

Συγκριτική μελέτη του συνδυασμού αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων έναντι της βαρφαρίνης στην αντιμετώπιση των θρόμβων της αριστερής κοιλίας

ΣΚΟΠΟΣ Μελετήσαμε την αποτελεσματικότητα των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, σε ασθενείς με χρόνιους θρόμβους της αριστερής κοιλίας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Εβδομηνταοκτώ ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και σαφή υπερηχοκαρδιογραφική ανάδειξη χρονίων θρόμβων αριστερής κοιλίας τέθηκαν τυχαία σε αγωγή με ασπιρίνη (325 mg ημερησίως, ομάδα 1), με ασπιρίνη 325 mg ημερησίως και διπυριδαμόλη (200 mg ημερησίως, ομάδα 2) και βαρφαρίνη (διατήρηση INR μεταξύ 2–3, ομάδα 3). Μετά από εξάμηνη αγωγή έγινε νέα υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Διαπιστώθηκε υπερηχοκαρδιογραφικά απουσία επαναδημιουργίας των θρόμβων αριστεράς κοιλίας σε 6 από τους 25 ασθενείς της ομάδας 1 (24%), σε 15 από τους 25 ασθενείς της ομάδας 2 (60%) και σε 16 από τους 28 ασθενείς της ομάδας 3 (56%). Σύμφωνα με το χ^2 -test υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,05$) μεταξύ της ομάδας των ασθενών που λάμβανε ασπιρίνη και των ασθενών που λάμβαναν το συνδυασμό των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ασπιρίνης και διπυριδαμόλης, όσον αφορά την αναστολή επαναδημιουργίας νέων θρόμβων. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,05$) όταν συγκρίνονταν και πάλι η ομάδα των ασθενών που λάμβανε ασπιρίνη σε σχέση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε βαρφαρίνη. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Ο συνδυασμός της χορήγησης ασπιρίνης με διπυριδαμόλη και η χορήγηση βαρφαρίνης φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της επαναδημιουργίας των χρονίων θρόμβων της αριστερής κοιλίας. Η ασπιρίνη μόνη της φαίνεται να δρα αναποτελεσματικά στην πρόληψη των χρονίων θρόμβων της αριστερής κοιλίας.

Η αντιπηκτική αγωγή είναι γνωστή από παλιά. Η ιδιαίτερη σημασία της καθώς και η σοβαρότητα των επιπλοκών της, την καθιστά πρόβλημα της καθημερινής ιατρικής πρακτικής. Έχουν γίνει πολλές μελέτες με σκοπό την προφύλαξη συγκεκριμένων ομάδων ασθενών από θρομβωτικά ή θρομβοεμβολικά επεισόδια.^{1,2,5-7,9,11,12} Στη δική μας μελέτη προσπαθήσαμε να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της χρήσης των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και της βαρφαρίνης, σε ασθενείς με χρόνιους θρόμβους της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Επιλέξαμε δηλαδή δύο διαφορετικές κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Σκοπός μας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους σε ασθενείς με προδιάθεση θρομβωτικών ή θρομ-

βοεμβολικών επεισοδίων, όπως οι πάσχοντες από διατακτική συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία επιπλέκεται, όκι σπάνια, με θρομβοεμβολικά επεισόδια.¹³

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν 78 ασθενείς με διατακτική συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια και σαφή υπερηχοκαρδιογραφική ανάδειξη χρονίων θρόμβων της αριστερής κοιλίας. Το υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν και η βασική διαγνωστική εξέταση της διατακτικής συμφορητικής μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς με μεγαλοκαρδία όπου είχε αποκλειστεί η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Επιλέχθηκε η συγκεκριμένη νόσος προς μελέτη διότι η επίπτωση της επιπλοκής της παρουσίας θρόμβων εντός της αριστερής κοιλίας της καρδιάς είναι αρκετά σημαντική.^{7,9,10} Επίσης,

Π. Χέρας,
Γ. Μεταξάρης,
Ι. Παπαδάκης,
Ε. Προκοπάκης,
Σ. Καραγιάννης,
Γ. Χρυσοφάκης,
Ε. Τζαγκαράκης

Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Κω

A comparative study of a combination
of antiplatelet drugs versus warfarin
in controlling left ventricular
thrombi formation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ασπιρίνη
Βαρφαρίνη
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
Διπυριδαμόλη
Θρόμβοι αριστερής κοιλίας

η ανάδειξή τους με τη χρήση υπερήχων είναι εύκολη, αξιόπιστη και αναίμακτη.⁴ Το ίδιο ισχύει και για την παρακολούθηση της επαναδημιουργίας θρόμβων μετά από πάροδο εξαμήνου, όπως απαιτεί η συγκεκριμένη μελέτη. Η διαταπική συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια είναι μια χρόνια πάθηση, κατά την οποία οι ασθενείς μπορούν να παρακολουθηθούν και να αξιολογηθούν πολύ πιο εύκολα, απ' ό τι οι ασθενείς σε οξείες νόσους (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή κ.λπ.).

