

Artikel Penelitian

Studi penggunaan Antiplatelet Pada Pasien Stroke Trombotik

Samirah^{1*}, Rafifah Fadhilah², Rifdah Atikah Safitri³, Nafa Rosyida Zanuba³, Abdulloh Machin^{4,5}, Suharjono¹

¹Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

²Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

³Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

⁴Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

⁵Rumah Sakit Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

*) E-mail: samirah@ff.unair.ac.id

Article Info :

Received Date : 13 – 08 – 2024

Revised Date : 14 – 08 – 2024

Accepted Date : 27 – 12 – 2024

ABSTRAK

Stroke trombotik terjadi karena adanya pembentukan trombus yang menyebabkan gangguan fungsi otak. Terapi yang disarankan untuk stroke trombotik adalah terapi antiplatelet. Penelitian bertujuan untuk mengetahui pola penggunaan antiplatelet serta mengidentifikasi *drug-related problems* berupa efek samping dan interaksi obat yang bersifat potensial pada pasien stroke trombotik di unit rawat inap Rumah Sakit Universitas Airlangga. Penelitian merupakan penelitian observasional dengan pengambilan data secara retrospektif menggunakan rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan 40% pasien menggunakan asetosal, 28% menggunakan klopidoogrel, 28% pasien menggunakan kombinasi *dual* antiplatelet asetosal dan klopidoogrel, dan 4% menggunakan kombinasi *dual* antiplatelet asetosal dan cilostazol. *Drug-related problems* berupa efek samping mual dan/atau muntah (16%) dan dispepsia (44%) serta interaksi obat potensial: asetosal dengan *ACE-Inhibitor* (6%), asetosal dengan NSAID (24%), klopidoogrel dengan PPI (6%), klopidoogrel dengan NSAID (10%), dan klopidoogrel dengan statin (48%).

Kata Kunci: Antiplatelet, stroke trombotik, Studi Penggunaan Obat, *Drug-related problems*

Drug Utilization Study of Antiplatelet in Thrombotic Stroke Patients

ABSTRACT

Stroke is the mayor cause of death and disability in Indonesia, with the thrombotic stroke being is the leading cause. Thrombotic stroke occurs due to the formation of a thrombus in the brain's blood vessels, necessitating antiplatelet therapy to prevent recurrent stroke and other cardiovascular diseases. This study aim to identify pattern of antiplatelet therapy, adverse drug reaction, as well as drug-drug interaction related to antiplatelet. A total of 50 adult thrombotic stroke inpatient was observed in this observational-retrospective study. The most frequent antiplatelet used were acetosal (40%), clopidogrel (28%), followed by acetosal clopidogrel combination (28%), and acetosal-cilostazol combination (4%). In this study, 60% of ADR was identified, of which 16% was nausea and vomiting and 44% was dyspepsia. Five potential drug-drug interaction were identified, including acetosal-ACE inhibitor (6%), acetosal-NSAID (24%), Clopidogrel-PPI (10%), and Clopidogrel-Statin (48%).

Keywords: Antiplatelet, Thrombotic stroke, Drug Utilization Study, ADR, DD

1. PENDAHULUAN

Stroke menyebabkan 5,5 juta kematian di dunia dengan 39% kematian terjadi pada usia dibawah 70 tahun (1). Stroke merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas di Indonesia. Angka kematian dan *disability-adjusted life years* (DALYs) stroke di Indonesia mencapai 193,3/100.000 dan 3382,2/100.000. Jumlah tersebut dilaporkan tertinggi di kawasan Asia Tenggara (2).

Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Indonesia 2023, prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3 per 1.000 penduduk (3). Stroke iskemik merupakan jenis stroke dengan prevalensi tertinggi di Indonesia dan di dunia. Studi oleh AHA dan PERDOSSI melaporkan prevalensi stroke iskemik mencapai 70-76% dari seluruh kejadian stroke (4,5). Stroke iskemik terklasifikasi menjadi dua tipe, yaitu stroke embolik dan stroke trombotik dengan kejadian terbesar adalah stroke trombotik (6).

Antiplatelet dan antikoagulan digunakan sebagai terapi stroke iskemik untuk mengembalikan perfusi darah ke otak (7). Antiplatelet diindikasikan untuk stroke trombotik. Jenis antiplatelet yang direkomendasikan oleh beberapa *guideline* yaitu asetosal, klopidothrel, dan cilostazol (4,8,9).

