kwasu solnego wydają się cechować największą skutecznością w prewencji powikłań z przewodu pokarmowego wśród pacjentów leczonych przewlekłe ASA lub innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) [21–23].

Lai i wsp. [21] w randomizowanym badaniu przydzielili do terapii lansoprazolem lub placebo 123 pacjentów przewlekłe leczonych małą dawką ASA, z wywiadem powikłanej choroby wrzodowej i z wyleczoną infekcją *Helicobacter pylori*. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji lansoprazol skuteczniej niż placebo redukował nawrót powikłań choroby wrzodowej (1,6 v. 14,8%; $p = 0,008$). Podobnie w innym randomizowanym badaniu w grupie 320 pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność *Helicobacter pylori* i wywiadem krwawienia z wrzodu trawiennego w przebiegu leczenia ASA terapia ASA i esomeprazolem skuteczniej niż klopidogrel zapobiegała ponownemu krwawieniu z przewodu pokarmowego (0,7 v. 8,6%; $p = 0,001$) [22]. Z kolei w randomizowanym badaniu Chana i wsp. [23] w grupie 250 pacjentów z wywiadem potwierdzonego endoskopowo krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego i infekcją *Helicobacter pylori* otrzymujących małą dawkę ASA leczenie omeprazolem w dawce 20 mg/d. było równie skuteczne jak terapia eradykacyjna w prewencji nawrotu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Skuteczność leków z grupy PPI w redukcji ryzyka wystąpienia wrzodu żołądka lub dwunastnicy związanego ze stosowaniem NLPZ potwierdziły wyniki metaanaliz Rostoma i wsp. [24] oraz Hoopera i wsp. [25].

W jedynym do tej pory przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym porównującym skuteczność PPI z blokerami receptora H_2 w grupie 160 pacjentów leczonych małą dawką ASA wykazano znamienne większą skuteczność pantoprazolu w porównaniu z famotydyną. Podczas 48-tygodniowej obserwacji pierwszorzęduowy punkt końcowy (nawrót wrzodu trawiennego, nadżerek śluzówki lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego) wystąpił istotnie częściej u osób leczonych famotydyną (20 v. 0%; $p < 0,0001$) [26]. Także w badaniu kliniczno-kontrolnym Lanaso i wsp. [27] w grupie chorych leczonych przewlekłe ASA PPI skuteczniej niż blokery receptora H_2 zmniejszały ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Do niedawna niewiele było doniesień dotyczących potencjalnej interakcji między ASA i PPI. Dały one w dużej mierze rozbieżne wyniki (tab. 3). Ponadto prawie we wszystkich

Tabela 3. Podsumowanie badań dotyczących wpływu leków zwiększających pH soku żołądkowego na przeciwpłytkowy efekt kwasu acetylosalicylowego