Η επίπτωση της νόσου είναι σαφώς μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό τι στις γυναίκες.¹³ Γι' αυτό η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης ήταν άνδρες. Από τους 78 ασθενείς που μελετήθηκαν οι 68 ήταν άνδρες και οι 10 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 55±11 έτη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα που λάμβαναν φάρμακα ή έπασχαν από νοσήματα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ηκτικότητα του αίματος και ιδιαίτερα το χρόνο προθρομβίνης.^{7,14} Έτσι, για παράδειγμα, δεν περιλήφθηκαν στη μελέτη άτομα που έπασχαν από παθήσεις του ήπατος, από υπερθυρεοειδισμό, καθώς και ασθενείς που υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα στα οποία υπήρχε αντένδειξη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. Τέτοια άτομα είναι αυτά που πάσχουν από σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, κίρσους του οισοφάγου, περικαρδίτιδα, βαριά υπέρταση, κολίτιδα, πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο, ασθενείς προχωρημένης ηλικίας κ.λπ.¹⁴ Να σημειωθεί ότι η έρευνα έγινε μετά από ενημέρωση και συγκατάθεση των ατόμων στα οποία έγινε η μελέτη.

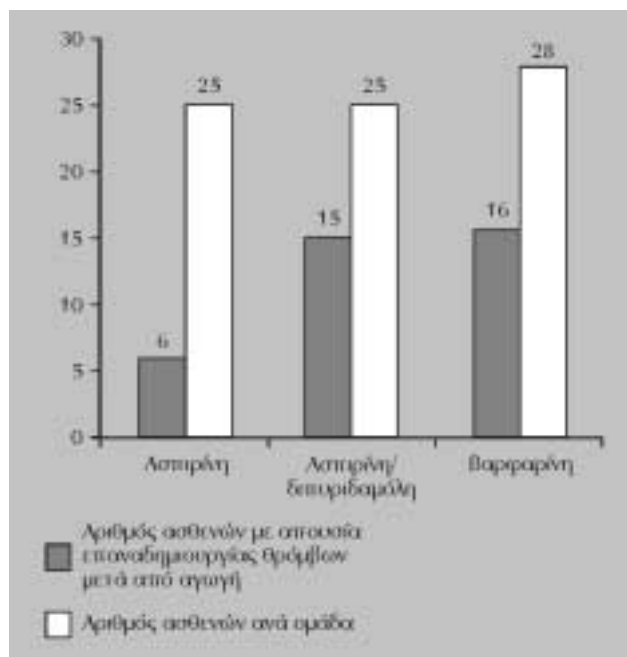
Κατόπιν οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα συμπεριέλαβε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ασπιρίνη σε δόση 325 mg ημερησίως. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας δόθηκε ημερησίως συνδυασμός δύο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων: ασπιρίνη σε δόση 325 mg και διπυριδαμόλη σε δόση 200 mg. Η τρίτη ομάδα απαρτίστηκε από τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η βαρφαρίνη. Η ακριβής δόση της βαρφαρίνης σε κάθε ασθενή εξατομικεύτηκε δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα αυτού του αντιπηκτικού ποικίλλει από άτομο σε άτομο, ιδιαίτερα αν το ποσό της λαμβανόμενης βιταμίνης K με την τροφή δεν είναι σταθερό. Η έναρξη της θεραπείας έγινε με βαρφαρίνη 5–10 mg ημερησίως για τις δύο πρώτες μέρες. Στη συνέχεια και ανάλογα με την αύξηση του χρόνου προθρομβίνης που επιτεύχθηκε, η δόση προσαρμόστηκε ώστε το INR να κυμαίνεται μεταξύ 2–3. Ο έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης γινόταν κάθε μέρα κατά την έναρξη της θεραπείας και όταν σταθεροποιήθηκε η επιθυμητή τιμή επαναλαμβανόταν κάθε 4 εβδομάδες, χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές αυξομειώσεις.^{14,20}

