

Elżbieta Deptuła-Krawczyk¹, Stanisław Wojtuń²,
Katarzyna Hałas¹, Grzegorz Gielera¹, Jarosław Kowal¹

Received: 20.05.2010

Accepted: 16.06.2010

Published: 30.09.2010

Profilaktyka krwawień z przewodu pokarmowego u chorych leczonych lekami hamującymi układ krzepnięcia z przyczyn kardiologicznych

Prophylaxis of gastrointestinal bleedings in cardiac patients receiving coagulation-inhibiting agents

¹ Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: gen. bryg. dr hab. n. med. Grzegorz Gielera

² Klinika Gastroenterologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Adres do korespondencji: Lek. med. Elżbieta Deptuła-Krawczyk, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel.: 22 681 63 83, e-mail: kickong@tlen.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Leki przeciwkrzepliwie i przeciwplateletowe są stosowane coraz powszechniej, przyczyniając się do powstawania powikłań leczenia, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego. Szczególnie duże ryzyko tego powikłania występuje u chorych leczonych w sposób skojarzony. Ocena stanu klinicznego i wywiadu chorobowego przed zabiegiem endoskopowym pozwala na zminimalizowanie ryzyka powikłań krwotocznych. Czynniki klinicznymi o udowodnionym wpływie zwiększającym ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego są: wywiad choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego, wiek ≥ 60 lat, współistniejąca choroba refluksowa przełyku, leczenie glikokortykosteroidami, przewlekła choroba nerek, współistnienie zakażenia *Helicobacter pylori*. Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są przyczyną 20-30% krwawień z przewodu pokarmowego. Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego przed ich włączeniem pozwala na ujawnienie istnienia zmian bezobjawowych i wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego. Wykonywanie badania endoskopowego u każdego chorego leczonego przeciwplateletowo nie jest możliwe z powodu ograniczonej dostępności badania i kosztów. Grupą leków o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w zapobieganiu krwawieniom z przewodu pokarmowego są inhibitory pompy protonowej (IPP). Leki te powinny być rutynowo stosowane u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy (ASA) w szczególnych sytuacjach klinicznych oraz u chorych leczonych w sposób skojarzony. U chorych przyjmujących kłopidogrel z przyczyn kardiologicznych w rekomendacjach zalecane jest stosowanie pantoprazolu i esomeprazolu.

Słowa kluczowe: leki przeciwkrzepliwie, leki przeciwplateletowe, krwawienia z przewodu pokarmowego, czynniki ryzyka, profilaktyka

Summary

The anticoagulant and antiplatelet agents are starting to be more commonly used, resulting in more frequent gastrointestinal bleedings, especially in patients receiving combined therapy. Clinical assessment before endoscopic procedures allows to minimize hemorrhagic side effects risk. Clinical factors contribute to arise in gastrointestinal bleedings are: gastrointestinal bleeding or peptic ulcer history, age over 60, gastroesophageal reflux disease, steroids therapy, chronic renal failure and *Helicobacter pylori* contagion. Non-steroid anti-inflammatory drugs cause 20-30% of gastrointestinal bleedings. Endoscopic examination of upper gastrointestinal tract prior to admission of these allows to show asymptomatic pathological changes and to initiate the proper treatment. Carrying out endoscopic procedure is unfortunately impossible in all patients, due to its cost and limitations in resources. The drug class of proven efficacy in reducing gastrointestinal bleedings occurrence are proton pump inhibitors (PPI). They should be used routinely in patients on acetylsalicylic acid in certain clinical situations and in all

patients receiving combined therapy. Guidelines recommend usage of pantoprazole and esomeprazole in patients receiving clopidogrel.

Key words: anticoagulant agents, antiplatelet agents, gastrointestinal bleedings, risk factors, prophylaxis

Leki przeciwkrzepliwe i przeciwplateletowe odgrywają niezwykle istotną rolę w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Są stosowane powszechnie i w coraz bardziej agresywnych schematach. Z jednej strony znacząco poprawiają rokowanie u chorych kardiologicznych, z drugiej przyczyniają się do powstawania powikłań leczenia. Najistotniejszym powikłaniem jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Według danych z piśmiennictwa ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego wynosi w przypadku kwasu acetylosalicylowego 2,7%, w przypadku kłopidogrelu – 2%⁽¹⁾. Podczas leczenia antagonistami witaminy K odsetek krwawień z przewodu pokarmowego wynosi około 2%.

