Επεμβάσεις στοματικής χειρουργικής σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ασπιρίνη. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Στέλλα ΠΑΠΑΜΙΚΙΔΟΥ[1], Νικόλαος ΚΟΛΟΜΒΟΣ[2], Νάντια ΘΕΟΛΟΓΗ - ΛΥΓΙΔΑΚΗ[2]

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, (Δ/ντής: Καθηγητής Χ. Περισανίδης), Οδοντιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Surgical procedures in patients on aspirin. Literature Review

Stella PAPAMIKIDOU[1], Nikolaos KOLOMVOS[2], Nadia THEOLOGIE - LYGIDAKIS[2]

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, (Head: Professor Christos Perisanidis), Dental School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση
Literature Review

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η ασπιρίνη, με δραστικό συστατικό το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αναφέρεται ως το πρωτότυπο από τα συνήθη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και αποτελεί μέτρο σύγκρισης με όλα τα νεότερα. Συνδυάζει ισχυρή αντιπυρετική, αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση. Για την τελευταία, η ασπιρίνη χορηγείται χρονίως προληπτικά για την αποφυγή καρδιαγγειακού επεισοδίου ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και θεραπευτικά σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η χρόνια λήψη ασπιρίνης για την εν λόγω ιδιότητά της αφορά και τον οδοντίατρο όταν προγραμματίζει χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς μπορεί να παρουσιαστεί αυξημένη αιμορραγία διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Η διαχείριση του ασθενή στις περιπτώσεις αυτές εξαρτάται από την αιτία λήψης της ασπιρίνης και την δοσολογία, την συγχορήγηση ή όχι άλλων αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών φαρμάκων και την βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης. Πιθανή διακοπή της περιεγχειρητικά, γίνεται μετά την αξιολόγηση των παραπάνω και επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό. Κατά την διενέργεια επέμβασης με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο όπως πολλαπλές ή χειρουργικές εξαγωγές, προπροσθετική χειρουργική ή χειρουργική περιοδοντίου, οι χειρισμοί πρέπει να είναι κατά το δυνατόν ατραυματικοί και να συνοδεύονται από επιμελή αιμόσταση και χρήση αιμοστατικών μέσων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ασπιρίνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, χρόνια λήψη, οδοντιατρικές επεμβάσεις, αιμορραγικός κίνδυνος.

Παρελήφθη: 25/1/2021 - Έγινε δεκτή: 1/6/2021

SUMMARY: Aspirin is referred to as the original of the common non-steroid anti-inflammatory drugs and is used as a comparison measure to new ones. Aspirin, whose active ingredient is acetylsalicylic acid, combines strong antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and anticoagulant action. For the latter, aspirin is administered on an ongoing basis to patients for the prevention of cardiovascular events or recurrence of cerebral thrombosis and therapeutically to patients with a history of heart attack or ischemic stroke. Taking aspirin as an anticoagulant chronic medication concerns dentists especially when it comes to surgical procedures as it is likely to cause increased bleeding perioperatively. The management of the patient on aspirin varies depending on the reason aspirin is administered and its dosage, the co-administration of other antiplatelet or anticoagulant drugs and the severity of the surgical procedure itself. An interruption of antiplatelet medication is decided after assessing the above-mentioned criteria and consulting the patient's physician. Additionally, in cases of increased bleeding risk like complex extractions, preprosthetic surgery, periodontal surgery, the procedure needs to be performed as atraumatically as possible and be accompanied by local haemostatic measures.

KEY WORDS: aspirin, acetylsalicylic acid, ASA, antiplatelet drugs, surgical procedures, bleeding risk.

Paper received: 25/1/2021 - Accepted: 1/6/2021

[1]*Μεταπτυχιακή φοιτήτρια Οδοντοφατνιακής Χειρουργικής*
[2] *Επίκουρος Καθηγητής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ασπιρίνη, με δραστικό συστατικό το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (aspirin, acetylsalicylic acid, ASA), συνδυάζει ισχυρή αντιπυρετική, αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιθρομβωτική-αντιαιμοπεταλική δράση. Προϊόν της φαρμακοβιομηχανίας Bayer®, έτυχε ευρύτατης χρήσης κυρίως για τις τρεις πρώτες ιδιότητες, μονοπωλώντας την αγορά από το 1900 έως το 1950, οπότε κυκλοφόρησε η παρακεταμόλη, που επικράτησε σε μεγάλο βαθμό. Αναφέρεται ως το πρωτότυπο από τα συνήθη μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και αποτελεί μέτρο σύγκρισης για όλα τα νεότερα (Morley 1997, Πατάπης 2002, Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007, Arnett και συν. 2019).

Η ασπιρίνη κυκλοφορεί σε διάφορες συγκεντρώσεις του φαρμάκου από 75-1800mg αλλά και σε μορφή γαστροανθεκτικού ή μη δισκίου και αναβράζοντος ή μη.

Σήμερα η ασπιρίνη χορηγείται κυρίως για την αντιθρομβωτική της ιδιότητα. Προς τούτο και ανάλογα με την περίπτωση, χορηγείται χρονίως θεραπευτικά ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα σχετικά σκευάσματα, ή προφυλακτικά σε ειδικές περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου, με διαφορετική ημερήσια δοσολογία (Τεσσερομμάτη 2003, European Society Cardiology 2004, 2017 και 2018, Grines και συν. 2007, Howland και Mycek 2007, Douketis και συν. 2012, Li και συν. 2015, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Arnett και συν. 2019, Ockerman και συν. 2020). Όμως η αντιθρομβωτική προστασία που παρέχει στους ασθενείς η χρόνια λήψη ασπιρίνης μπορεί να αποτελέσει μειονέκτημα σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, λόγω της επιμήκυνσης του χρόνου ροής και της αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η καταγραφή της θέσης της επιστημονικής κοινότητας, σχετικά με την περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως ασπιρίνη ως αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο και πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση στην στοματική κοιλότητα.

Σχετικά με την μεθοδολογία της ανασκόπησης, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μέσω των μηχανών PubMed/Medline, Scopus και Google Scholar, με λέξεις κλειδιά [aspirin]/[acetylsalicylic acid]AND [dental patient], [antiplatelet drugs]AND [oral surgery]/[bleeding risk], [aspirin]AND [surgical procedures], [aspirin]AND [oral surgery], [aspirin]AND [bleeding risk]AND [surgical procedures], [preventive use]AND [ASPIRIN] για το χρονικό διάστημα από το 2000 έως και σήμερα. Παρόλα αυτά τελικά συμπεριλάβαμε και πέντε παλαιότερα άρθρα που προέκυψαν από τις επιλεγμένες μελέτες, τα οποία κυρίως αφορούσαν βασικές γνώσεις φυσιολογίας. Κριτήρια επιλογής για τις βιβλιογραφικές παραπομπές που συμπεριλήφθηκαν ήταν να προέρχονταν από περιοδικά με αξιολόγηση των άρθρων (peer-reviewed). Τα άρθρα που μελετήθηκαν τελικά είναι 83.

INTRODUCTION

Aspirin, whose active ingredient is acetylsalicylic acid, ASA) combines strong antipyretic, anti-inflammatory, analgesic and anticoagulant effect. A product of Bayer® pharmaceutic industry, was widely acceptable due to its first three characteristics, dominating the market from 1900 until 1950, when paracetamol was released and prevailed the market to a great extent. It is being referred to as the original from the common non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and is used as a comparison measure to new ones (Morley 1997, Patapis 2002, Tesserommati 2003, Howland and Mycek 2007, Arnett et al. 2019).

Aspirin comes in various concentrations of the drug from 75 to 1800 mg, but also in the form of gastro-resistant and effervescent or not tablet.

Today, aspirin is administered mainly for its anticoagulant capacity. Due to that and depending on the case, it is chronically administered therapeutically as monotherapy or in conjunction with other relevant drugs, or preventively in special cases of increased risk, under different daily dose (Tesserommati 2003, European Society Cardiology 2004, 2017 and 2018, Grines et al. 2007, Howland and Mycek 2007, Douketis et al. 2012, Li et al 2015, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Arnett et al. 2019, Ockerman et al. 2020). However, the anticoagulant protection that the chronic administration of aspirin offers to the patients can be a disadvantage in case of surgical procedures, due to the elongation of the blood flow time and the increased bleeding risk.

The purpose of the present literature review is the documentation of the position of the scientific community, regarding the perioperative management of the patients who take aspirin on a chronic basis as an anticoagulant drug and are going to be subjected to a surgical procedure in the oral cavity.

Regarding the methodology of the review, we performed a search through the searching engines of Pubmed/Medline, Scopus and Google Scholar, with key words [aspirin]/[acetylsalicylic acid] and [dental patient], [antiplatelet drugs] and [oral surgery]/[bleeding risk], [aspirin] and [surgical procedures], [aspirin] and [oral surgery], [aspirin] and [bleeding risk] and [surgical procedures], [preventive us] and [aspirin] from 2000 until today. Nevertheless, we included five older articles that we found from the selected studies, mainly referring to basic knowledge of Physiology. The selection criteria for the included articles was to come from peer-reviewed journals. The final selection included 83 articles.

Μηχανισμός της αντιθρομβωτικής δράσης της ασπιρίνης

Σε ρήξη των αγγείων και αιμορραγία, φυσιολογικά πυροδοτείται μία περίπλοκη σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και του καταρράκτη της πήξης με σκοπό τον σχηματισμό θρόμβου και τον έλεγχο της αιμορραγίας (Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018). Για περιγραφικούς λόγους, ο μηχανισμός της αιμόστασης χωρίζεται σε τρία στάδια: την πρωτογενή αιμόσταση (σύσπαση τραυματισμένου αγγείου και δημιουργία πρωτογενούς αιμοπεταλιακού θρόμβου), την δευτερογενή αιμόσταση (δημιουργία πλέγματος ινώδους και σταθεροποίηση θρόμβου) και την ινωδόλυση (ελέγχει την αύξηση του θρόμβου και την διάλυση αυτού) (Schulze και Shivdasani 2005, Furie και Furie 2008). Πιο συγκεκριμένα, με τον αγγειακό τραυματισμό, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από την θρομβίνη, το κολλαγόνο και το αδενοσινοδιφωσφορικό οξύ (ADP) καταλήγοντας έτσι στην ενεργοποίηση των φωσφολιπασών της αιμοπεταλιακής μεμβράνης, οι οποίες απελευθερώνουν αραχιδονικό οξύ. Αρχικά αυτό μετατρέπεται από την κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) σε προσταγλαδίνη H_2, συνεχίζοντας με τον μεταβολισμό αυτής σε θρομβοξάνη A_2 που απελευθερώνεται στο πλάσμα. Η θρομβοξάνη A_2 που παράγεται από τα συσσωρευμένα αιμοπετάλια συντελεί στην επιπρόσθετη διεργασία της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, λειτουργία ιδιαίτερα σημαντική για την δημιουργία του θρόμβου. Στο στάδιο αυτό δρα ο αντιαιμοπεταλιακός μηχανισμός της ασπιρίνης αναστέλλοντας την σύνθεση της θρομβοξάνης A_2 στα αιμοπετάλια, μέσω μη αναστρέψιμης ακετυλίωσης ενός μορίου σερίνης που αποκλείει το αραχιδονικό οξύ από την ενεργό θέση του ενζύμου, αναστέλλοντας έτσι την COX-1. Με τον τρόπο αυτό, η ισορροπία των χημικών μεσολαβητών μετατοπίζεται υπέρ της δράσης της προστακυκλίνης (PGI2), η οποία εμποδίζει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Πατάπης 2002, Τεσσερομμάτη 2003, European Society Cardiology 2004, Howland και Mycek 2007).