Autor	Metodyka badania	Lek zwiększający pH soku żołądkowego	Liczebność porównywanych grup		Forma i dawka ASA	Oceniane punkty końcowe	Wyniki: z lekiem v. bez leku
			Z lekiem	Bez leku			
Wurtz i wsp. [28]	Retrospektywne, kliniczno-kontrolne; pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową	PPI (bez określenia konkretnych preparatów)	54	418	75 mg/d. niepowlekanego ASA (doustnie)	MEA indukowana AA Stężenie rozpuszczalnej P-seketyny w osoczu Stężenie TxB ₂ w osoczu	180 (IR = 119–312) v. 152 (IR = 84–226) AU*min; p = 0,003 88,5 (IR = 65,2–105,8) v. 75,4 (IR = 60,0–91,5) ng/ml; p = 0,005 1,29 (95% CI = 0,96–1,72) v. 0,92 (95% CI = 0,84–1,01) ng/ml; p = 0,01
Inarrea i wsp. [29]	Zdrowi ochotnicy	Omeprazol (doustnie)	12	12	125 mg/d. niepowlekanego ASA	LTA zależna od AA, ADP, kolagenu i epinefryny Czas krwawienia Stężenie ASA w osoczu Stężenie SA w osoczu	Brak istotnych różnic w mierzonych parametrach między grupami
Adamopoulos i wsp. [30]	Prospektywne, randomizowane, otwarte, typu <i>cross-over</i> ; pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	lansoprazol (doustnie)	24	24	100 mg/d. dojelitowego ASA	LTA zależna od AA LTA zależna od kolagenu LTA zależna od epinefryny Czas zamknięcia PFA-100 zależny od kolagenu i epinefryny Czas zamknięcia PFA-100 zależny od kolagenu i ADP	9,8 ± 4,9 v. 9,4 ± 5,1%; p = NS 53,0 ± 18,9 v. 51,0 ± 18,0%; p = NS 36,5 ± 14,8 v. 39,4 ± 16,6%; p = NS 201,9 ± 66,5 v. 197,5 ± 67,3 s; p = NS 111,0 ± 63,3 v. 98,4 ± 35,2 s; p = NS
Kasprzak i wsp. [31]	Prospektywne, randomizowane, otwarte, typu <i>cross-over</i> ; pacjenci z ACS	Pantoprazol (doustnie)	31	31	75 mg/d. dojelitowego ASA	MEA zależna od AA	39,0 (IR = 16,0–89,0) v. 60,0 (IR = 20,0–89,0); p < 0,03
Lev i wsp. [32]	10 zdrowych ochotników	Ranitydyna (doustnie)	10	10	325 mg/d. niepowlekanego ASA	LTA zależna od kolagenu LTA zależna od AA LTA zależna od ADP Czas zamknięcia PFA-100 zależny od kolagenu i epinefryny	22,9 ± 10,8 v. 11,3 ± 8,6%; p < 0,04 9,1 ± 4,6 v. 4,4 ± 2,1%; p = NS 61,1 ± 15,5 v. 48,4 ± 14,2%; p = NS 232,7 ± 67,8 v. 256,5 ± 56,3 s; p = 0,04
		Roztwór ranitydyny <i>in vitro</i>	6	6	Roztwór ASA <i>in vitro</i>	Stężenie salicylanów w osoczu LTA zależna od kolagenu LTA zależna od AA LTA zależna od ADP	1,0 ± 0,8 v. 1,6 ± 0,7 mg/dl; p = 0,005 Większa agregacja w czasie terapii ranitydyną; p = 0,002 Brak istotnej różnicy Większa agregacja w czasie terapii ranitydyną; p = 0,005

AA — kwas arachidonowy; ACS — ostry zespół wieńcowy; ADP — difosforan adenozyiny; ASA — kwas acetylosalicylowy; AU — jednostki agregacji; CI — przedział ufności; IR — rozstęp międzykwartylowy; LTA — agregometria optyczna; MEA — agregometria impedancyjna z użyciem aparatu metodą Multiplate; NS — nieistotne; PPI — inhibitor pompy protonowej; TxB₂ — tromboksan B₂

tych badaniach jako PPI zastosowano omeprazol, co ze względu na pewne odrębności w metabolizmie poszczególnych leków z tej grupy może wpływać na obserwowane zależności.

Wurtz i wsp. [28] w opublikowanym niedawno retrospektywnym badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym 418 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową otrzymujących ASA stwierdzili istotne zmniejszenie zahamowania funkcji płytek u osób przyjmujących PPI [28]. Ponadto pacjenci stosujący PPI charakteryzowali się istotnie wyższym stężeniem rozpuszczalnej formy selektywnej P w osoczu (odzwierciedlającym większą aktywację płytek krwi) oraz wyższym stężeniem TxB_2 , stabilnego metabolitu TxA_2 .

Z kolei Inarrea i wsp. [29] w populacji zdrowych ochotników nie stwierdzili istotnych różnic pod względem stężenia ASA w osoczu, czasu krwawienia oraz agregacji zależnej od kolagenu i kwasu arachidonowego w trakcie monoterapii ASA lub w trakcie leczenia skojarzonego z omeprazolem. Podobnie w badaniu Adamopoulosa i wsp. [30] u 24 chorych z nadciśnieniem tętniczym w modelu *cross-over* nie zaobserwowano istotnego wpływu lansoprazolu na agregację płytek krwi ocenianą agregometrią optyczną i aparatem PFA-100 w trakcie terapii z zastosowaniem dojelitowej postaci ASA.