Hasil Survei Kesehatan Indonesia 2023 melaporkan prevalensi tertinggi stroke terjadi pada kelompok usia diatas 75 tahun (41,3 per 1000 penduduk) lalu diikuti kelompok usia diatas 65-74 tahun (35,4 per 1000 penduduk) (3). Kelompok lansia mengalami perubahan kondisi fisiologis sehingga pemilihan antiplatelet perlu mempertimbangkan aspek farmakokinetik dan farmakodinamik obat untuk mengurangi risiko *drug related problem* (DRP). Selain itu lansia berisiko mengalami DRP lain berupa interaksi obat karena polifarmasi (menerima ≥ 5 obat). Contoh interaksi obat antiplatelet adalah asetosal dengan NSAID (10)

Penggunaan antiplatelet perlu dimonitoring karena berisiko menyebabkan perdarahan dan efek ini semakin besar pada penggunaan *dual* antiplatelet (11).

Drug Utilization Study (DUS) atau studi penggunaan obat bertujuan untuk mengidentifikasi masalah terkait obat termasuk masalah dan manfaat yang muncul setelah mengkonsumsi obat (12).

Beberapa penelitian DUS telah dilakukan untuk mengetahui pola persepsian antiplatelet pada

pasien stroke trombotik. Studi oleh Kurniasari (2017) menunjukkan asetosal, klopidothrel, dan kombinasi asetosal-klopidothrel adalah antiplatelet yang sering digunakan oleh pasien stroke trombotik di RSUD Dr. Moewardi (13). Studi lain di RSU Kabupaten Tangerang oleh Megawati (2021), didapatkan bahwa pasien rawat inap dengan stroke trombotik mendapatkan monoterapi asetosal 80 mg atau klopidothrel 75 mg (11).

Berdasarkan gagasan di atas, maka perlu dilakukan studi penggunaan obat antiplatelet pada pasien stroke trombotik untuk mengetahui pola penggunaan antiplatelet serta mengidentifikasi *drug related problems* berupa efek samping dan interaksi obat potensial di unit rawat inap Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

2. METODE PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Desain penelitian adalah observasional dengan pengumpulan data secara retrospektif. Sampel penelitian adalah pasien rawat inap dengan diagnosis stroke trombotik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada periode Januari-Desember 2021. Sampel diambil dengan metode *time limited sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien rawat inap berusia 18-65 tahun yang mendapatkan terapi antiplatelet. Kriteria eksklusi meliputi kematian di hari pertama perawatan dan data rekam medik tidak lengkap.

2.2. Analisis Data

Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan pola penggunaan antiplatelet dan *drug-related problems* berupa efek samping obat dan interaksi obat potensial antiplatelet.

2.3. Ethical Clearance

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya dengan nomor etik 028/KEP/2022.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran data rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis stroke trombotik periode Januari-Desember 2021, didapatkan 100 pasien. Namun, hanya 68 rekam medis yang berhasil dikumpulkan, hal ini disebabkan permasalahan teknis. Dari 68 rekam medis, sebanyak 18 rekam medis di eksklusi karena data rekam medis tidak lengkap dan terdapat pasien berusia diatas 65 tahun.

Total 50 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini.

3.1. Demografi Pasien

Tabel 1. menjelaskan tentang profil demografi pasien stroke trombotik. Hasil penelitian menunjukkan penderita stroke trombotik mayoritas adalah laki-laki (58%). Hasil ini sesuai dengan studi *kohort* di China, yang menyatakan bahwa insiden stroke iskemik pada pasien laki-laki lebih sering terjadi dibandingkan dengan perempuan (1078, 82/100.000 pasien per tahun vs. 527,41/100.000 pasien per tahun, $p < 0,001$) (14).

Tabel 1. Profil Demografi Pasien

Karakteristik	Pasien (n=50)	%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	29	58
Perempuan	21	42
Usia (tahun)		
17-25	0	0
26-35	1	2
36-45	14	28
46-55	14	28
56-65	21	42
Komorbid		
Hipertensi	29	58
Diabetes Mellitus	17	34
Stroke	12	24
Dislipidemia	2	4

Hal ini dikarenakan laki-laki memiliki prevalensi lebih tinggi terkait faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi seperti merokok, kolesterol, penyakit arteri koroner dan penyakit arteri perifer (15).