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης είναι ταχύτατη και διαρκεί όσο η ζωή του απύρηνου αιμοπεταλίου, δηλαδή 7 έως 10 ημέρες. Αναφέρεται ότι 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου, στην κυκλοφορία υπάρχουν αρκετά νέα αιμοπετάλια ώστε η αιμόσταση να έχει επανέλθει σε φυσιολογικά πλαίσια (Χατζηπέτρου και συν. 2005, Douketis και συν. 2012, Darawade και συν. 2014, Lee και συν. 2014, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018).

Mechanism of the anticoagulant action of aspirin

In case of vessel rupture and bleeding, a complex physiological sequence of interactions is being triggered between platelets, endothelial cells and the coagulation cascade in order to create a blood clot and control bleeding (Tesserommati 2003, Howland and Mycek 2007, Melakopoulos and Karabinos 2018). For descriptive purposes, the mechanism of hemostasis is separated in three stages: primary hemostasis (contraction of the injured vessel and creation of a primary blood clot), secondary hemostasis (creation of fibrous mesh and stabilization of the clot) and fibrinolysis (control of the augmentation and disintegration of the clot) (Schulze and Shivdasani 2005, Furie and Furie 2008). In particular, with the injury of the vessel, platelets are being activated by thrombin, collagen and adenosin diphosphoric acid (ADP), resulting to activation of phospholipases of the platelet membrane, which release arachidonic acid. Initially, this is converted to prostaglandin H_2 by cyclooxygenase-1 (COX-1), continuing its metabolism into thromboxane A_2, which is released in plasma. Thromboxane A_2 produced by the aggregated platelets contributes to the aggregation process of the platelets, which is an especially important function for the creation of the blood clot. It is at this stage that the anticoagulant mechanism of aspirin acts by arresting thromboxane A_2 synthesis in platelets, through the non reversible acetylation of a serin molecule that blocks arachidonic acid from the active enzyme position, thus, arresting COX-1. In this way, the chemical mediators balance shifts in favor of the action of prostacyclin (PGI2), which inhibits the aggregation of platelets (Patapis 2002, Tesserommati 2003, European Society Cardiology 2004, Howland and Mycek 2007).

The anticoagulant action of aspirin is extremely fast and lasts for a time equal to the life of a platelet without nucleus, that is for 7 to 10 days. It is reported that 36 hours after discontinuance of the drug there are enough new platelets in the blood in order to retrieve natural levels of hemostasis (Chatzipetrou et al. 2005, Douketis et al. 2012, Darawade et al. 2014, Lee et al. 2014, Melakopoulos and Karambinos 2018).

Ταξινόμηση ασθενών ανάλογα με την αιτία που λαμβάνουν ασπιρίνη

1. Περιστασιακή λήψη ως αντιφλεγμονώδες, αντιπυρετικό, αναλγητικό

Με εξαίρεση τυχόν αυξημένη πρόσφατη λήψη του φαρ-

Patient classification according to the cause for aspirin administration

1. Occasional administration as an anti-inflammatory, antipyretic, analgesic drug

Apart from a possible increased recent administration of

μάκου, η κατηγορία αυτή των ασθενών δεν προβληματίζει τον επεμβαίνοντα για πιθανή αιμορραγική διάθεση.

2. Προληπτική λήψη χρονίως ως αντιθρομβωτικό

Η ασπιρίνη χορηγείται προληπτικά για αποφυγή καρδιαγγειακού επεισοδίου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή/και φλεβική θρόμβωση.

Έχει βρεθεί ότι λειτουργεί προστατευτικά εμποδίζοντας την δημιουργία ανεπιθύμητων θρόμβων και ελαττώνοντας τον κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίου επεισοδίου κατά 30% (Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group 2000, Τεσσερομμάτη 2003, European Society Cardiology 2004, Κουτσουβέλης 2006, Howland και Mycek 2007, Ockerman και συν. 2020) ή κατά άλλους ακόμα και κατά 50% (Ikeda και συν. 2014). Η προστατευτική αυτή δράση δεν είναι ίδια σε όλους τους ασθενείς και εξαρτάται από το ιατρικό ιστορικό και την συνύπαρξη και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων όπως κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης. Ο τελευταίος μάλιστα ως επιβαρυντικός παράγοντας για αθηροθρομβωτική και στεφανιαία νόσο, θεωρείται ισοδύναμος με ιστορικό στεφανιαίου επεισοδίου (Κουτσουβέλης 2006, U.S. Preventive Services Task Force 2009, Marik και Cavallazzi 2015, Michaud και συν. 2015, McNellis και Beswick-Escanlar 2016). Συνήθως συστήνεται η χορήγηση μικρών δόσεων 75-100mg ημερησίως για προφύλαξη από καρδιακά αγγειακά νοσήματα, ενώ η ημερήσια δόση των 160mg προτείνεται για αποφυγή θρομβωτικού εγκεφαλικού ή εμφράγματος του μυοκαρδίου (European Society Cardiology 2004 και 2017, Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007, Guirguis-Blake και συν. 2016). Σε άλλες μελέτες, για την προφύλαξη από υποτροπιάζοντα παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, η απαιτούμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται από 160-325mg ημερησίως (Gu και συν. 2015, Arnett και συν. 2019). Ενδεικτικά ως προς την αποτελεσματικότητα της χρόνιας προληπτικής λήψης ασπιρίνης, για τις γυναίκες άνω των 65 ετών, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις μείωσης του στεφανιαίου κινδύνου, ενώ αναφέρεται μείωση του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 25% (Κουτσουβέλης 2006, Howland και Mycek 2007). Σε μελέτη σε άνδρες 55-64 ετών που ελάμβαναν ασπιρίνη προληπτικά, καταγράφηκε ελάχιστη μείωση του αριθμού των εμφραγμάτων σε σύγκριση με εκείνους που δεν ελάμβαναν (49/1000 έναντι 57/1000) (Stegeman και συν. 2015). Σημειώνεται ότι υπάρχουν και αντίθετες απόψεις ως προς την αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης ασπιρίνης με στόχο την πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων (Uchiyama και συν. 2015).

Συμπληρωματικά, νεότερες μελέτες εξετάζουν εκτός από την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, την θετική επίδραση της ασπιρίνης και σε ορισμένους τύπους καρκίνου όπως εκείνους του παχέος εντέρου, του

the drug, this patient category does not present a risk of increased bleeding.

2. Preventive chronic administration as an anti-coagulant drug

Aspirin is administered for the prevention of cardiovascular episode, ischemic stroke and/or venous thrombosis.

It has been found that aspirin functions protectively by inhibiting undesirable clotting and reducing the risk for coronary episode by 30% (Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group 2000, Tesserommati 2003, European Society Cardiology 2004, Koutsouvelis 2006, Howland and Mycek 2007, Ockerman et al. 2020) or even by 50% according to other researchers (Ikeda et al. 2014). This protective action is not the same for every patient and is depending on medical history and the coexistence of other aggravating factors such as smoking, obesity, hyperlipidemia, hypertension and diabetes mellitus. The latter, as a contributing factor for athero-thrombotic and coronary disease, is considered equivalent to a history of coronary episode (Koutsouvelis 2006, U.S. Preventive Services Task Force 2009, Marik and Cavallazzi 2015, Michaud et al. 2015, McNellis and Beswick-Escanlar 2016). Usually, small daily doses of 75-100 mg are recommended for the prevention of cardiovascular diseases, while the daily dose of 160 mg is suggested for the prevention of thrombotic stroke or cardiac infarction (European Society Cardiology 2004 and 2017, Tesserommati 2003, Howland and Mycek 2007, Guirguis-Blake et al. 2016). In other studies, the necessary daily dose for the prevention of recurring transient ischemic strokes ranges from 160-325 mg (Gu et al. 2015, Arnett et al. 2019). Regarding the efficiency of the chronic preventive administration of aspirin, for women over 65 years old, there are no strong indications of decreasing coronary risk, while a decrease in the risk for ischemic stroke by 25% is being reported (Koutsouvelis 2006, Howland and Mycek 2007). In a study including men 55-64 years old receiving aspirin preventively, only a small decrease in the number of infarctions was recorded in comparisson to those who didn't take any aspirin (49/1000 versus 57/1000) (Stegeman et al. 2015). It is worth noticing that opposite opinions exist regarding the effictiveness of the chronic administration of aspirin to prevent strokes (Uchiyama et al. 2015).

In addition, recent studies, apart from the prevention of cardiac diseases, examine the positive impact of aspirin in some types of cancer such as those of the large intestine, the esophagus and the stomach (Cuzick et al. 2015). The results of aspirin effect to breast and ovary cancer are vague (Peres et al. 2016), as well as lung and prostate cancer (Cao et al. 2016). A relevant study reports that with chronic aspirin intake 11 cases of cardiac diseases and 4 cases of the above mentioned cancers

οισοφάγου και του στομάχου (Cuzick και συν. 2015). Ασαφή αποτελέσματα υπάρχουν για την επίδρασή της στον καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών (Peres και συν. 2016), των πνευμόνων και του προστάτη (Cao και συν. 2016). Σχετική μελέτη αναφέρει ότι με την χρόνια λήψη της ασπιρίνης μπορούν να προληφθούν 11 περιπτώσεις καρδιακών νόσων και 4 περιπτώσεις εκ των προαναφερόμενων καρκίνων για κάθε 1000 Αμερικανούς ηλικίας 51-71 ετών (Agus και συν. 2016). Σε άλλη πρόσφατη μελέτη δοκιμάστηκε η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης ασπιρίνης και σκευάσματος που περιέχει στατίνες και αντιϋπερτασικά, στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Yusuf και συν. 2020).