Natomiast w naszym własnym badaniu obejmującym 31 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego w modelu *cross-over* stwierdziliśmy istotnie mniejszą agregację płytek mierzoną agregometrią impedancyjną przy dodatkowym podawaniu pantoprazolu w trakcie leczenia dojelitową formą ASA [31]. Najprawdopodobniej zaobserwowana zależność może być skutkiem zwiększonego wchłaniania dojelitowej postaci ASA z przewodu pokarmowego.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA H_2

Antagoniści receptora histaminowego H_2 poprzez oddziaływanie na komórki okładzinowe żołądka zmniejszają ilość wydzielanego kwasu solnego.

Przegląd systematyczny przeprowadzony przez Rostoma i wsp. [24] wskazał na skuteczność dużych dawek antagonistów receptora histaminowego H_2 w redukcji ryzyka wystąpienia wrzodu żołądka lub dwunastnicy związanego ze stosowaniem NLPZ. Uzyskany efekt ochronny był jednak nieznacznie mniejszy (podobnie jak w innych wcześniej cytowanych badaniach) niż w przypadku stosowania PPI [26, 27].

Interesujące wyniki w kwestii możliwego wpływu antagonistów receptora H_2 na funkcję płytek dały badania Lev i wsp. [32], przeprowadzone wśród zdrowych ochotników. Ranitydyna w monoterapii zmniejszała agregację płytek krwi zależną od kwasu arachidonowego, kolagenu i ADP zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Zaskakujące rezultaty uzyskano w tym badaniu, porównując efekt połączenia ranitydyny z ASA *in vitro* oraz po podaniu doustnym. Ranitydyna zastosowana *in vitro* wzmacniała przeciwplatekcyjne działanie ASA, natomiast zastosowanie ranitydyny doustnie zmniejszało

działanie przeciwplatekcyjne ASA i redukowało stężenie salicylanów w osoczu. Uzyskane wyniki wskazują, że ranitydyna prawdopodobnie zmniejsza wchłanianie ASA poprzez alkalizację pH żołądka.

SUKRALFAT

Podjęto również próby skojarzonej terapii ASA z sukralfatem (sól glinowa siarczanu sacharozy), który po podaniu doustnym tworzy dodatkową błonę chroniącą śluzówkę przed kwaśnym środowiskiem żołądka i zmniejsza aktywność pepsyny.

Gudjonsson i wsp. [33] przeprowadzili podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z udziałem 16 zdrowych ochotników w celu oceny skuteczności sukralfatu w ochronie przed niekorzystnym działaniem naproksenu. Po tygodniu leczenia stwierdzono brak istotnych różnic między sukralfatem i placebo w liczbie obserwowanych zmian w żołądka i dwunastnicy. W badaniu Agrawala i wsp. [34] sukralfat okazał się mniej skuteczny niż mizoprostol w prewencji owrzodzeń żołądka związanych z przewlekłą terapią NLPZ. Interesujący eksperyment przeprowadzili badacze włoscy [35], którzy porównywali efekt przeciwplatekcyjny ASA pokrytego sukralfatem i standardowo stosowanego preparatu dojelitowego zawierającego ASA w takiej samej dawce. Obie metody leczenia dały znaczący efekt przeciwplatekcyjny, wskazując na biorównoważność standardowej dojelitowej formy ASA i formy powlekaną sukralfatem.

MIZOPROSTOL

Kilka przeprowadzonych dotychczas badań pokazało, że liczba powikłań ze strony przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem NLPZ, w tym ASA, może zostać zredukowana poprzez jednoczesną terapię mizoprostolem — syntetycznym analogiem prostaglandyny E. Substancja ta chroni śluzówkę przez nasilenie wydzielania śluzu i wodorowęglanów oraz hamowanie wydzielania soku żołądkowego [36–38].