Skojarzona terapia łącząca obie grupy leków w różnych wskazaniach medycznych prowadzi do znacznego wzrostu ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

MECHANIZM DZIAŁANIA LEKÓW I IMPLIKACJE KLINICZNE

Mechanizmy działania leków przeciwplateletowych i przeciwkrzepliwych oraz najważniejsze implikacje kliniczne przedstawiono w tabeli 1.

KWAS ACETYLOSALICYLOWY (ASA)

Większość pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego otrzymuje leczenie przeciwplatetowe co

najmniej jednym lekiem. Najczęściej jest to kwas acetylosalicylowy (ASA).

Pochodne kwasu acetylosalicylowego predysponują do powstawania uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz krwawień. Częstość występowania krwawienia z wrzodów trawiennych w górnym odcinku przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małej dawce wynosi około 0,5% rocznie⁽²⁾.

Kwas acetylosalicylowy, podobnie jak pozostałe leki z grupy nioselektywnych niesterydowych leków przeciwzapalnych, działa w mechanizmie hamowania wytwarzania prostaglandyn. Prostaglandyny powstają w wyniku działania cyklooksygenazy-1 (COX-1) i cyklooksygenazy-2 (COX-2). Leki w sposób nioselektywny upośledzają działanie obu enzymów, co wiąże się z uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego w dwóch mechanizmach: hamowania wytwarzania prostaglandyn oraz hamowania wytwarzania trombin, niezbędnej w procesie agregacji płytek krwi. Prostaglandyny, powstające przy udziale cyklooksygenazy-1, wywierają działanie cytoprotekcyjne na błonę śluzową żołądka, zwiększając przepływ krwi w błonie śluzowej, pobudzając proliferację nabłonka oraz wytwarzanie luzu i wodorowęglanów przez komórki. Zahamowanie działania enzymu prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej przez kwas solny, enzymy trawienne i kwasy żółciowe na skutek upośledzenia mechanizmów obronnych. Zmniejszenie wytwarzania trombin powoduje zahamowanie agregacji płytek, co skutkuje powstawaniem krwawień, zwłaszcza śluzówkowych,

Substancja	Dawka	Mechanizm działania	Czas działania po odstawieniu	Mechanizm uszkodzenia śluzówki
ASA	75-325 mg/dobę	Hamowanie COX-1	7 dni	Hamowanie działania cytoprotekcyjnego prostaglandyn, działanie antyagregacyjne
Kłopidogrel	75 mg/dobę	Hamowanie aktywacji GP IIb/IIIa	5-7 dni	Działanie antyagregacyjne
Tykłopidyna	250 mg 2 razy na dobę	Hamowanie aktywacji GP IIb/IIIa	10-14 dni	Działanie antyagregacyjne
Pochodne kumaryny (acenokumarol, warfaryna)	Zależna od INR	Antagonizm wobec witaminy K	2-4 dni (acenokumarol), 5 dni (warfaryna)	Działanie przeciwkrzepliwe
Heparyna niefrakcjonowana	Zależna od APTT	Antagonizm wobec antytrombin, czynnika Xa, IXa, XIa, XIIa	30-120 minut	Działanie przeciwkrzepliwe
Heparyna drobnocząsteczkowa	Zależna od masy ciała	Antagonizm wobec czynnika Xa	Kilka godzin	Działanie przeciwkrzepliwe

Tabela 1. Działanie leków przeciwplatetowych i przeciwzakrzepowych

w miejscach jej uszkodzenia. Ponadto upośledzenie agregacji prowadzi do zmniejszenia uwalniania z płytek krwi czynników wzrostowych angiogenezy, odgrywających podstawową rolę w procesie naprawy śluzówki⁽³⁾. Kwas acetylosalicylowy upośledza działanie płytek krwi w sposób trwały, przerwanie jego działania wymaga więc syntezy nowych krwinek płytkowych, co możliwe jest dopiero mniej więcej po 7 dniach od jego odstawienia.

INNE NIESTERYDOWE LEKI PRZECIWPALNE (NLPZ)

Pozostałe leki z grupy niesterydowych przeciwzapalnych hamują cyklooksygenazy w sposób odwracalny. Ich efekt przeciwpłytkowy zależy od czasu półtrwania leku i zanika w czasie równym jego pięciokrotności – od 1 dnia (ibuprofen, diklofenak, ketoprofen, indometacyna) do nawet 10 dni (meloksykam, nebumeton)⁽⁴⁾.