3. Θεραπευτική λήψη χρονίως ως αντιθρομβωτικό

Ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος, καρδιαγγειακού νοσήματος, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με ασταθή ή σταθερή στηθάγχη, με περιφερικές αγγειακές νόσους ή σε ασθενείς που φέρουν stent, λαμβάνουν χρονίως αντιπηκτική αγωγή.

Τα θεραπευτικά σχήματα στις περιπτώσεις αυτές συναντώνται σε πολλούς συνδυασμούς, με την ασπιρίνη να έχει συμπληρωματικό συνήθως ρόλο. Παρότι μειώνει τον κίνδυνο νέου θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ως μονοθεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τα αντιπηκτικά φάρμακα (ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά), καθώς παρεμβαίνει μόνο στην πρωτογενή αιμόσταση σε αντίθεση με τα αντιπηκτικά φάρμακα που δρουν στο στάδιο της δευτερογενούς αιμόστασης (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994, European Society Cardiology 2004 και 2017, Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, Marik και Cavallazzi 2015, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Ockerman και συν. 2020).

Η ημερήσια δόση των 320mg ασπιρίνης θεωρείται επαρκής, ενώ αναφέρεται ότι δόση μεγαλύτερη από αυτή μειώνει την αποδοτικότητα της, λόγω αναστολής της παραγωγής προστακυκλίνης. Σχετικά με τις δόσεις που λαμβάνουν ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (εγκατεστημένο ή παροδικό) χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή με άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή, συνήθως χορηγείται ασπιρίνη 50-325mg άπαξ ημερησίως ή ασπιρίνη σε συνδυασμό με αγγειοδιασταλτικό όπως η διπυριδαμόλη ή άλλο αντιθρομβωτικό όπως η κλοπιδογρέλη. Σε ασθενείς μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης δίνονται συμπληρωματικά 75-100mg ασπιρίνης ημερησίως. Σε κάθε περίπτωση, η ημερήσια δόση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος δεν πρέπει να ξεπερνά τα 4gr (Τεσσερομμάτη 2003, Douketis και συν. 2012, Kyriazi 2013, Κωνσταντινίδης και συν. 2016, European Society Cardiology 2017, Arnett και συν. 2019). Σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες, η χορήγηση ασπιρίνης γίνεται εφόρου ζωής εκτός από την περίπτωση αντικατάστασης βαλβίδας όπου η χορήγη-

can be prevented for every 1000 Americans aged 51-71 years old (Agus et al. 2016). In another recent study the efficiency of simultaneous administration of aspirin and a drug containing statins and antihypertensives was tested for the decreased risk of cardiovascular episodes, with promising results (Yusuf et al. 2020).

3. Chronic therapeutic intake as an anticoagulant drug

Patients with a history of infarction, cardiovascular disease, ischemic stroke, with stable or unstable angina, peripheral vascular diseases or in patients with stents receive anti-coagulant drugs on a chronic basis.

Therapeutic regimens in these cases come in multiple combinations, with aspirin often used supplementarily. Although it reduces the risk of a new thromboembolic episode, aspirin is less effective as a monotherapy compared to anticoagulant drugs (vitamin K antagonists, newer oral anti-coagulant drugs), since it affects only primary hemostasis contrary to anticoagulant drugs that act in the secondary hemostasis stage (Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994, European Society Cardiology 2004 and 2017, Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, Marik and Cavallazzi 2015, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Ockerman et al. 2020).

The daily dose of 320mg is considered sufficient, while it is being reported that a larger dose reduces its effectiveness, due to the inhibition of the production of prostacyclin. Regarding the doses received by patients with ischemic stroke (incident or transient) without atrial fibrillation or other indication for anticoagulant treatment, 50-325 mg of aspirin are administered once daily or aspirin combined with a vasolidator drug such as dipyridamole or other anticoagulant such as clopidogrel. In patients after an aortocoronary bypass surgery, 75-100mg of aspirin are supplementarily administered daily. In every case, the daily dose of acetylsalicylic acid should not exceed 4 gr (Tesserommati 2003, Douketis et al. 2012, Kyriazi 2013, Konstantinidis et al. 2016, European Society Cardiology 2017, Arnett et al. 2019). In all the above categories, the administration of aspirin is for life except in cases of cardiac valve replacement, where the administration can be discontinued in a distant time (Verma 2014, Ntaios et al. 2017). In the literature, the action of aspirin in high risk patients results in the decrease of unwanted effects from myocardial infarction as well as the mortality of patients with coronary disease after an infarction episode (Tesserommati 2003, Euro-

ση μπορεί και να διακοπεί σε απώτερο χρόνο (Verma 2014, Ντάιος και συν. 2017).

Βιβλιογραφικά η δράση της ασπιρίνης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπτώσεων από το έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά και της θνητότητας των ασθενών με στεφανιαία νόσο μετά από επεισόδιο εμφράγματος (Τεσσερομμάτη 2003, European Society Cardiology 2004, Howland και Mycek 2007, Arnett και συν. 2019, Ockerman και συν. 2020). Ωστόσο, σημαντικός αριθμός ασθενών υψηλού κινδύνου φαίνεται ότι δεν ωφελείται από τη μονοθεραπεία με ασπιρίνη και έχει καλύτερα αποτελέσματα με την διπλή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Σε μελέτη που τυχαιοποιήθηκαν 7554 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης ή με ασπιρίνη ως μονοθεραπεία, μετά από παρακολούθηση 3,6 ετών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς υπό το διπλό σχήμα υπερτερούσαν καθώς εμφάνισαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα (6.8% έναντι 7.8% αντίστοιχα) και λιγότερα εγκεφαλικά επεισόδια (2.4% έναντι 3.3% αντίστοιχα), αλλά δυστυχώς και περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (2.0% έναντι 1.3% αντίστοιχα) σε σύγκριση με αυτούς υπό μονοθεραπεία (Hwang και συν. 2015, European Society Cardiology 2017, Ντάιος και συν. 2017).

Κατά την κύηση χορηγείται επιλεκτικά αντιπηκτική αγωγή. Είναι γνωστό ότι στην διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται υπερπηκτικότητα που βοηθά στην διατήρηση της λειτουργίας του πλακούντα και συμβάλλει στον περιορισμό της αιμορραγίας κατά τον τοκετό (Roberge και συν. 2016, Collins 2018). Όμως η υπερπηκτικότητα αυτή μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία περιβάλλοντος που προδιαθέτει για θρόμβωση είτε του αγγειακού συστήματος του πλακούντα, είτε του εν τω βάθει φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων. Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία της μητέρας (άνω των 35 ετών), η παχυσαρκία (βάρος σώματος > 80 Kg, BMI > 29), η δεύτερη καισαρική τομή, η πολυτοκία και η προεκλαμψία. Επιβαρυντικά συμβάλλει επίσης η κληρονομική θρομβοφιλία. Στους επίκτητους παράγοντες κινδύνου φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου κατά την κύηση συγκαταλέγονται και οι λοιμώξεις, η συνύπαρξη ενεργού καρκίνου ή συστηματικών νοσημάτων (π.χ. αυτοάνοσα νοσήματα), η φλεβική ανεπάρκεια, το ατομικό ιστορικό προηγούμενου επεισοδίου και τα μέτρια έως υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Roberge και συν. 2016, European Cardiology Society 2018, Collins 2018, Arnett και συν. 2019). Για την αποφυγή των ανωτέρω, συνήθως χορηγούνται στην έγκυο κουμαρινικά, αντιπηκτικά νέας γενιάς ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και σπανιότερα ασπιρίνη εξαιτίας των αρνητικών επιπτώσεών της στο έμβρυο (ΕΟΦ 2007, European Cardiology Society 2018, Arnett και συν. 2019). Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει για την προεκλαμψία, σε εγκύους με μέτριο και υψηλό κίνδυνο

pean Society Cardiology 2004, Howland and Mycek 2007, Arnett et al. 2019, Ockerman et al. 2020). However, a significant number of high risk patients seems to have no benefit from aspirin monotherapy and gets better results with the double regimen with aspirin and clopidogrel. In a study of 7554 randomized patients with atrial fibrillation following a regimen of aspirin and clopidogrel or aspirin as a monotherapy, after a 3,6 years follow-up, it was found that the patients following the double regimen presented fewer cardiovascular events (6.8% versus 7.8% respectively) and fewer strokes (2.4% versus 3.3% respectively), but unfortunately more major bleedings (2.0% versus 1.3% respectively) compared to those under aspirin monotherapy (Hwang et al. 2015, European Society Cardiology 2017, Ntaios et al. 2017).

Anti-coagulant regimen is administered selectively during pregnancy. It is known that during this period increased coagulation is observed helping the function of the placenta and contributing to the limitation of bleeding during delivery (Roberge et al. 2016, Collins 2018). However, hypercoagulability can contribute to the creation of a predisposing environment for thrombosis of either the vascular system of the placenta or the deep venous system of the lower extremities. The most common risk factors are the age of the mother (over 35 years old), obesity (bodyweight >80kg, BMI>29), the second cesarean incision, multiple birth and preeclampsia. Hereditary thrombophilia is also an aggravating factor. Acquired risk factors for venous thromboembolic episode during pregnancy include infections, coexistance of cancer or systemic disease (eg autoimmune diseases), venous insufficiency, a personal history of a former episode and medium to high levels of antiphospholipid antibodies (Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Roberge et al. 2016, European Cardiology Society 2018, Collins 2018, Arnett et al. 2019). For the prevention of the above, coumarin drugs, new generation anticoagulants or low molecular weight heparin are most often administered to the pregnant woman and rarely aspirin due to its negative effects on the fetus (NDO 2007, European Cardiology Society 2018, Arnett et al. 2019). European Cardiology Society recommends the administration of 100-150 mg aspirin daily from the 12th until the 36th-37th week of pregnancy for pregnant women with moderate and high risk of preeclampsia, while it reports for women with coronary disease that low doses of aspirin are a safe therapy during breast feeding (European Cardiology Society 2018).