W randomizowanym badaniu MUCOSA (*Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment*), wykazano, że mizoprostol zmniejsza występowanie objawowej choroby wrzodowej [36]. Także wyniki badania przeprowadzonego przez Grahama i wsp. [37] wskazały skuteczność mizoprostolu w prewencji nawrotu wrzodów spowodowanych długotrwałą terapią NLPZ. W badaniu tym mizoprostol okazał się skuteczniejszy od lansoprazolu. Podobnie Raskin i wsp. [38] w randomizowanym podwójnie zaślepieniu badaniu porównali skuteczność mizoprostolu i ranitydyny w prewencji choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy spowodowanej przewlekłą terapią lekami przeciwzapalnymi. Po 8 tygodniach obserwacji w grupie otrzymującej mizoprostol stwierdzono mniejszą liczbę wrzodów żołądka i podobną liczbę wrzodów dwunastnicy w porównaniu z pacjentami leczonymi ranitydyną, co wskazuje na wyższą lub przynajmniej porównywalną skuteczność mizoprostolu. Powyższe obserwa-

Tabela 4. Wskazówki dla lekarzy praktyków dotyczące metod ochrony przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych kwasem acetylosalicylowym (ASA). Wskazówki zostały sformułowane przez autorów na podstawie dostępnych danych naukowych i stanowiska amerykańskich towarzystw naukowych [50]

1. Terapia ASA wiąże się z niekorzystnym wpływem na ścianę przewodu pokarmowego. Konsekwencją uszkodzenia śluzówki jest częstsze występowanie u pacjentów leczonych ASA nadżerek i wrzodów trawiennych oraz rozwój ich powikłań, głównie krwawień z przewodu pokarmowego oraz rzadziej obserwowanych perforacji.
2. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w przebiegu leczenia ASA może się zmiennie różnić między pacjentami i istotnie zależy od ryzyka podstawowego, tzn. bez leczenia ASA. Czynniki ryzyka krwawienia są: wcześniejsze krwawienie z przewodu pokarmowego, podeszły wiek, wywiad dotyczący choroby wrzodowej, zakażenie *Helicobacter pylori*, towarzysząca terapia innymi lekami przeciwplatekcyjnymi lub doustnym antykoagulantem oraz leczenie steroidami lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Ryzyko krwawienia rośnie wraz z liczbą czynników ryzyka obecnych u danego pacjenta.
3. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych należy rozważyć zastosowanie jednej z metod ochrony przewodu pokarmowego.
4. Uwzględniając wyniki przeprowadzonych dotychczas badań, zastosowanie inhibitorów pompy protonowej wydaje się najskuteczniejszą formą zapobiegania i leczenia powikłań spowodowanych stosowaniem ASA.
5. Ze względu na potencjalną możliwość niekorzystnej interakcji niektórych inhibitorów pompy protonowej z kłopidogrelem u pacjentów poddanych podwójnej terapii przeciwplatekowej w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę substancje metabolizowane jedynie w niewielkim stopniu przez wątrobowy cytochrom P450, w szczególności pantoprazol, lub alternatywną terapię z zastosowaniem antagonisty receptora histaminowego H₂.
6. Dane na temat wpływu leków z grup inhibitorów pompy protonowej i antagonistów receptora H₂ na właściwości przeciwplatekowe ASA pozostają niejednoznaczne.

cje potwierdzili w swojej metaanalizie Hooper i wsp. [25] oraz w przeglądzie systematycznym Rostom i wsp. [24].

Według naszej wiedzy dotychczas nie badano wpływu mizoprostolu na przeciwplatekowe działanie ASA. Dodatkowo przewlekłe stosowanie tego leku wydaje się praktycznie niemożliwe ze względu na częste działania niepożądane w postaci bólów brzucha i biegunek, podkreślane we wszystkich powyższych badaniach.