Kejadian stroke trombotik lebih banyak dialami oleh pasien dengan rentang usia 56-65 tahun (42%), kemudian usia 36-45 tahun (28%) dan usia 26-35 tahun (2%). Kejadian stroke berbanding lurus dengan peningkatan usia, insiden stroke akan meningkat dua kali lipat tiap 10 tahun setelah usia 55 tahun (16). Proses penuaan menjadi faktor non-modifikasi terkuat penyebab stroke iskemik. Proses penuaan

menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah sehingga berakibat pada kejadian aterosklerosis (17).

Komorbid yang sering dialami oleh pasien adalah hipertensi (58%) dan diabetes mellitus (34%). Pada hipertensi terjadi *remodeling* pada arteri sehingga akan memperkecil diameter lumen, apabila hal ini berkepanjangan akan menyebabkan hipoperfusi dan gangguan pada hemodinamik. Selain itu hipertensi berkaitan dengan disfungsi endotel dan berkurangnya oksida nitrat yang mempunyai efek negatif bagi otak (18). Penelitian Global Burden of Stroke di tahun 2017 menunjukkan bahwa 64% pasien stroke sudah menderita hipertensi sebelum serangan pertama. Hal ini membuktikan bahwa terdapat hubungan antara hipertensi dengan kejadian stroke (19).

Pasien dengan diabetes lebih rentan mengalami aterosklerosis. Kombinasi antara hiperglikemia dengan hipertensi akan meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi salah satu nya adalah stroke (20). Pada diabetes terjadi peningkatan deposit lemak dan mempercepat terjadinya aterosklerosis pada pembuluh darah, hal ini akan berisiko terjadi sumbatan dan pecah nya pembuluh darah yang mengakibatkan timbul serangan stroke (15).

3.2. Pola Penggunaan Antiplatelet

Tabel 2. menunjukkan terapi antiplatelet yang digunakan oleh pasien stroke trombotik di Rumah Sakit Universitas Airlangga. Antiplatelet yang paling banyak digunakan adalah monoterapi asetosal (40%), diikuti dengan monoterapi klopidoogrel (28%), dan kombinasi *dual* antiplatelet asetosal-klopidoogrel (24%) serta kombinasi *dual* antiplatelet asetosal-cilostazol (4%).

Antiplatelet yang digunakan sesuai dengan *guideline* yang dikeluarkan oleh PERDOSSI (2011), Kementerian Kesehatan RI, 2019 dan AHA /ASA 2021 (4,8,9). Selain itu terapi yang digunakan merupakan terapi antiplatelet yang masuk daftar obat formularium nasional berdasarkan KMK No. HK 01.07/MENKES/6845/2021

Tabel 2. Profil Terapi Antiplatelet

Terapi Antiplatelet	Dosis (mg/hari)	n (%)	Dosis Pustaka (mg/hari)	Pustaka
Monoterapi				
Asetosal	1 x 100	20 (40)	1 x 50-325	(8,9)
Klopidogrel	1 x 75	14 (28)	1 x 75	(4,8,9)
Kombinasi				
Asetosal & Klopidogrel	1 x 100 & 1x75	14 (28)		
Asetosal & Cilostazol	1 x 100 & 2x 100	2 (4)	Cilostazol: 2 x 100	(4,8)

Pada pasien stroke trombotik direkomendasikan penggunaan antiplatelet dibandingkan dengan antikoagulan untuk mengurangi kejadian stroke berulang dan kejadian kardiovaskular lain (8,9). Asetosal merupakan antiplatelet yang paling banyak digunakan pada fase akut dan sebagai pencegahan stroke berulang baik diberikan monoterapi ataupun kombinasi (21). Sebuah penelitian secara acak menguji asetosal untuk stroke iskemik melaporkan adanya manfaat pemberian sesegara mungkin untuk mengurangi risiko stroke berulang (22).

Klopidogrel merupakan *prodrug*, yang dalam bentuk aktifnya menghambat secara selektif reseptor P2Y₁₂. Hasil uji meta analisis melaporkan hasil risiko kejadian kardiovaskular mayor lebih rendah pada pasien yang menggunakan klopidogrel dibandingkan dengan asetosal, namun angka mortalitas kedua kelompok tidak berbeda signifikan (23).