The anti-coagulant action of aspirin is also being tested today against SARS-CoV-2, since the main causes of death from COVID-19 disease are pulmonary embolism and micro-vessel thrombosis of the lungs or other organs (Chow et al. 2020, Gerotziafas et al. 2020a, Gerotziafas et al. 2020b, Labò et al. 2020, Mackman et al. 2020). There is an interesting correlation of the virus

εμφάνισης, την λήψη ασπιρίνης 100-150mg ημερησίως από την 12η έως την 36η-37η εβδομάδα, ενώ για πάσχουσες από στεφανιαία νόσο αναφέρει ότι η χαμηλές δόσεις ασπιρίνης αποτελούν ασφαλή θεραπεία και κατά την διάρκεια του θηλασμού (European Cardiology Society 2018).

Η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης δοκιμάζεται σήμερα και κατά του κορωνοϊού SARS–CoV-2 καθώς στις κυριότερες αιτίες θανάτου από την νόσο COVID-19 είναι η πνευμονική εμβολή και η μικροαγγειακή θρόμβωση των πνευμόνων ή άλλων οργάνων (Chow και συν. 2020, Gerotziafas και συν. 2020α, Gerotziafas και συν. 2020β, Labò και συν. 2020, Mackman και συν. 2020). Ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η συσχέτιση του ιού με την υπερπηκτικότητα και την αγγειοπάθεια που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τις ανωμαλίες στην μικροκυκλοφορία του αίματος με αποτέλεσμα την επιδείνωση της νόσου (Gerotziafas και συν. 2020β, Labò και συν. 2020, Mackman και συν. 2020, Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης 2020). Πέρα από την αντιαιμοπεταλιακή και την αντιφλεγμονώδη δράση της ασπιρίνης, η οποία συμβάλλει στην προστασία των πνευμόνων έναντι του ιού, ισχυρές ενδείξεις in vitro και με πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν την δράση της ασπιρίνης και στην αναστολή της αντιγραφής και συνεπώς της διάδοσης και της μολυσματικότητας έναντι πολλών RNA ιών στους οποίους ανήκει και ο κορωνοϊός SARS–CoV-2 (Bianconi και συν. 2020, Chow και συν. 2020, Gerotziafas και συν. 2020α). Προς το παρόν η χορήγηση της ασπιρίνης προτείνεται συμπληρωματικά κατά του νέου κορωνοϊού καθώς σχετίζεται με την μείωση εμφάνισης συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενώ ασθενείς υψηλού κινδύνου φαίνεται να επωφελούνται από την πρόωρη χορήγησή της, πάντα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα όπως αντιρετροϊκά, αντιφλεγμονώδη, πλάσμα ασθενών που ανέρρωσαν (Mohamed-Hussein και συν. 2020, Zhai και συν. 2020). Ειδικά για την διαχείριση των εγκύων ασθενών που λαμβάνουν ασπιρίνη και νοσούν από COVID-19 δεν υπάρχουν ακόμα σαφή δεδομένα (Gavillet και συν. 2020, Kwiatkowski και συν. 2020).

with the hypercoagulability and angiopathy caused by the activation of endothelial cells and the abnormalities in the micro-circulation of the blood, resulting in the aggravation of the disease (Gerotziafas et al. 2020b, Labò et al. 2020, Mackman et al. 2020, Greek Hypertension Society 2020). Except from the anti-coagulant and anti-inflammatory action of aspirin, which contributes to the protection of the lungs against the virus, there is strong evidence in vitro and from experimental models supporting the action of aspirin in the inhibition of the replication and, as a result, the ineffectiveness and transmission against many RNA viruses in which coronavirus SARS-CoV-2 is included (Bianconi et al. 2020, Chow et al. 2020, Gerotziafas et al. 2020a). For now, the administration of aspirin is suggested complementarily against the new coronavirus, since it is correlated with a decrease in the occurrence of acute respiratory distress syndrome, while there may be benefit for high-risk patients from the early administration of aspirin, always in combination with other drugs such as antiretroviral, anti-inflammatory, fully recovered patients' plasma (Mohamed-Hussein et al. 2020, Zhai et al. 2020). Especially for the management of pregnant patients with COVID-19 who take aspirin, there isn't any clear evidence yet (Gavillet et al. 2020, Kwiatkowski et al. 2020).

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις της ασπιρίνης με άλλα φάρμακα

Η προστασία που προσφέρει η χρόνια λήψη ασπιρίνης έναντι σοβαρών συστηματικών προβλημάτων πρέπει να αξιολογείται με προσοχή καθώς οι μεγάλες δόσεις της έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένη συχνότητα πρόκλησης αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων και για σοβαρές μείζονες αιμορραγίες (Τεσσερομμάτη 2003, Κουτσουβέλης 2006, Howland και Mycek 2007, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, European Society Cardiology 2017).

Συχνή ανεπιθύμητη δράση της ασπιρίνης αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα με αναφερόμενα συμπτώματα

Side effects and interactions of aspirin with other drugs

The protection from the chronic intake of aspirin against severe systematic diseases must be evaluated with caution, since large doses of aspirin are considered responsible for increased occurrence of hemorrhagic strokes and severe major bleedings (Tesserommati 2003, Koutsouvelis 2006, Howland and Mycek 2007, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, European Society Cardiology 2017).

A common side effect of aspirin is presented in the gastrointestinal tract with reported symptoms of nausea, vomiting, dyspepsia problems, burning, pain, epigastric

ναυτία, εμέτους, δυσπεπτικά ενοχλήματα, καύσο, άλγη, επιγάστρια δυσφορία, σε ποσοστό 10-30%. Η αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος και η μείωση στην παραγωγή βλέννης μπορεί να οδηγήσει σε εξέλκωση του βλεννογόνου και μικροαιμορραγία σε ποσοστό μέχρι 70%, ενώ η μακροχρόνια λήψη υψηλών κυρίως δόσεων, σε πεπτικό έλκος και γενικευμένη αιμορραγία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό επιδεινώνονται όταν καταναλώνεται και αλκοόλ. Επίσης η χρόνια λήψη της ασπιρίνης μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, καθώς η ασπιρίνη επηρεάζει τα στάδια που οδηγούν στην απορρόφηση της βιταμίνης B_{12} και του φυλλικού οξέος (Πρωτόπαπα 1983, Τεσσερομμάτη 2003, European Society of Cardiology 2017, Howland και Mycek 2007, Μαζοκοπάκης και συν. 2009, Guirguis-Blake και συν. 2016, Arnett και συν. 2019).

Άλλη ανεπιθύμητη δράση αφορά σε αλλεργικές εκδηλώσεις, με ή χωρίς κνίδωση και κρίση βρογχικού άσθματος που αναφέρονται σε μικρό ποσοστό, ενώ ασθενείς που πάσχουν από άσθμα εμφανίζουν υπερευαισθησία που κυμαίνεται από 7-15% (Howland και Mycek 2007, Yamashita 2016, Hagan και συν. 2017).

Μέτρια έως σοβαρή ηπατική βλάβη, ιδιαίτερα στην χρόνια χορήγηση, εμφανίζεται σε πάσχοντες από νοσήματα του συνδετικού ιστού. Δυνητικός κίνδυνος αιμόλυσης υπάρχει σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD, ενώ ο κίνδυνος διαταραχής της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας αναφέρεται αυξημένος σε παιδιά ή ηλικιωμένα άτομα που είναι περισσότερο ευαίσθητα σε τοξικές επιδράσεις, κατά την κύηση και την γαλουχία. Η χρόνια λήψη ασπιρίνης ενοχοποιείται επίσης και για κατακράτηση νατρίου και νερού, προκαλώντας οίδημα και υπερκαλιαιμία (Fowler 1987, Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007).

Άλλες ανεπιθύμητες δράσεις της ασπιρίνης αφορούν στο αναπνευστικό σύστημα όπου μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά ο κυψελιδικός αερισμός οδηγώντας σε υπεραερισμό και αναπνευστική αλκάλωση, ενώ σε τοξικά επίπεδα μπορεί να προκληθεί αναπνευστική παράλυση, μεταβολική οξέωση, υποπροθρομβιναιμία, συγχυτικά φαινόμενα και λήθαργος (Fowler 1987, Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως σε μεγάλες δόσεις του φαρμάκου (άνω των 3,5g/24ωρο), ενώ αυτές περιορίζονται σε μικρότερες δόσεις (κάτω των 2,5g/24ωρο), μετά την λήψη τροφής αλλά και εξατομικεύοντας την δοσολογία και τον χρόνο χορήγησης. Ειδικότερα οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα μειώνονται με την λήψη γαστροανθεκτικών δισκίων ενώ τα επεισόδια επαναλαμβανόμενης γαστρεντερικής αιμορραγίας παρουσιάζονται μειωμένα σε ασθενείς που λαμβάνουν και αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Όμως τα γαστροανθεκτικά δισκία δεν ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στο οποίο η θρομβόλυση πρέπει να γίνει άμεσα, οπότε συστήνεται η χορήγηση 300-325mg μη γαστροανθεκτικού σκευά-

discomfort in 10-30% of the cases. The increased secretion of gastric acid and the decreased production of mucus can result in ulceration of the mucus membrane and micro-bleeding in up to 70% of the cases, while chronic intake of mainly high doses, in gastric ulcer and generalized bleeding. The adverse effects from the gastrointestinal tract are worse with alcohol consumption. Moreover, chronic intake of aspirin can lead to anemia, since aspirin impacts the stages that lead to the absorption of vitamin B_{12} and folic acid (Protopapa 1983, Tesserommati 2003, European Society of Cardiology 2017, Howland and Mycek 2007, Mazokopakis et al. 2009, Guirguis-Blake et al. 2016, Arnett et al. 2019).

Another side effect is allergic manifestation, with or without hives and crisis of bronchial asthma reported in small percentage, while patients with asthma present hypersensitivity ranging from 7-15% (Howland and Mycek 2007, Yamashita 2016, Hagan et al. 2017).

Moderate to severe liver damage, especially in chronic intake, is presented in patients with connective tissue diseases. Potential hemolysis risk exists in patients with G6PD deficiency, while a risk of liver or renal dysfunction is reported high in kids or elderly people who are more sensitive to toxic effects, during pregnancy and breast feeding. Chronic aspirin intake is also responsible for the retention of natrium and water, causing swelling and hyperkalemia (Fowler 1987, Tesserommati 2003, Howland and Mycek 2007).

Other side effects of aspirin occur in the respiratory system, where alveolar ventilation may be adversely affected leading to hyperventilation and respiratory alkalosis, while in toxic levels respiratory paralysis, metabolic acidosis, hypothrombinemia, confusion and lethargy can be presented (Fowler 1987, Tesserommati 2003, Howard and Mycek 2007).