AZOTANY

Duża część pacjentów ze wskazaniami do przewlekłego leczenia małą dawką ASA stosuje również azotany w celu zmniejszenia objawów choroby wieńcowej. Niektóre rezultaty badań doświadczalnych i doniesień klinicznych sugerują, że nitrogliceryna i długo działające azotany, poprzez zwiększenie podśluzówkowego przepływu krwi, istotnie zmniejszają uszkodzenie błony śluzowej żołądka i jelit wywołane przez ASA [27, 39]. Interesujące wyniki w tym zakresie uzyskali badacze japońscy [39], którzy w retrospektywnym badaniu wykazali mniejsze ryzyko wystąpienia krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących małą dawkę ASA, gdy przyjmują oni jednocześnie azotany. Również w przytaczanym kliniczno-kontrolnym badaniu Lanasa i wsp. [27] stosowanie azotanów wiązało się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących ASA. Choć interakcja między azotanami i ASA wydaje się mało prawdopodobna, trzeba jednak przypomnieć, że podobnie jak w przypadku mizoprostolu, badania w tym zakresie nie zostały dotychczas przeprowadzone.

ZAGROŻENIA ZWIĄZANE Z PROTEKCJĄ PRZEWODU POKARMOWEGO

Należy podkreślić, że u osób leczonych preparatami z grup PPI i antagonistów receptora histaminowego H₂ stwierdzono zwiększoną zapadalność na zapalenie płuc [40, 41], szczególnie w trakcie pierwszych 30 dni terapii, a także wzrost występowania infekcji wywołanych przez *Clostridium difficile* [42, 43]. Powyższe obserwacje wydają się wiązać z alkaliczną przewodu pokarmowego w trakcie terapii.

Dodatkowo u pacjentów przewlekłe stosujących PPI odnotowano wzrost ryzyka złamań, co prawdopodobnie ma związek ze zmniejszoną absorpcją wapnia w przewodzie pokarmowym i hamowaniem pompy protonowej w osteoklastach oraz zmniejszoną resorpcją kości [44, 45].

DOJELITOWE I BUFOROWANE FORMY ASA

Powlekanie, dojelitowe preparaty ASA zostały stworzone, aby w stanie nienaruszonym przejść przez żołądek, dostarczając lek do dalszych części przewodu pokarmowego. Zmniejszając miejscowe działanie ASA na śluzówkę, mają one ograniczyć ryzyko uszkodzenia żołądka. Natomiast substancje buforujące (węglan wapnia, tlenek magnezu, węglan magnezu) redukują stężenie jonów wodorowych w pobliżu cząstek ASA, co ma na celu zwiększenie rozpuszczalności leku i skrócenie czasu kontaktu leku ze śluzówką żołądka.

Niektóre badania sugerują, że powlekanie preparaty ASA mogą częściowo zniwelować ryzyko krwawienia żołądkowo-jelitowego. Hawthorne i wsp. [46] w podwójnie zaślepionym, przeprowadzonym w modelu *cross-over* badaniu z udziałem

zdrowych ochotników stwierdzili znaczną redukcję uszkodzenia śluzówki górnego odcinka pokarmowego przy zastosowaniu powlekanych preparatów ASA. Również Dammann i wsp. [47], badając zdrowych ochotników, zaobserwowali istotnie mniejszą liczbę zmian w śluzówce żołądka i dwunastnicy przy zastosowaniu preparatu powlekanego. Z kolei Nikolskiy i wsp. [48] nie wykazali mniejszej szkodliwości dla śluzówki przewodu pokarmowego preparatu powlekanego lub buforowanego w porównaniu ze standardową formą ASA.

Przeprowadzone dotychczas badania nie dały również jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej biorównoważności preparatów powlekanych w stosunku do standardowego preparatu ASA w zakresie efektu przeciwpłytkowego [15, 46]. Część autorów [46] proponuje rozważenie stosowania preparatów powlekanych jako potencjalnie bezpieczniejszych, zwłaszcza przy przewlekłej terapii przeciwpłytkowej. Wskazuje się jednak na możliwość częstszego powodowania owrzodzeń i krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego przy zastosowaniu preparatów powlekanych [12]. Dlatego też, wobec braku udowodnionych korzyści z takiego postępowania, w aktualnych wytycznych nie zaleca się stosowania powlekanych preparatów ASA w terapii przewlekłej [49].

PODSUMOWANIE

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najczęściej stosowanych leków na świecie, a mimo to wiedza na temat tego leku pozostaje niepełna. Brakuje zwłaszcza danych na temat interakcji lekowych, skuteczności klinicznej niskich dawek ASA (< 75 mg) oraz korzyści klinicznych i profilu bezpieczeństwa w wybranych populacjach w ramach prewencji pierwotnej.