Stosowanie kwasu acetylosalicylowego w celu zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym, tj. w dawkach 75-325 mg, powoduje 2-4-krotny wzrost ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Jednoczesne zastosowanie innych leków z grupy NLPZ, w celu osiągnięcia działania przeciwbólowego lub przeciwzapalnego, znacząco zwiększa ryzyko powstania uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego⁽⁵⁾.

POCHODNE TIENOPIRYDYN

Leki z grupy tienopirydyn (tyklopidyna i klopido-grel) nieodwracalnie modyfikują strukturę receptora płytkowego dla adenozynodwufosforanu (ADP), hamując wiązanie się ADP z receptorem i wywołaną przez ADP aktywację glikoprotein IIb/IIIa.

Początek działania przeciwpłytkowego klopido-grelu zależy od wysokości dawki. W przypadku dawki nasycającej (300-600 mg) początek działania uzyskuje się po 2-15 godzinach, w przypadku dawki podtrzymującej (75 mg) działanie rozwija się między 3. a 5. dniem. Czynność płytek krwi wraca do normy mniej więcej po 5 dniach od odstawieniu leku.

Effekt przeciwa-gregacyjny tyklopidyny występuje mniej więcej po 2 dniach jej stosowania. Aby przerwać działanie tyklopidyny przed planowanym zabiegiem, należy ją odstawić mniej więcej na 10-14 dni.

Leki z tej grupy nie uszkadzają bezpośrednio błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Należy jednak pamiętać, że wykazując działanie antyagregacyjne, podobnie jak pochodne aspiryny powodują zahamowanie wydzielania czynników angiogenezy, biorących udział w procesach naprawczych śluzówki. Ponadto wydłużają czas krwawienia, predysponując do krwawień śluzówkowych⁽²⁾.

Wyniki badań wskazują, że w przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących kwas acetylosalicylowy zamiana na klopido-grel nie zmniejsza ryzyka nawrotu krwawienia⁽⁶⁾.

POCHODNE KUMARYNY (ANTAGONIŚCI WITAMINY K)

Doustne leki przeciwkrzepliwe (acenokumarol i warfaryna) działają poprzez zmniejszenie syntezy aktywnych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny, tj. czynnika II, VI, IX i X. Do powstania aktywnych form wymienionych czynników krzepnięcia niezbędne jest działanie witaminy K. Antagoniści witaminy K konkurują z nią o miejsce receptorowe komórki wątrobowej, uniemożliwiając w ten sposób aktywację czynników krzepnięcia. Warfaryna cechuje się okresem półtrwania około 36-42 godzin. Pełne działanie zależne jest od dawki leku i rozwija się w ciągu 2-7 dni stosowania. Działanie leku utrzymuje się do 5 dni od podania.

Acenokumarol cechuje się krótszym okresem półtrwania (około 8 godzin). Pełne działanie przeciwkrzeplowe, również zależne od dawki, uzyskuje się po 3-5 dniach od podania. Działanie leku utrzymuje się krócej, tj. 48-96 godzin.

Effekt działania pochodnych kumaryny zależy od dawki, ale też w dużej mierze od czynników farmakokinetycznych, w tym od interakcji lekowych. Kwas acetylosalicylowy jest jednym z licznych leków nasilających działanie warfaryny i acenokumarolu poprzez wpływ na szybkość metabolizmu leków. Ponadto kwas acetylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne oraz pochodne tienopirydyny, hamując czynność płytek, przyczyniają się do osłabienia działania układu krzepnięcia, tym samym zwiększając ryzyko powikłań krwotocznych⁽⁷⁾.

HEPARYNY

Heparyna niefrakcjonowana hamuje proces krzepnięcia krwi poprzez aktywację antytrombiny, będącej silnym inhibitorem trombiny oraz słabszym czynników krzepnięcia IXa, Xa, XIa i XIIa. Czas półtrwania heparyny niefrakcjonowanej zależy od dawki i wynosi od 30 minut do 2 godzin.

Heparyny drobnocząsteczkowe wykazują przede wszystkim działanie hamujące aktywność czynnika Xa, w mniejszym stopniu trombiny.

Działanie leków rozwija się w pełni mniej więcej po 2-4 godzinach od podania, utrzymuje się kilka godzin (w zależności od substancji działającej).

Kwas acetylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne oraz leki z grupy antagonistów witaminy K nasilają działanie przeciwkrzepliwe heparyny.