Side effects occur mainly in high doses of the drug (over 3.5g/24 hours), while they are limited in lower doses (under 2.5g/24 hours), after eating, but also with the individualization of the dosage and the time of administration. Especially side effects from the gastrointestinal tract are limited with the intake of gastrointestinal tolerant tablets, while the episodes of repeated gastrointestinal bleeding are less in patients who take proton pump inhibitors. However, gastrointestinal tolerant tablets aren't indicated for the treatment of acute myocardial infarction in which thrombolysis must occur immediately, and administration of 300-325 mg of a non-gastrointestinal tolerant aspirin is recommended (Tesserommati 2003, Verma 2014, Puhan et al. 2015, Elwood et al. 2016, Thorat 2016, European Society Cardiology 2017, Ntaios et al. 2017, Arnett et al. 2019).

A brief report in the drugs that interact with salicylic acid follows. When aspirin is combined with coumarin anticoagulants, it enhances their action, which is a therapeutic requisite. Furthermore, aspirin enhances the action

σματος ασπιρίνης (Τεσσερομμάτη 2003, Verma 2014, Puhan και συν. 2015, Elwood και συν. 2016, Thorat 2016, European Society Cardiology 2017, Ντάιος και συν. 2017, Arnett και συν. 2019).

Μία σύντομη αναφορά γίνεται στην συνέχεια και στα φάρμακα που αλληλοεπιδρούν με το σαλικυλικό οξύ. Η ασπιρίνη, όταν συνδυάζεται με κουμαρινικά αντιπηκτικά, ενισχύει την δράση τους, γεγονός που θεραπευτικά είναι ζητούμενο. Επίσης, η ασπιρίνη ενισχύει την δράση των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων, του βαλπροϊικού οξέος (αντιεπιληπτικό φάρμακο) και της μεθοτρεξάτης (ανοσοκατασταλτικός παράγοντας). Αντιθέτως, μειώνει την ουρικοαπεκκριτική δράση των διουρητικών φαρμάκων (φουροσεμίδη, σπειρονολακτόνη). Σε συγχορήγηση με στεροειδή και οξινοποιητικούς παράγοντες (όπως η βιταμίνη C), η ασπιρίνη αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με αλκαλοποιητικούς παράγοντες (όπως το διττανθρακικό νάτριο ως διάλυμα ηλεκτρολυτών) μειώνει τα επίπεδα, ενώ ευνοεί την απορρόφηση της μετοκλοπραμίδης (φάρμακο για λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές). Τέλος, η ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης και κορτικοστεροειδών αυξάνει τον κίνδυνο εξελκώσεων από τον γαστρεντερικό σωλήνα (Χασαπόγιαννη 1976, Τεσσερομμάτη 2003, Howland και Mycek 2007, Arnett και συν. 2019). Σημειώνεται επίσης ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη σε διπλό σχήμα αντιθρομβωτικής αγωγής, καλό είναι να μην χορηγούνται άλλα ΜΣΑΦ καθώς επιτείνουν την αιμορραγική διάθεση αλλά και αυξάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ασπιρίνης από το γαστρεντερικό σύστημα (Douketis και συν. 2012, Κολοκοτρώνης και Παπαδογεωργάκης 2015, Arnett και συν. 2019).

Περιεγχειρητική διαχείριση ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή

Η αξιολόγηση του αιμορραγικού κινδύνου στους ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη γίνεται καταρχήν βάσει κριτηρίων που διαχωρίζουν τις οδοντιατρικές πράξεις σε χαμηλού, μέτριου ή υψηλού κινδύνου ως προς την πιθανότητα αιμορραγίας. Συνυπολογίζονται στην συνέχεια η διάρκεια λήψης, η δοσολογία της ασπιρίνης και η αλληλεπίδραση με άλλα λαμβανόμενα αντιθρομβωτικά φάρμακα (κυρίως κουμαρινικά ή αντιπηκτικά νέας γενιάς), αλλά και τα ευρήματα από το ιατρικό ιστορικό του ασθενή όπως προηγούμενες επεμβάσεις ή ιστορικό αιμορραγικού επεισοδίου καθώς και ο βαθμός κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών εξαιτίας της διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής (Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως μόνο ασπιρίνη

Ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή που υποβάλλονται σε επεμβάσεις χαμηλού ή μέτριου κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας θεωρείται ότι δεν διατρέχουν υψηλό κίνδυνο διεγχειρητικής ή και μετεγχειρητικής κυρίως

of oral hypoglycemic drugs, valproic acid (antiepileptic drug) and methotrexate (immunosuppressing factor). On the other hand, aspirin lowers urine secretion action of diuretic drugs (furosemide, spironolactone). In combination with steroids and acidic factors (such as vitamin C), aspirin increases the levels of the drug in the blood, with alkalic factors (such as electrolyte solution or bicarbonate natrium) it lowers the levels, while it enhances the absorption of metoclopramide (drug for functional gastrointestinal disorders). Finally, the combination of aspirin and corticosteroids increases the danger of ulceration of the gastrointestinal tract (Chasapogianni 1976, Tesserommati 2003, Howland and Mycek 2007, Arnett et al. 2019). It is also noted that administration of NSAIDs to patients taking aspirin in a double antithrombotic regime, is not indicated as they can increase bleeding, as well as the side effects of aspirin from the gastrointestinal tract (Douketis et al. 2012, Kolokotronis and Papadogeorgakis 2015, Arnett et al. 2019).

Perioperative management of patients under anticoagulant regime

The evaluation of bleeding risk in patients taking aspirin is initially based upon criteria differentiating dental treatments in low, moderate or high risk regarding the possible bleeding. The duration of intake, the aspirin dosage and the interaction with other anticoagulant drugs being taken (such as coumarin or new generation anticoagulants), but also the findings from the medical history of the patient, such as previous surgeries or a history of a bleeding episode, as well as the risk for cardiovascular complications due to the discontinuation of the anticoagulant regime are taken into account (Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015).

Patients taking only aspirin in a chronic basis

Patients on antiplatelet regime who undergo surgeries with a low or moderate risk of bleeding are not considered high risk patients for peri- or/and postoperative bleeding. However, surgeries with high risk for bleeding such as multiple surgical tooth extractions, surgeries including raising surgical flaps, pre-prosthetic surgery,

αιμορραγίας. Όμως επεμβάσεις υψηλού κινδύνου για αιμορραγία όπως πολλαπλές χειρουργικές εξαγωγές, επεμβάσεις με αναπέταση κρημνού, προπροσθετική χειρουργική, χειρουργική περιοδοντίου, τοποθέτηση ≥3 εμφυτευμάτων, χειρουργική μαλακών ιστών και λήψη βιοψίας, απαιτούν προσοχή και διαχείριση (Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, van Diermen και συν. 2013, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Sadhasivam και συν. 2016, Rojanaworarit και Limsawan 2017, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018, Ockerman και συν. 2020).

Σύμφωνα με τα σύγχρονα πρωτόκολλα, δεν απαιτείται διακοπή της λήψης της ασπιρίνης αν η ημερήσια δόση δεν υπερβαίνει τα 160mg. Στην περίπτωση υψηλότερης δοσολογίας απαιτείται η συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του ασθενή για βέλτιστη διαχείριση κάθε περίπτωσης και πιθανή περιεγχειρητική διακοπή του φαρμάκου. Το διάστημα διακοπής της ασπιρίνης αποτελεί αντικείμενο συζήτησης στην βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 1 έως 10 ημέρες. Υπάρχουν αναφορές ότι η ασπιρίνη πρέπει να διακόπτεται από 1 έως και 5 ημέρες ώστε να μην εμφανιστεί μετεγχειρητική αιμορραγία ως επιπλοκή, ενώ για υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις να διακόπτεται για 7 έως 10 ημέρες (Nooh 2009, Douketis και συν. 2012, Lee και συν. 2014, Verma 2014, Clinical Excellence Commission 2018, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018). Άλλοι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι πρέπει να διακόπτεται για 3 έως 5 ημέρες και ο ασθενής να τίθεται υπό αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ως θεραπεία ζεύξης (Χατζηπέτρου και συν. 2005). Σε άλλη μελέτη, αν και εξετάζεται διακοπή της ασπιρίνης έως και 7 ημέρες, οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αυτή δεν πρέπει να ξεπερνά τις 3 ημέρες (Darawade και συν. 2014).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αιμόσταση επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου καθώς τότε υπάρχουν στην κυκλοφορία αρκετά νέα αιμοπετάλια, ενώ η πλήρης άρση της ασπιρίνης ως αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα αναιρείται στις 7 ημέρες. Στην κλινική πράξη, η διακοπή των 3 ημερών αρκεί για να μην υπάρξει η ανεπιθύμητη επιπλοκή της αιμορραγίας σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επεμβάσεις, ενώ ταυτόχρονα δεν τίθεται σε κίνδυνο η ζωή του ασθενή (Nooh 2009, Darawade και συν. 2014, Doganay και συν. 2018, Lu και συν. 2018, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018, Ockerman και συν. 2020).

Η αιμορραγική διάθεση των ασθενών που λαμβάνουν χρονίως μόνο ασπιρίνη, καταγράφεται με τον έλεγχο πηκτικότητας και τον χρόνο ροής που εμφανίζεται παρατεταμένος, παρόλο που δεν χρησιμοποιείται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Οι φυσιολογικές τιμές του χρόνου ροής, με την μέθοδο Ivy, μπορεί να κυμαίνονται από 1-6' ανάλογα και με τον χρόνο του μάρτυρα (Καλαντζής 1973, Κολοκοτρώνης και Παπαδογεωργάκης 2015). Φαίνεται όμως ότι τα σημαντικότερα προ-

periodontal surgery, placement of more than 3 dental implants, soft tissue surgery and biopsies, must be performed under caution and proper management (Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, van Diermen et al. 2013, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Sadhasivam et al. 2016, Rojanaworarit and Limsawan 2017, Melakopoulos and Karabinos 2018, Ockerman et al. 2020).

According to current protocols, discontinuation of aspirin intake is not necessary if the daily dose is not over 160mg. In case of higher dosage, we need to communicate with the patient's physician for the best management and possible perioperative discontinuation of the drug. The period of discontinuation of aspirin is under debate in the literature and ranges from 1 to 10 days. It is reported that aspirin should not be taken from 1 to 5 days in order to avoid postoperative bleeding as a complication, while for surgeries with high risk of bleeding it must be stopped for 7 to 10 days (Nooh 2009, Douketis et al. 2012, Lee et al. 2014, Verma 2014, Clinical Excellence Commission 2018, Melakopoulos and Karabinos 2018). Other authors suggest that it must be stopped for 3 to 5 days and the patient should receive low molecular weight heparin as a bridging therapy (Chatzipetrou et al. 2005). In another study, even if the discontinuation of aspirin is being tested for up to 7 days, the authors conclude that it shouldn't exceed 3 days (Darawade et al. 2014).