Podsumowując, przedstawiamy wskazówki dla lekarzy praktyków (tab. 4), które sformułowano na podstawie obecnie dostępnych wyników badań oraz stanowiska amerykańskich towarzystw naukowych [50].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Bryniarski L, Pelc-Nowicka A, Zabojszcz M, Mirek-Bryniarska E. Dual antiplatelet therapy and antithrombotic treatment: recommendations and controversies. *Cardiol J*, 2009; 16: 179–189.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25: 166–181.
- Tompkins C, Henrikson CA. Optimal strategies for the management of antiplatelet and anticoagulation medications prior to cardiac device implantation. *Cardiol J*, 2011; 18: 103–109.
- Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009; 301: 937–944.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 2009; 180: 713–718.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009; 373: 1849–1860.
- Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*, 2008; 121: 43–49.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth 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). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14 (suppl. 2): S1–S113.
- Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009; 150: 405–410.
- Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med*, 1989; 86: 449–458.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*, 2000; 321: 1183–1187.
- Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez A et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009; 7: 524–529.
- Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2205–2241.
- Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*, 1985; 72: 1177–1184.
- Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*, 2004; 35: 175–178.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324: 71–86.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*, 2003; 108: 1682–1687.
- Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 930–942.
- Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH, Lipinska I, Buring JE. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women. *J Cardiovasc Risk*, 1996; 3: 209–212.
- Swaim L, Hillman RS. Aspirin administered to women at 100 mg every other day produces less platelet inhibition than aspirin administered at 81 mg per day: implications for interpreting the women's health study. *J Thromb Thrombolysis*, 2009; 28: 94–100.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*, 2002; 346: 2033–2038.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*, 2005; 352: 238–244.
- Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori*

- infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*, 2001; 344: 967–973.
24. Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; 4: CD002296.
 25. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, 2004; 329: 948.
 26. Ng FH, Wong SY, Lam KF et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*, 2010; 138: 82–88.
 27. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102: 507–515.
 28. Wurtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*, 2010; 96: 368–371.
 29. Inarrea P, Esteva F, Cornudella R, Lanas A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol*, 2000; 35: 242–246.
 30. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009; 54: 163–168.
 31. Kasprzak M, Kozinski M, Bielis L et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J*, 2009; 16: 535–544.
 32. Lev EI, Ramabadran RS, Guthikonda S et al. Effect of ranitidine on the antiplatelet effects of aspirin in healthy human subjects. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 124–128.
 33. Gudjonsson H, Oddsson E, Thjodleifsson B. Does sucralfate prevent short-term NSAID induced damage to the gastroduodenal mucosa? *Digestion*, 1994; 55: 395–398.
 34. Agrawal NM, Roth S, Graham DY et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1991; 115: 195–200.
 35. Squadrito F, Lualdi P, Biffignandi P. Antiplatelet effects of a new sucralfate-coated aspirin formulation. *Curr Ther Res Clin E*, 1998; 59: 812–817.
 36. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med*, 1996; 28: 204–210.
 37. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*, 2002; 162: 169–175.
 38. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 1996; 91: 223–227.
 39. Kodaira C, Furuta T, Sugimoto M et al. W1061 AGA Abstracts protective effect of nitrates on the risk of ulcer bleedings induced by aspirin in Japan. *Gastroenterology*, 2008; 134: A625.
 40. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011; 183: 310–319.
 41. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*, 2004; 292: 1955–1960.
 42. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*, 2005; 294: 2989–2995.
 43. Howell MD, Novack V, Grgurich P et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 784–790.
 44. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*, 2008; 179: 319–326.
 45. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*, 2006; 296: 2947–2953.
 46. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol*, 1991; 32: 77–83.
 47. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999; 13: 1109–1114.
 48. Nikolsky E, Mehran R, Stone GW. Gastrointestinal bleeding in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 22C–29C.
 49. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, 2008; 118: 1894–1909.
 50. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused 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: 2051–2066.