SKOJARZONE LECZENIE PRZECIWPŁYTKOWE I PRZECIWKRZEPLIWE U CHORYCH OBCIĄŻONYCH KARDIOLOGICZNIE

Problem krwawień z przewodu pokarmowego staje się szczególnie wyraźny w przypadku chorych, u których za-

stosowano skojarzone leczenie przeciwplatek i przeciwkrzepliwe. Poprzez synergistyczne działanie niekorzystne na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy oraz działanie antyhemostatyczne leki te znacznie częściej powodują krwawienia z przewodu pokarmowego zagrożające życiu.

Skojarzone leczenie przeciwplatek we wskazaniach kardiologicznych okazało się w wielu przypadkach skuteczniejsze niż sam kwas acetylosalicylowy. Jednak równoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i klopidoogrelu wiąże się mniej więcej z 7-krotnie większym ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu ze stosowaniem samego ASA⁽²⁾.

Leki przeciwplatek bywają stosowane łącznie z dostępnymi antagonistami witaminy K, w przypadkach gdy współlistnieją wskazania do przyjmowania każdego z tych leków. Aktualnie skojarzone leczenie przeciwplatek i przeciwkrzepliwe pochodnymi kumaryny stosowane jest przede wszystkim we wskazaniach przedstawionych w tabeli 2⁽⁸⁾.

KLINICZNE CZYNNIKI RYZYKA KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO

Dane z piśmiennictwa świadczą o wpływie pewnych stanów klinicznych na częstość występowania krwawień z przewodu pokarmowego, szczególnie u chorych leczonych przeciwplatekowo. Implikuje to konieczność starannego wywiadu chorobowego oraz oceny stanu klinicznego przed włączeniem leków przeciwkrzepliwych i przeciwplatekowych dla zminimalizowania ryzyka powikłań krwotocznych.

Czynnikami o udowodnionym wpływie zwiększającym ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, poza skojarzonym leczeniem lekami hamującymi układ krzepnięcia, są:

- wywiad choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego;
- wiek ≥ 60 lat;
- współlistniejąca choroba refluksowa przełyku;
- leczenie glikokortykosteroidami;

- przewlekła choroba nerek;
- stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych;
- depresja;
- współlistnienie zakażenia *Helicobacter pylori*^(9,10).

Eradykacja *Helicobacter pylori* dwukrotnie zmniejsza to ryzyko u chorych leczonych aspiryną w profilaktyce chorób układu krążenia^(11,12). Stwierdzenie zakażenia *Helicobacter pylori* u chorych leczonych przeciwplatekowo wymaga wdrożenia postępowania eradykacyjnego. Do czynników o słabszym wpływie zalicza się ponadto płeć żeńską, palenie tytoniu oraz alkohol⁽⁹⁾.

Analiza danych z wywiadu oraz ocena stanu klinicznego pozwala na wdrożenie odpowiedniej edukacji i obserwacji chorego podczas leczenia oraz ustalenie dalszego postępowania, pozwalającego zminimalizować ryzyko powikłań krwotocznych ze strony przewodu pokarmowego. Algorytm postępowania przedstawiono na rys. 1.

DIAGNOSTYKA ENDOSKOPOWA

Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są przyczyną 20-30% krwawień z przewodu pokarmowego. Pojedyncza dawka 600 mg aspiryny u zdrowych ochotników wywołuje wybroczyny oraz drobne nadżerki błony śluzowej żołądka⁽¹³⁾.

Niestety, nie można przewidzieć wystąpienia powikłań, bowiem nie istnieje zależność między jego obecnością a występowaniem objawów brzusznych. Mniej więcej u 2/3 chorych leczonych NLPZ, u których doszło do krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie wystąpiły wcześniejsze objawy dyspeptyczne. Nasilenie objawów ponadto nie koreluje z nasileniem zmian śluzówkowych w obrazie endoskopowym.

Badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego pozwala na ujawnienie istnienia zmian bezobjawowych i wdrożenie odpowiedniego postępowania leczniczego. W praktyce klinicznej jednak wykonywanie badania endoskopowego u każdego chorego leczonego przeciwplatekowo nie jest możliwe z powodu ograniczonej dostępności badania i kosztów. Ważne jest więc, by wykonywać badanie u chorych z objawami zapalenia błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy

Stan kliniczny	Skojarzone leczenie przeciwplatekowe	Leczenie przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe
	Wskazanie	
Choroba niedokrwienna serca	Stan po przebytej przezskórnej angioplastyce tętnic wieńcowych ze stentem	Towarzyszące migotanie przedsionków
	Niestabilna choroba wieńcowa	Towarzyszący zakrzep wewnątrzsercowy
	Stan po zawale mięśnia serca	Współlistniejąca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Przebyty udar mózgu	W wybranych przypadkach	Obecność protezy zastawkowej
		Współlistniejące migotanie przedsionków

Tabela 2. Wskazania do stosowania skojarzonego leczenia przeciwplatekowego i przeciwzakrzepowego

oraz u chorych, u których stwierdza się wymienione wyżej kliniczne czynniki ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

ZALECENIA U CHORYCH LECZONYCH PRZECIWPŁYTKOWO I PRZECIWKRZEPLIWIE, MIEJSCE INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ

Grupą leków o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w zapobieganiu krwawieniom z przewodu pokarmowego są inhibitory pompy protonowej (IPP). W związku z tym odgrywają one kluczową rolę u chorych leczonych lekami przeciwplytkowymi i przeciwkrzepliwymi. Są one lekami rozpowszechnionymi i chętnie stosowanymi z uwagi na łatwość zastosowania, korzystną cenę oraz rzadko występujące działania niepożądane.

Postępowanie u chorych leczonych lekami hamującymi układ krzepnięcia, uwzględniające konieczność włączenia profilaktyki inhibitorem pompy protonowej, przedstawia rys. 1.

Inhibitory pompy protonowej powinny być rutynowo stosowane u chorych przyjmujących ASA w przypadku wywiadu choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego bądź w przypadku istnienia co najmniej 2 innych klinicznych czynników ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (wymienionych powyżej). Ponadto powinny być stosowane u każdego chorego leczonego dwoma lekami przeciwplytkowymi (ASA i kłopidogrel) oraz lekiem przeciwplytkowym i antagonistą witaminy K⁽²⁾.

Szczególnej ostrożności wymagają chorzy przyjmujący kwas acetylosalicylowy z przyczyn kardiologicznych, u których zachodzi konieczność włączenia kolejnego niesterydowego leku przeciwzapalnego, np. w celu uzyskania działania przeciwbólowego. U chorych tych

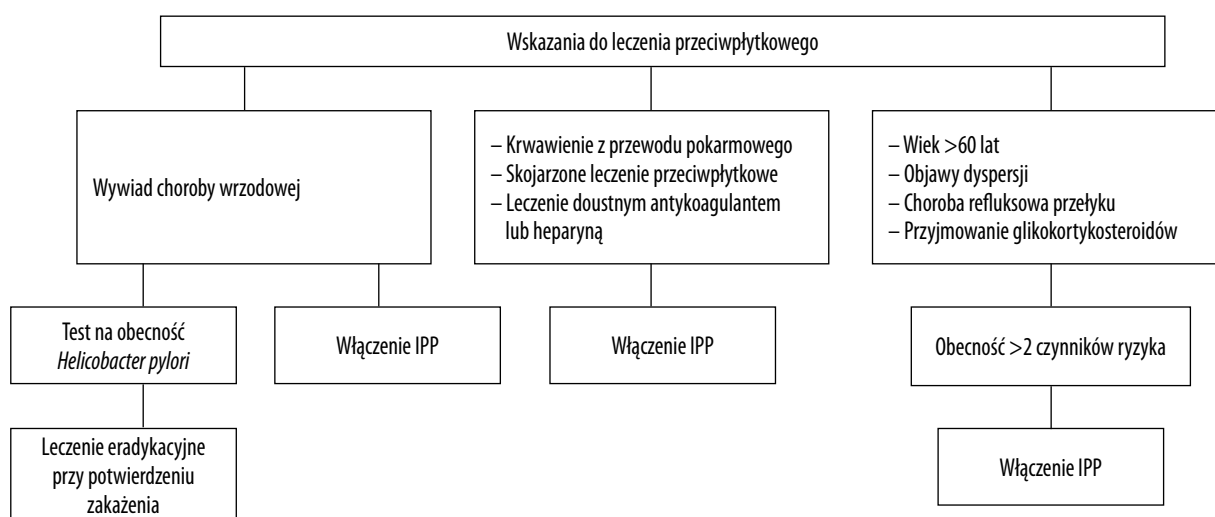
należy również rozważyć włączenie profilaktyki inhibitorem pompy protonowej⁽²⁾.