As already mentioned, hemostasis returns to natural levels 36 hours after the last drug dose since there are enough new blood platelets then, while the full recovery from the antiplatelet action of aspirin is completed in 7 days. Clinically, the 3 day discontinuation is enough to avoid unwanted bleeding in high bleeding risk surgeries, while the patient is safe at the same time (Nooh 2009, Darawade et al. 2014, Doganay et al. 2018, Lu et al. 2018, Melakopoulos and Karabinos 2018, Ockerman et al. 2020).

The bleeding of patients who take aspirin only chronically, is being recorded with the coagulability control and the flow time, which is extended, although this examination is not implemented as a routine. The natural flow time, with Ivy method, may range from 1-6', according to the witness time (Kalantzis 1973, Kolokotronis and Papadogeorgakis 2015). However, it appears that the major problems in dental patients on aspirin occur when the flow time exceeds 20' (Chatzipetrou et al. 2005).

Patients taking aspirin in combination with other antiplatelet, coumarin anticoagulants or new generation anticoagulant drugs.

For these patients, communication with their physician is required and a possible adjustment of the regime if they are going to be subjected to surgery of increased severity. These patients should have a flow time 1.5

βλήματα σε οδοντιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη εμφανίζονται όταν ο χρόνος ροής ξεπερνά τα 20' (Χατζηπέτρου και συν. 2005).

Ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιαιμοπεταλιακά, κουμαρινικά αντιπηκτικά ή αντιπηκτικά νέας γενιάς

Για τους ασθενείς αυτούς, απαιτείται συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό και πιθανώς ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής αν πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση αυξημένης βαρύτητας. Οι ασθενείς πρέπει την ημέρα της επέμβασης να έχουν χρόνο ροής 1,5 φορά πάνω από εκείνον του μάρτυρα, ώστε αφενός να είναι προστατευμένοι και αφετέρου να μην ελλοχεύει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη σε συνδυασμό με άλλα αντιαιμοπεταλιακά (κυρίως κλοπιδογρέλη), δεν απαιτείται τροποποίηση ή διακοπή της αγωγής τους όταν πρόκειται να υποβληθούν σε επεμβάσεις χαμηλού ή μέτριου κινδύνου πρόκλησης αιμορραγίας. Αυτό συμβαίνει διότι με την σωστή διαχείριση των τοπικών αιμοστατικών μέσων, η πιθανή αιμορραγία τίθεται υπό έλεγχο. Όταν όμως υποβάλλονται σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, απαιτείται συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό. Συνήθως συνεχίζουν την λήψη της ασπιρίνης ώστε να μην αυξηθεί ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών επιπλοκών και διακόπτουν την λήψη του συγχορηγούμενου αντιαιμοπεταλικού (7 ημέρες η κλοπιδογρέλη και 10 η τικλοπιδίνη) (Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, Κωνσταντινίδης και συν. 2016, Clinical Excellence Commission 2018, Doganay και συν. 2018, Lu και συν. 2018, Ockerman και συν. 2020).

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ασπιρίνη σε συνδυασμό με κουμαρινικά αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη) απαιτείται προσωρινή διακοπή αυτών και διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης με μειωμένη τιμή INR σε σύγκριση με την συνήθως απαιτούμενη (INR <1,5). Το διάστημα διακοπής των κουμαρινικών καθορίζεται ανάλογα με την ευαισθησία του ασθενούς, τον ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ που χρησιμοποιείται και το χρόνο ημίσειας ζωής του (π.χ. ασενοκουμαρόλη και φενπροκουμόνη έχουν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής ενώ η βαρφαρίνη έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής). Για επεμβάσεις υπό τοπική αναισθησία στο ιατρείο, σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες του θεράποντα, η διακοπή της χορήγησης των κουμαρινικών μπορεί να συνδυάζεται με χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε θεραπευτική δόση (θεραπεία ζεύξης). Οι ασθενείς αυτοί μετρούν καθημερινά την τιμή του INR και αφού υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, ξεκινούν πάλι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά όπως πριν, συνηθέστερα 24 ώρες μετά την επέμβαση (Αγγελόπουλος και συν. 2009, Douketis και συν. 2012, Κολοκοτρώνης και Παπαδογεωργάκης 2015, Chaudhry και συν. 2016, Βρότσος και Καρούσης 2016). Πάντως αναφέρεται ότι η διακοπή των κουμαρινικών αντιπηκτικών για μια μη χειρουργική

times over the witness time at the day of the surgery, in order to be both protected and without increased bleeding risk.

In case of patients taking aspirin in combination with other antiplatelet drugs (mainly clopidogrel), an adjustment or discontinuation of their regime is not necessary for surgeries with low or moderate bleeding risk, as management of bleeding can be achieved with local hemostasis agents. However, in cases of surgeries with high bleeding risk, communication with the physician is required. It appears that most often they continue taking aspirin in order to avoid the increasing risk of cardiovascular complications and discontinue the other antiplatelet drug (7 days for clopidogrel and 10 days for ticlopidine) (Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, Konstantinidis et al. 2016, Clinical Excellence Commission 2018, Doganay et al. 2018, Lu et al. 2018, Ockerman et al. 2020).

Patients taking aspirin in combination with coumarin anticoagulants (warfarin, acenocoumarol) need a temporary discontinuation of those drugs and surgery must be performed with a decreased INR value in comparison to the usually recommended one (INR<1.5). The discontinuation period of coumarin drugs is established according to the sensitivity of the patient, the vitamin K antagonist used and its half life time (e.g. acenocoumarol and fenprocoumon have a short half life time while warfarin has a large half life time). For surgeries under local anesthesia in the dental practice, always according to the physician's recommendations, the discontinuation of the coumarin drugs may be combined with the administration of low molecular weight heparin in a therapeutic dose (bridging therapy). Those patients count INR value daily and start taking coumarin drugs as before, usually 24 hours post-operatively (Aggelopoulos et al. 2009, Douketis et al. 2012, Kolokotronis and Papadogeorgakis 2015, Chaudhry et al. 2016, Vrotsos and Karousis 2016). Nevertheless, it is reported that the discontinuation of coumarin anticoagulants for a non-surgical dental treatment or an extraction, is connected with a 3- to 5-fold greater possibility for a life-threatening thromboembolic stroke in relation to the occurrence of postoperative bleeding, which is controllable with local hemostasis agents. Thus, coumarin anticoagulants as well as aspirin must be stopped after a careful evaluation (Alexander et al. 2002, Aframian et al. 2007, Grines et al. 2007, Nooh 2009, Doganay et al. 2018).

The intake of new generation anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban etc.) in combination with aspirin is not common, while usually it is administered in burdened patients. Special care must be taken to follow the physician's instructions, in order to minimize bleeding risk and protect the patient. Usually, a discontinuation of the anticoagulant is not recommended, only a dose omis-

οδοντιατρική πράξη ή για εξαγωγή, ενέχει για τον ασθενή 3 έως 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης θρομβοεμβολικού επεισοδίου απειλητικού για την ζωή σε σχέση με την εμφάνιση μετεγχειρητικής αιμορραγίας, η οποία είναι ελεγχόμενη με τοπικά αιμοστατικά μέσα. Συνεπώς αυτά όπως και η ασπιρίνη, πρέπει να διακόπτονται έπειτα από προσεκτική αξιολόγηση (Alexander και συν. 2002, Aframian και συν. 2007, Grines και συν. 2007, Nooh 2009, Doganay και συν. 2018).

Η λήψη αντιπηκτικών νέας γενιάς (δαβιγατράνη, ριβαροξαμπάνη κ.ά) σε συνδυασμό με ασπιρίνη δεν είναι συνήθης, ενώ όταν δίνεται συνήθως αφορά επιβαρυμένους ασθενείς. Απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή για την τήρηση των οδηγιών του θεράποντα ιατρού ώστε αφενός να μειωθεί ο αιμορραγικός κίνδυνος και αφετέρου ο ασθενής να είναι προστατευμένος. Συνήθως δεν προτείνεται διακοπή του αντιπηκτικού, παρά μόνο παράλειψη μίας δόσης ή σε σοβαρότερες περιπτώσεις η διακοπή μία ή και δύο μέρες πριν την επέμβαση (Rubboli και συν. 2013, Elad και συν. 2016, Kumar και συν. 2016).

Διαχείριση της αιμορραγίας διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά

Προτιμώνται πρωινές και χρονικά σύντομες συνεδρίες. Επίσης, αν και οι στελεχιαίες αναισθησίες θεωρούνται χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, συστήνεται η επιλογή ενδοσυνδεσμικής και δι' εμποτίσεως αναισθησίας (Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Chaudhry και συν. 2016). Όπως προειπώθηκε, στους ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ασπιρίνη μπορούν να γίνουν οι συνήθεις οδοντοφατνιακές χειρουργικές επεμβάσεις σε συνθήκες οδοντιατρείου. Οι χειρισμοί πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ατραυματικοί και να γίνει επιμελής τοπική αιμόσταση συνυπολογίζοντας την προσωρινή δράση του αγγειοσυσπαστικού στους ιστούς. Στους ασθενείς υπό διπλή αντιθρομβωτική αγωγή με ασπιρίνη και κουμαρινικά είναι σωστό να εξατομικεύεται η περιεγχειρητική διαχείρισή τους ανάλογα με το ιστορικό τους και την βαρύτητα της επέμβασης που απαιτείται (Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Rojanaworarit και Limsawan 2017).

Η χρήση τοπικών αιμοστατικών μέσων και η συρραφή του τραύματος θεωρούνται απαραίτητα μέτρα πρόληψης μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Αν πρόκειται για μετεξακτικό φατνίο, η συρραφή βοηθά τόσο στην σταθεροποίηση του θρόμβου εντός του φατνίου όσο και στην συγκράτηση εντός αυτού των αιμοστατικών μέσων που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα διαθέσιμα τοπικά αιμοστατικά μέσα με διαφορετικές ενδείξεις χρήσης είναι ζελατινούχοι σπόγγοι, οξειδωμένη κυτταρίνη, οστικός κηρός, κόλλα ινικής και τρανεξαμικό οξύ τοπικά με εμπότιση της γάζας. Η χρήση τους πρέπει να γίνεται με μέτρο, καθώς βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί και δυσμενείς επιπτώσεις από την χρήση τους, όπως παρεμβολή στην

sion or in more severe cases the discontinuation one or two days before surgery (Rubboli et al. 2013, Elad et al. 2016, Kumar et al. 2016).