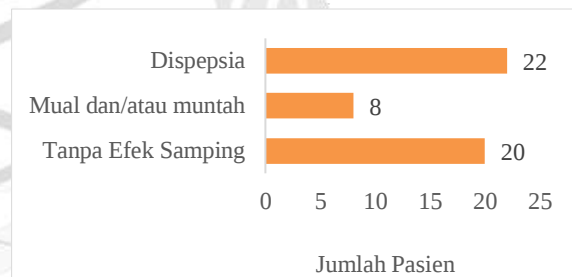
Terapi kombinasi yang didapatkan pada penelitian adalah kombinasi antara asetosal dengan klopidogrel dengan asetosal dengan cilostazol. Klopidogrel dengan asetosal diberikan 12-24 jam pasca serangan stroke kemudian dilanjutkan selama 21-90 hari untuk mencegah serangan kedua (9). Studi meta analisis menunjukkan bahwa terapi kombinasi asetosal dengan klopidogrel lebih efektif dibandingkan dengan monoterapi asetosal dalam mencegah serangan stroke kedua, tetapi terapi kombinasi memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi (24).

Kombinasi cilostazol dengan asetosal digunakan pada pasien stroke iskemik dengan stenosis arteri intrakranial menunjukkan kombinasi ini dapat mengurangi perkembangan stenosis dibandingkan dengan monoterapi asetosal atau

klopidogrel atau kombinasi asetosal dan klopidogrel. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Toyoda et al. 2015 menunjukkan bahwa kombinasi dengan cilostazol dapat menurunkan pencegahan stroke berulang pada pasien dengan risiko tinggi (25).

Drug related-problems

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 8 pasien (16%) mengalami efek samping mual dan/atau muntah dan 22 pasien (44%) mengalami dispepsia (Gambar 1.)



Gambar 1. Kejadian Efek Samping Antiplatelet

Efek samping mual dan /atau muntah serta dispepsia disebabkan karena penggunaan asetosal, klopidogrel, atau kombinasi asetosal dan klopidogrel (Tabel 3.)

Tabel 3. Kejadian ESO Berdasarkan Jenis Antiplatelet

Obat Penyebab	Efek Samping Obat	
	Mual dan/atau muntah	Dispepsia
	n (%)	n (%)
Asetosal	3 (6)	11 (22)
Klopidogrel	4 (8)	9 (18)
Asetosal & klopidogrel	1 (2)	2 (4)

Asetosal menyebabkan efek samping gastrointestinal karena aksinya pada penghambatan siklooksigenasi yang menyebabkan ulkus pada saluran gastrointestinal dan perdarahan pada gastrointestinal bagian atas (26).

Interaksi obat potensial yang ditemukan pada penelitian ini terdiri dari lima jenis interaksi, yaitu interaksi Asetosal-ACEI, Asetosal-NSAID, Klopido-grel-NSAID, Klopido-grel-PPI, dan

Klopido-grel-Statin (Tabel 4.) Interaksi klopido-grel-PPI bersifat mayor, dan interaksi lainnya bersifat moderat. Interaksi klopido-grel-PPI bersifat farmakokinetik (27). Klopido-grel merupakan *prodrug* yang dimetabolisme oleh enzim CYP19, sedangkan *proton-pump inhibitor* (PPI) akan menghambat aktivitas CYP19. Penggunaan PPI bersamaan dengan klopido-grel berakibat pada terganggunya agregasi platelet (27–29).

Tabel 4. Interaksi Obat Potensial

Interaksi Obat	Efek Interaksi	^a Signifikansi Klinis	Jumlah pasien n (%)
Asetosal- ACEI	Menurunkan efektivitas ACEI	Moderat	3 (6)
Asetosal- NSAID	Meningkatkan <i>GI bleeding</i>	Moderat	12 (24)
Klopido-grel- NSAID	Meningkatkan <i>GI bleeding</i>	Moderat	5 (10)
Klopido-grel- PPI	Menurunkan efektivitas klopido-grel	Mayor	3 (6)
Klopido-grel- Statin	Menurunkan efektivitas klopido-grel	Moderat	24 (48)
^a (27-29)			

Penggunaan bersamaan harus dihindari. Alternatif PPI yang dapat digunakan bersama klopido-grel adalah lansoprazol dan pantoprazol. Hal ini didukung oleh studi retrospektif oleh Karalliedde (2016) menyatakan tidak ada interaksi yang secara klinis bermakna antara klopido-grel dengan lansoprazol (29).

Kelemahan penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil dan pengamatan dilakukan secara retrospektif.

8. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, terapi antiplatelet yang digunakan sudah sesuai *guideline*. Pasien menggunakan antiplatelet asetosal, klopido-grel, atau *dual* antiplatelet (asetosal-klopido-grel & asetosal-cilostazol). *Drug-related problems* berupa ESO

mual dan/atau muntah serta dispepsia, dan interaksi obat potensial bersifat mayor dan moderat.

9. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf rawat inap Rumah Sakit Universitas Airlangga yang telah membantu proses penelitian ini.

10. PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

11. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Lindsay M., Norving B, Sacco R., Brainin M, Hacke W, Martians S, et al. Global Stroke Fact Sheet 2019 World Stroke Organization [Internet]. 2019. Available from: https://www.worldstroke.org/assets/downloads/WSO_Fact-sheet_15.01.2020.pdf
- Venkatasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. Stroke epidemiology in south, east, and south-east asia: A review. *J Stroke*. 2017;19(3):286–94..
- Kementrian Kesehatan. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) Dalam Angka. 2023.
- PERDOSSI. Guideline Stroke. 2011.
- AHA. 2022 Heart Disease and Stroke Statistics Update Fact Sheet At-a-Glance [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 8]. Available from: <https://www.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/2022-Stat-Update-At-a-Glance.pdf>
- Astuti AT, Subanti S, Susanti Y. Regresi Logistik Biner untuk Mengetahui Faktor Risiko yang

- Mempengaruhi Stroke Non-Hemoragik pada Usia Produktif. In: Prosiding Konferensi Nasional Penelitian Matematika dan Pembelajarannya. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2019.
7. Assaafi MH, Ardana M, Masruhim MA. Evaluasi Terapi Obat Antiplatelet Pada Pengobatan Pasien Stroke Di Instalasi Rawat Inap Rsud Am Parikesit Tenggarong Periode Tahun 2014. In: Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Ke-4. 2016. p. 20-21 Samarinda 20-21 Oktober 2016.
 8. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Stroke. 2019. 1–151 p.
 9. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021. 364–467 p.
 10. Younis LS, Mohammed IM, Najah HT, Haider AM. Antiplatelet Drugs Overview. *GSC Biol Pharm Sci*. 2020;10(01):81–9.
 11. Megawati S, Rahmawati R, Fathonah N. Evaluasi Penggunaan Obat Antiplatelet Pada Pasien Stroke Iskemik Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Kabupaten Tangerang Tahun 2019. *J Farmagazine*. 2021;8(1).
 12. Strom B., Kimmel S. *Textbook of Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York: Wiley Blackwell; 2021.
 13. Kurniasari D. Evaluasi Rasionalitas Obat Antiplatelet Pada Pasien Stroke Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Periode 2016. 2017.
 14. Wang Y, Dai Y, Zheng J, Xie Y, Guo R, Guo X, et al. Sex difference in the incidence of stroke and its corresponding influence factors: Results from a follow-up 8.4 years of rural China hypertensive prospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–10.
 15. Kesuma NMTS, Dharmawan DK, Fatmawati H. Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko stroke iskemik berdasarkan stroke risk scorecard di RSUD Klungkung. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3):720–9.
 16. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
 17. Yousufuddin M, Young N. Aging and Ischemic Stroke. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(9):2542–4.
 18. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2129–49.
 19. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
 20. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. Vol. 37, *Stroke*. 2006. 1583–1633 p.
 21. Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, et al. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. 2022;56(10):1159–73.
 22. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet therapy in ischemic stroke and transient ischemic attack: An overview of major trials and meta-analyses. *Stroke*. 2019;50(3):773–8.
 23. Paciaroni M, Ince B, Hu B, Jeng JS, Kutluk K, Liu L, et al. Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:1–12.
 24. Yang Y, Huang Z, Zhang X. Efficacy and safety of clopidogrel and/or aspirin for ischemic stroke/transient ischemic attack. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27804.
 25. Toyoda K, Uchiyama S, Hoshino H, Kimura K, Origasa H, Naritomi H, et al. Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): A randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke*. 2015;10(2):253–8.
 26. Schror K, Voelker M. NSAIDs and Aspirin: Recent Advances and Implications for Clinical Management. In: Lanas A, editor. *NSAIDs and Aspirin*. Springer Charn; 2016.
 27. Preston CL. *Stockley's Drug Interaction Pocket Companion* 2015. London: Pharmaceutical Press; 2014.
 28. Polzin A, Zeus T, Schror K, Kelm M, Hohlfield T. Dipyrrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1725–6.
 29. Karalliedde L., Clarke S., Gotel U, Karalliedde J. *Adverse Drug Interaction A Handbook for Prescribers*. 2nd ed. CRC Press; 2016.