Problematicznym pozostaje wybór leku z grupy inhibitorów pompy protonowej u chorych leczonych kłopidogrelem. W ostatnim czasie opublikowano wiele doniesień, z których wynika, że wspólne leczenie omeprazolem lub lanzoprazolem osłabia efekt antyagregacyjny kłopidogrelu i może doprowadzić do powikłań zakrzepowych w stencie u chorych po przebytej przezskórnej angioplastyce wieńcowej^(14,15). Efektu tego nie wykazano dla pantoprazolu i esomeprazolu⁽¹⁶⁾. W rekomendacjach zaleca się więc stosowanie u chorych przyjmujących kłopidogrel z przyczyn kardiologicznych raczej dwóch ostatnich⁽¹⁰⁾.

W opozycji do tego poglądu pojawiło się kilka doniesień niewykazujących zwiększenia przez IPP ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych po planowej przezskórnej angioplastyce tętnic wieńcowych przyjmujących kłopidogrel lub prasugrel, pomimo wpływu na zmniejszenie hamowania agregacji płytek. Niedawno opublikowano wyniki retrospektywnej analizy dwóch wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych kłopidogrelu i prasugrelu (TRITON-TIMI 38 i PRINCIPLE-TIMI 44), pod kątem interakcji leków z inhibitorami pompy protonowej. W analizie nie wykazano zwiększenia częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych przyjmujących wraz z pochodną tienopirydyny inhibitor pompy protonowej (każdy) w stosunku do grupy chorych nieprzyjmujących tego leku⁽¹⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Zastosowanie leków przeciwplytkowych i przeciwkrzepliwych jest uzasadnione i wskazane u większości chorych leczonych z powodu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zrozumienie sposobu i profilu działania



110 Rys. 1. Algorytm postępowania u chorych leczonych przeciwplytkowo (na podstawie stanowiska ACCF/ACG/AHA 2008)

leków oraz mechanizmów powodujących występowanie ich działań ubocznych jest kluczowe dla skutecznego i bezpiecznego ich stosowania.

Staranna ocena kliniczna i indywidualne podejście do chorego pozwalają na osiągnięcie pożądaných rezultatów leczniczych, przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka powikłań leczenia. Niezbędne dla osiągnięcia sukcesu terapeutycznego jest też interdyscyplinarne podejście do chorego, warunkowane skuteczną współpracą między klinicystami, popartą zrozumieniem uwarunkowań terapii i jej wpływu na chorego oraz rzetelną wiedzą naukową.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Davie A.P., Love M.P.: CAPRIE trial. *Lancet* 1997; 349: 355-356.
2. Hallas J., Dall M., Andries A. i wsp.: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726.
3. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. i wsp.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents: 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1502-1517.
4. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2769-2812.
5. Goldstein J.L., Lowry S.C., Lanza F.L. i wsp.: The impact of low-dose aspirin on endoscopic gastric and duodenal ulcer rates in users of a non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug or a cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1489-1498.
6. Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M. i wsp.: Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 860-865.
7. Hirsh J., Dalen J., Guyatt G.; American College of Chest Physicians: The Sixth (2000) ACCP guidelines for anti-thrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001; 119 (supl.): 1S-2S.
8. Kosmala W.: Leczenie przeciwplatekowe i przeciwzakrzepowe w chorobach układu krążenia. *Forum Kardiologów* 2001; 6: 1-10.
9. Gil J., Wojtuń S.: Profilaktyka i leczenie uszkodzeń przewodu pokarmowego spowodowanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. *Pol. Merkur. Lekarski* 2009; 26: 353-357.
10. Imiela J., Opolski G., Rydzewska G. i wsp.: Konsensus Grupy Roboczej powołanej przez konsultantów krajowych w dziedzinach chorób wewnętrznych, gastroenterologii i kardiologii w sprawie zasad prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych z przewodu pokarmowego w trakcie leczenia przeciwplatekowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4: 111-113.
11. Chan F.K., Sung J.J., Chung S.C. i wsp.: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350: 975-979.
12. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. i wsp.: 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.
13. Hawkey C.J.: Gastroduodenal problems associated with non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1993; 200: 94-95.
14. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. i wsp.: Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 256-260.
15. Small D.S., Farid N.A., Payne C.D. i wsp.: Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48: 475-484.
16. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M. i wsp.: Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am. Heart J.* 2009; 157: 148.e1-5.
17. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. i wsp.: 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: 989-997.