Perioperative and postoperative management of bleeding

Morning and short duration treatments are preferable. Moreover, although nerve block anesthesia is considered low bleeding risk, it is recommended to choose intraligamentary and infiltration anesthesia (Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Chaudhry et al. 2016). As already mentioned, the common dentoalveolar surgeries can be performed at the dental practice for patients taking aspirin only. Surgery needs to be performed in the most atraumatic way and with thorough local hemostasis considering the local temporary action of vasoconstrictive in the tissues. For patients under double antithrombotic regime with aspirin and coumarin drugs, it is proper to individualize their perioperative management according to their history and the severity of the necessary surgery (Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Rojanaworarit and Limsawan 2017).

The use of local hemostatic agents and the placement of sutures are considered necessary prevention measures against postoperative bleeding. In case of extraction socket, suturing helps both the stabilization of the blood clot as well as the retention of the hemostatic agent inside the socket. The available local hemostatic agents, with different indications of use, are gelatin sponges, oxidized cellulose, bone wax, fibrin glue and tranexamic acid locally with gauze impregnation. Their use must be controllable, since negative effects have been reported in the literature, such as wound healing interference or infection development. Regarding tranexamic acid, there seems to be no universal approval for its efficiency (Chatzipetrou et al. 2005, Melakopoulos and Karabinos 2018). After the completion of the procedure, a com-

επούλωση ή ανάπτυξη λοίμωξης. Ειδικά για το τρανεξαμικό οξύ φαίνεται ότι δεν υπάρχει καθολική αποδοχή για την αποτελεσματικότητά του (Χατζηπέτρου και συν. 2005, Μελακόπουλος και Καραμπίνος 2018). Συμπληρωματικά, μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, τοποθετείται στο τραύμα για τουλάχιστον 15' πιεστική γάζα (Grines και συν. 2007, Douketis και συν. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Ockerman και συν. 2020).

Λεπτομερείς μετεγχειρητικές οδηγίες πρέπει να δίνονται στον ασθενή για την αντιμετώπιση πιθανής αιμορραγίας. Γενικά, συστήνεται να αποφεύγονται οι πλύσεις του στόματος την ημέρα της επέμβασης και να ακολουθείται δίαιτα κρύα και ρευστή. Τονίζεται επίσης, ότι μικρού βαθμού διάχυτη αιμορραγία είναι πιθανή για διάστημα μεγαλύτερο της μίας ώρας μετά την επέμβαση. Σε περίπτωση μεγαλύτερης αιμορραγίας, και αφού έχει εφαρμοστεί ανεπιτυχώς πιεστικός πωματισμός με γάζα για τουλάχιστον 15', ο ασθενής επανέρχεται στο ιατρείο. Επαναλαμβάνονται τα προηγούμενα βήματα με εκ νέου αναισθησία, αφαίρεση ραμμάτων, διερεύνηση του τραύματος, πλύσεις με υπεροξείδιο του οξυγόνου για την αιμοστατική του δράση, χρήση οστικού κηρού σε οστική αιμορραγία, απολίνωση τυχόν μεγαλύτερου αγγείου των μαλακών ιστών και επιμελημένη συρραφή και πάλι με χρήση και αιμοστατικού μέσου (Χατζηπέτρου και συν. 2005, Αγγελόπουλος και συν. 2009, Nagao και συν. 2018, Ockerman και συν. 2020).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ασπιρίνη και προγραμματίζεται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση στο ιατρείο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα προκειμένου να αποφευχθεί αυξημένη αιμορραγία: η αιτία λήψης της ασπιρίνης, η δοσολογία της, η συγχορήγηση και άλλου αντιαιμοπεταλιακού - αντιπηκτικού φαρμάκου και η βαρύτητα της χειρουργικής επέμβασης.

Περιεγχειρητική τροποποίηση της αγωγής είναι συχνά αναγκαία κυρίως στην περίπτωση λήψης διπλού αντιπηκτικού σχήματος και επέμβασης μετρίου ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό.

Σε κάθε περίπτωση, ο επεμβαίνων οφείλει να πραγματοποιεί επιμελή αιμόσταση του χειρουργικού τραύματος και να δίδει σαφείς μετεγχειρητικές οδηγίες στον ασθενή.

pressing gauze is placed on the trauma for a minimum of 15' (Grines et al. 2007, Douketis et al. 2012, Scottish Dental Clinical Effectiveness Program 2015, Ockerman et al. 2020).

Detailed postoperative instructions must be given to the patient for the management of possible bleeding. Generally, mouth rinsing on the day of the surgery is avoided and recommended diet is cold and fluid. A small degree of diffuse bleeding is possible for more than an hour after the surgery. In case of greater bleeding, and after the unsuccessful use of compressing gauze for a minimum of 15', the patient returns to the office. The previous steps are being repeated with new local anesthesia, removal of the sutures, examination of the trauma, mouth rinsing with oxygen peroxide due to its hemostatic action, use of bone wax in osseous bleeding, ligation of a possible larger vessel of the soft tissues and careful placement of sutures, with the use of hemostatic agents again (Chatzipetrou et al. 2005, Aggelopoulos et al. 2009, Nagao et al. 2018, Ockerman et al. 2020).

CONCLUSIONS

When patients taking aspirin chronically are scheduled for an oral surgery in the practice, the following parameter must be taken into account in order to avoid increased bleeding: the cause of aspirin intake, its dosage, the administration of another antiplatelet-anticoagulant drug and the severity of the surgical procedure.

Perioperative adjustment of the medication is often necessary mainly in cases of a double anticoagulant regime and a moderate to high bleeding risk surgery, always with the approval of the patient's physician.

In any case, the surgeon should perform a thorough hemostasis of the surgical trauma and give clear postoperative instructions to the patient.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE: Management of dental patients taking common hemostasis - altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007, 103(1): S45.e1-S45.e11

Agus DB, Gaudette E, Goldman DP, Messali A: The long-term benefits of increased aspirin use by at-risk Americans aged 50 and older. PLoS ONE 2016, 11(11): e0166103

Alexander R, Ferretti AC, Sorensen JR: Stop the nonsense not the anticoagulants: a matter of life and death. N Y State Dent J November 2002, 68 (9): 24-6

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. BMJ 1994, 308: 235-46.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Michos ED, Buroker AB, Miedema MD et al: Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Journal of the American College of Cardiology September 2019, 74 (10): 177-232

Bianconi V, Violi F, Fallarino F, Pignatelli P, Sahebkar A, Pirro M: Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19?. Drugs 2020, 80: 1383–1396

Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, Spiegelman D, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT: The population impact of long-term use of aspirin and risk of cancer. JAMA Oncol. June 2016, 2(6): 762–769

Chaudhry S, Jaiswal R, Sachdeva S: Dental considerations in cardiovascular patients: a practical perspective. Indian Heart Journal 2016, 68: 572–575

Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al.: Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, ICU admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with COVID-19. Anesth Anal 2020, doi: 10.1213/ANE.0000000000005292 (online ahead of print)

Clinical Excellence Commission: Guidelines on Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Agents. Sydney 2018

Collins H: Low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia. Nursing for Women's Health 2018, 22(1): 87-92

Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, Ford LG, Jacobs EJ, Jankowski JA, La Vecchia C, Law M, Meyskens F, Rothwell PM, Senn HJ, Umar A: Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. Annals of Oncology August 2015, 26: 47–57

Darawade DA, Kumar S, Desai K, Hasan B, Mansata AV: Influence of aspirin on post-extraction bleeding – A clinical study. J Int Soc Prev Community Dent 2014 Nov, 4(Suppl 1): 63–67

Doganay O, Atalay B, Karadag E, Aga U, Tugrul M: Bleeding frequency of patients taking ticagrelor, aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy after tooth extraction and minor oral surgery. JADA 2018, 149(2): 132-138

Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R: Perioperative management of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. CHEST 2012, 141(Suppl 2): e326S-e350S

Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G: Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. Oral Diseases 2016, 22: 23–32

Elwood PC, Morgan G, Galande J, Chia JWK, Dolwani S, Graziano JM, Kelson M, Lanas A, Longley M, Phillips CJ, Pickering J, Roberts SE, Soon SS, Steward W, Morris D, Weightman AL: Systematic review of randomized and meta-analysis of randomized trials to ascertain fatal gastrointestinal bleeding events attributable to preventive low-dose aspirin: no evidence of increased risk. PLoS ONE 2016, 11(11): e0166166

European Society of Cardiology: 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. European Heart Journal 2004, 25: 166-181

European Society of Cardiology: 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). European Heart Journal 2018, 39: 213-254

European Society of Cardiology: Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2018, 39: 3165-3241

Fowler PD: Aspirin, Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs: a comparative review of side effects. Med Toxicol Adverse Drug Exp Sep-Oct 1987, 2(5):338-366

Furie, B, Furie, BC: Mechanisms of Thrombus Formation. N Engl J Med 2008, 359: 938-949

Gavillet M, Rolnik DL, Hoffman MK, Panchaud A, Baud D, Should we stop aspirin prophylaxis in pregnant women diagnosed with COVID-19?, Ultrasound Obstet Gynecol 2020, 55: 838–844

Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, Olinic DM, Farkas K, Elalamy I, Falanga A, Fareed J, Papageorgiou C et al.: Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular. MedicineThromb Haemost 2020 Sep, doi: 10.1055/s-0040-1715798 (online ahead of print)

Gerotziafas G, Sergentanis T, Voiriot G, Lassel L, Papageorgiou, C et al.: Derivation and validation of a predictive score for disease worsening in patients with COVID-19. Thromb Haemost 2020 Sep, doi: 10.1055/s-0040-1716544 (online ahead of print)

Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. J Am Coll Cardiol Feb 2007, 49(6):734-739

Gu Q, Dillon CF, Eberhardt MS, Wright JD, Burt VL: Preventive aspirin and other antiplatelet medication use among U.S. adults aged ≥40 years: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. Public Health Reports Nov–Dec 2015, 130: 643-654

Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2016, 164: 804-813

Hagan JB, Laidlaw TM, Divekar R, O'Brien EK, Kita H, Volcheck GW, Hagan CR, Lal D, Teaford III HG, Erwin PJ, Zhang N, Rank A: Urinary leukotriene E4 to determine aspirin intolerance in asthma: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract Jul-Aug 2017, 5(4): 990-997

Howland RD, Mycek MJ, επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Παπαδόπουλος ΙΣΤ: Φαρμακολογία, 3η έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2007, σελ.: 249-250, 547-552

Hwang IC, Jeon JY, Kim Y, Kim HM, Yoon YE, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, Sung J, Kim YJ: Association between aspirin therapy and clinical outcomes in patients with non-obstructive coronary artery disease: a cohort study. PLOS ONE 2015, 10(6): e0129584

Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N: Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 Years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA 2014, 312(23): 2510-2520

Kumar S, Danik SB, Altman RK, Barrett CD, Lip GYH, Chatterjee S, Roubin GS, Natale A, Danik JS: Non-VKA oral anticoagulants and antiplatelet therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiology in Review Sep-Oct 2016, 24(5):218-223

Kwiatkowski S, Borowski D, Kajdy A, Poon LC, Rokita W, Wielgos M: Why we should not stop giving aspirin to pregnant women during the COVID-19 pandemic, Ultrasound Obstet Gynecol 2020, 55: 838–844

Kyriazi V: Clinical and laboratory approach of resistance to antiplatelet treatment. e-JST 2013, 8(3): 33-54

Labò N, Ohnuki H, Tosato G: Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection. Cells 2020, 9: 1583 (doi:10.3390/cells9071583)

Lee J, Kim JK, Kim JH, Dunuu T, Park SH, Park SJ, Kang JY, Choi RK, Hyon MS: Recovery time of platelet function after aspirin withdrawal. Current Therapeutic Research 2014, 76: 26–31

Li XX, Zhang YG, Wang D, Chen YF, Shan YH: Preventive effects of aspirin on cardiovascular complications in prostate cancer cases after endocrinotherapy. Asian Pac J Cancer Prev 2015, 16(12): 4909-4913

Lu SY, Lin LH, Hsue SS: Management of dental extractions in patients on warfarin and antiplatelet therapy. Journal of the Formosan Medical Association 2018, 117: 979-968

Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS., Kasthuri R, Key NS: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020, 40: 2033–2044

Marik PE, Cavallazzi R: Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: a systematic review and meta – analysis. PLOS ONE 2015, 10(11): e0143252

McNellis RJ, Beswick-Escanlar V: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer. American Family Physician 2016, 94(8): 661-662

Michaud TL, Abraham J, Jalal H, Luepker RV, Duval S, Hirsch AT: Cost-effectiveness of a statewide campaign to promote aspirin use for primary prevention of cardiovascular disease. J Am Heart Assoc 2015, 4: e002321

Mohamed-Hussein AAR, Aly KME, Ibrahim ME: Should aspirin be used for prophylaxis of COVID-19-induced coagulopathy?. Medical Hypotheses 2020, 144: 109975

Morley J: Mechanism of action of aspirin in inflammation. Proc R Soc Med 1977: 70(Suppl 7): 32–34

Nagao Y, Masuda R, Ando A, Nonaka M, Nishimura A, Goto K, Maruoka Y, Iijima T: Whole blood platelet aggregation test and prediction of hemostatic difficulty after tooth extraction in patients receiving antiplatelet therapy. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2018, 24(1): 151-156

Nooh N: The effect of aspirin on bleeding after extraction of teeth. The Saudi Dental Journal 2009, 21: 57–61

Ockerman A, Bornstein MM, Leung YY, Li SKY, Politis C, Jacobs R: Incidence of bleeding after minor oral surgery in patients on dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg 2020, 49: 90-98

Peres LC, Camacho F, Abbott SE: Analgesic medication use and risk of epithelial ovarian cancer in African American women. British Journal of Cancer 2016, 114: 819–825

Puhan MA, Yu T, Stegeman I, Varadhan R, Singh S, Boyd CM: Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. BMC Medicine 2015, 13: 250

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet Apr 2000, 355(9212): 1295-302

Roberge S, Demers S, Nicolaides KH, Bureau M, Cotes S, Bulold E: Prevention of pre-eclampsia by low–molecular-weight heparin in addition to aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2016, 47: 548–553

Rojanaworarit C, Limsawan S: Risk of hemorrhage attributed to underlying chronic diseases and uninterrupted aspirin therapy of patients undergoing minor oral surgical procedures: a retrospective cohort study. J Prev Med Public Health 2017, 50: 165-176

Rubboli A, Oldgren J, Marìn F, Lip G: Combination of a new oral anticoagulant, aspirin and clopidogrel after acute coronary syndrome: new therapeutic standard?. Intern Emerg Med 2013, 8:673–680

Sadhasivam G, Bhushan S, Chiang KC, Agarwal N, Vasundhar PL: Clinical trial evaluating the risk of thromboembolic events during dental extractions. J Maxillofac Oral Surg Oct–Dec 2016, 15(4): 506–511

Schulze H, Shivdasani RA: Mechanisms of thrombopoiesis. J Thromb Haemost 2005, 3: 1717-1724

Scottish Dental Clinical Effectiveness Program: Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental Clinical Guidance August 2015, www.sdcep.org.uk

Stegeman I, Bossuyt PM, Yu T, Boyd C, Puhan MA: Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a benefit and harm analysis. PLOS ONE 2015, 10(7): e0127194

Thorat MA: Individualised benefit-harm balance of aspirin as primary prevention measure – a good proof-of-concept, but could have been better…. BMC Medicine 2016, 14: 101

Uchiyama S, Ishizuka N, Shimada K, Teramoto T, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Minematsu K, Matsumoto M, Ikeda Y on behalf of the JPPP Study Group: Aspirin for stroke prevention in elderly patients with vascular risk factors: Japanese Primary Prevention Project. Stroke 2016, 47(6): 1605–1611

U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009, 150: 396-404

van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J: Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013, 116: 709-716

Verma G: Dental extraction can be performed safely in patients on aspirin therapy: a timely reminder. ISRN Dentistry 2014, Article ID 463684

Yamashita M: Aspirin intolerance: experimental models for bed-to-bench. Current Drug Targets 2016, 17: 1963-1970

Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P et al.: Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. NEJM 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2028220

Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C: Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. Thromb Haemost 2020, 120: 937–948

Αγγελόπουλος ΑΠ, Αλεξανδρίδης ΚΑ, Κατσικέρης ΝΦ: Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική, Έκδοση 2η. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2009, Α' τόμος, σελ.: 59-61, 349-350

Βρότσος ΙΑ, Καρούσης ΙΚ: Περιοδοντολογία Εμφυτευματολογία. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2016, 1ος τόμος, σελ.: 262-264

Γαληνός: Δραστική ουσία Ακετυλοσαλικυλικό οξύ. https://www.galinos.gr/web/drugs/main/ substances/acetylsalicylic#

ΕΟΦ, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Εθνικό συνταγολόγιο 2007: 137-138, 520-522

Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης: Κορονοιός SARS-CoV2 (COVID-19): υπέρταση και χρήση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (aMEA και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτασσίνης).Τι ισχύει σήμερα;. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/ 03/ covid-19-ipertasi.pdf

Καλαντζής Ν: Μεταβολές των αποτελεσμάτων των λειτουργικών δοκιμασιών των αιμοπεταλίων μετά την λήψη ασπιρίνης. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1973

Κολοκοτρώνης Α, Παπαδογεωργάκης Ν: Οδοντιατρικές πράξεις σε ειδικούς ασθενείς. Εκδόσεις Φυλάτος, Θεσσαλονίκη 2015, σελ.: 17-25, 37-40, 73-75, 77-80

Κουτσουβέλης Ι: Η ασπιρίνη στην πρόληψη των καρδιακών και εγκεφαλικών νοσημάτων: τα πλεονεκτήματα. Νοσοκομειακά Χρονικά 2006 συμπλήρωμα, 68: 239-243

Κωνσταντινίδης Σ, Βιάζης Ν, Γεωργόπουλος ΣΔ, Γεωργόπουλος ΣΗ, Ζαγοραίος Ν, Ζωγράφος ΓΝ και συν.: Συστάσεις για την αντιμετώπιση αιμορραγιών σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή: κείμενο ομοφωνίας της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, Σεπτ-Οκτ 2016

Μαζοκοπάκης ΗΕ, Καρεφυλάκης ΧΜ, Γιαννοπούλου Χ: Είναι το Schilling test απαραίτητο για την αιτιολογική διερεύνηση της ανεπάρκειας της βιταμίνης Β12;. Hell J Nucl Med 2009, 12(1): 84-86

Μελακόπουλος Ι, Καραμπίνος Η: Αντιθρομβωτική αγωγή στα καρδιαγγειακά νοσήματα: στρατηγική διαχείριση διακοπής των αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών. Στοματολογία 2018, 75 (1): 3-10

Ντάιος Γ, Ανδρικόπουλος Γ, Αρναούτογλου Ε, Βαβουρανάκης Ε, Γεροτζιάφας Γ, Κορομπόκη Ε: Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο: κλινικός οδηγός. Hellenic Journal of Atheriosclerosis 2017, 8(1)

Πατάπης Π: Η δράση της ασπιρίνης στην αθηρογένεση: πειραματική μελέτη. Διδακτορική διατρική, Αθήνα 2002

Πρωτόπαπα ΦΔ: Μελέτη της βιοϊσοδυναμίας ιδιοσκευασμάτων ασπιρίνης που κυκλοφορούν στην Ελλάδα. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1983

Τεσσερομμάτη Χ: Φαρμακευτική αντιμετώπιση παθήσεων του στόματος. Ιατρικές εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδη, Αθήνα 2003, σελ.: 263-288, 380-385, 411-427

Χασαπόγιαννη ΚΜ: Η επίδραση της υπογλυκαιμίας επί της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ατόμων λαβόντων ασπιρίνη. Διδακτορική διατριβή, Αθήνα 1976

Χατζηπέτρου Λ, Μαγγούδη Δ, Αντωνιάδης Κ: Αιμορραγική διάθεση και οδοντιατρική. Ελληνικά Στοματολογικά Χρονικά 2005, 49: 155-168

Διεύθυνση επικοινωνίας:
Παπαμικίδου Στέλλα
Χατζηκώστα 8Α, Πλ. Μαβίλη,
Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα, Αττική
Τηλ.: 694 925 9464 Fax: 2106431348
e-mail: stepapam@otenet.gr

Address:
Papamikidou Stella
8A Chatzikosta Str,
115 21, Ampelokipoi, Athens, Greece
Tel.: 0030 694 925 9464 Fax: 0030 2106431348
e-mail: stepapam@otenet.gr