Για τη μεγαλύτερη αξιοπιστία στην ανάδειξη των θρόμβων στην αριστερή κοιλία της καρδιάς, ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος έγινε από δύο διαφορετικούς εξεταστές, σε δύο συνεχή υπερηχοκαρδιογραφήματα, που εκτελέστηκαν εντός διαστήματος ενός μήνα, χωρίς να γνωρίζει ο ένας τα ευρήματα του άλλου. Θεωρήθηκε θετική η παρουσία θρόμβων μόνο όταν και οι δύο την επιβεβαίωσαν. Μετά την πάροδο έξι μηνών αγωγής, έγινε υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση εκ νέου απ' τους ίδιους εξεταστές. Να σημειωθεί ότι οι εξεταστές αγνοούσαν το είδος των προσληφθέντων φαρμάκων απ' τους ασθενείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προαναφέρθηκε μετά από πάροδο 6 μηνών, οι ασθενείς επανεξετάστηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά με σκοπό να διαπιστωθεί η τυχόν επαναδημιουργία θρόμβων εντός της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, όπου είχαν αναδειχθεί αρχικά προ της έναρξης οποιασδήποτε αγωγής.⁸ Διαπιστώθηκε λοιπόν απουσία επαναδημιουργίας θρόμβων σε 6 από τους 25 ασθενείς της πρώτης ομάδας (24%), σε 15 από τους 25 ασθενείς της δεύτερης ομάδας (60%) και σε 16 από τους 28 ασθενείς της τρίτης ομάδας (56%) (εικ. 1).

Χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέθοδο του χ^2 -test εξάγεται το συμπέρασμα ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($P < 0,05$) μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ασπιρίνη και των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ασπιρίνης και διπυριδαμόλης, όσον αφορά την αναστολή επαναδημιουργίας νέων θρόμβων. Επίσης, η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0,05$) όταν συγκρίνονταν και πάλι η ομάδα που έλαβε ασπιρίνη, με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η βαρφαρίνη. Κάτι που σημαίνει ότι η χορήγηση του συνδυασμού των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (ασπιρίνης και διπυριδαμόλης), καθώς και της βαρφαρίνης δίνουν ουσιαστικά θεραπευτικά αποτελέσματα όσον αφορά την αναστολή επαναδημιουργίας νέων θρόμβων στην αριστερή κοιλία της καρ-



Εικόνα 1. Οι λευκές στήλες δείχνουν τον αριθμό των ασθενών κάθε εξεταζόμενης ομάδας. Οι μαύρες στήλες δείχνουν τον απόλυτο αριθμό των ασθενών κάθε εξεταζόμενης ομάδας που δεν παρουσίασαν επαναδημιουργία νέων θρόμβων. Τα αντίστοιχα ποσοστά αναφέρονται στο κείμενο.

διάς. Από τη μορφή της μελέτης δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί ποια από τις δύο φαρμακευτικές αγωγές δίνει στατιστικά καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά από το στόμα, όπως η νατριούχος βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη αναστέλλουν την παραγωγή προθρομβίνης (παράγοντας II της πήξης), καθώς και των παραγόντων VII, IX και X της πήξης του αίματος, στο ήπαρ, ανταγωνιζόμενα τη βιταμίνη K.^{15,16} Χρειάζονται τουλάχιστον 48–72 ώρες για να αναπτυχθεί πλήρως η αντιπηκτική τους δράση, η οποία καθυστερεί μέχρις ότου αποβληθούν οι φυσιολογικοί παράγοντες που κυκλοφορούν στο αίμα. Αν απαιτείται άμεσο αποτέλεσμα πρέπει συγχρόνως να χορηγείται και ηπαρίνη. Η αντιπηκτική τους δραστηριότητα ελέγχεται παρακολουθώντας το χρόνο προθρομβίνης και ειδικότερα το δείκτη INR που προκύπτει απ' αυτόν. Η κύρια ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή από το στόμα με κουμαρινικά, είναι η προφύλαξη ασθενών από θρομβωτικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια. Τέτοιοι είναι οι ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, με κολπική μαρμαρυγή,² με διατακτική συμφορητική καρδιοπάθεια^{10,13} κ.λπ.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αφετέρου αναστέλλουν τη συνάθροιση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και έτσι, το σχηματισμό του λευκού θρόμβου που αποτελεί την πρώτη φάση στη διαδικασία της πήξης. Απ' αυτά η ασπιρίνη δρα καταστέλλοντας τη δράση του ενζύμου κυκλο-οξυγονάση με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η παραγωγή θρομβοξανθίνης A₂ η οποία προκαλεί αγγειοσυσπασση και συγκόλληση αιμοπεταλίων.^{18,19,21} Η διπυριδαμόλη εξουδετερώνει τη φωσφοδιεστεράση και έτσι ενισχύει την αποσύνθεση της τριφωσφορικής αδενοσίνης σε μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη, η οποία αναστέλλει τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.^{18,19,21}

Στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε αποδείχτηκε στατιστικά ότι η ασπιρίνη μόνη της είναι μάλλον αναποτε-

λεσματική στην αναστολή της επαναδημιουργίας νέων θρόμβων, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο να τους επαναδημιουργήσουν, όπως αυτοί που πάσχουν από διατακτική συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια.^{3,11} Αυτό φάνηκε από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, για τους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το συνδυασμό των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, καθώς και σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε η βαρφαρίνη. Ο συνδυασμός της χορήγησης της ασπιρίνης με διπυριδαμόλη φαίνεται ότι δίνει πιο θεραπευτικά αποτελέσματα. Απ' αυτή τη μελέτη δεν κατέστη δυνατό να διευκρινιστεί αν αυτό οφείλεται αποκλειστικά στη διπυριδαμόλη ή η συγχορήγησης της με ασπιρίνη δίνει αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Όπως προαναφέρθηκε, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για να απαντηθεί ποια είναι αποτελεσματικότερη θεραπευτική αγωγή: ο συνδυασμός διπυριδαμόλης και ασπιρίνης ή η βαρφαρίνη, που αντιπροσωπεύει τη γενικότερη κατηγορία των κουμαρινικών αντιπηκτικών.^{9,11,12} Η αναζήτηση του σχετικού θέματος στη βιβλιογραφία αναφέρει ότι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι σαφώς περισσότερο αποτελεσματικά από τα αντιαιμοπεταλιακά, πλην όμως ενέχουν μεγαλύτερους κινδύνους αιμορραγιών και απαιτούν συστηματική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας του αίματος.^{14,17,20} Γι' αυτό το λόγο ο θεράπων ιατρός με πολλή περισυλλογή και συνεκτιμώντας όλες τις παραμέτρους της νόσου ενός ασθενή που απειλείται από θρομβωτικό ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο, θα πρέπει να καταλήγει στη μία ή στην άλλη αγωγή, που σε κάθε περίπτωση μειώνουν αρκετά τον αντίστοιχο κίνδυνο.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αν και οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι γνωστές και καταγεγραμμένες, στην εξάμηνη διάρκεια της δικής μας μελέτης δεν υπήρξαν σημαντικές παρενέργειες. Βέβαια, δε θα πρέπει να ξεχνάει κανείς ότι δυνητικά υπάρχει πάντα ο κίνδυνος κάποιας σοβαρής αιμορραγίας, που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο και την ίδια τη ζωή του ασθενούς.

ABSTRACT

A comparative study of a combination of antiplatelet drugs versus warfarin in controlling left ventricular thrombi formation

P. HERAS, G. METAXARIS, I. PAPADAKIS, E. PROKOPAKIS, S. KARAGIANNIS, G. CHRISOFAKIS, E. TZAGARAKIS
Department of Internal Medicine, General Hospital of Kos

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(Supplement A):129–132

OBJECTIVE To study the effectiveness of antiplatelet drugs compared to warfarin in patients with chronic left ventricular thrombi. **METHOD** One hundred patients with dilated cardiomyopathy and overt ultrasonographic evidence of chronic left ventricular thrombi were randomly placed on a trial treatment with placebo (group 1),

with aspirin (325 mg/day) (group 2), with aspirin 325 mg/day and dipyridamole 200 mg/day (group 3) and finally warfarin (maintaining an INR of 2–3) (group 4). Following a six-month treatment new ultrasounds were performed. **RESULTS** Ultrasonographic absence of reformation of left ventricular thrombi was established in 4 out of the 22 patients in group 1 (18%), in 6 out of the 25 patients in group 2 (24%), in 15 out of the 25 patients in group 3 (60%) and in 16 out of the 28 patients in group 4 (56%). Using χ^2 -test, the differences between patients receiving placebo (group 1) and those receiving aspirin (group 2) were not statistically significant. Whereas a statistically significant difference ($P < 0.05$) was revealed between patients receiving aspirin in combination with dipyridamole (group 3) and those receiving warfarin (group 4) as regards to the placebo group and concerning the inhibition of reformation of left ventricular thrombi. **CONCLUSIONS** The combination of aspirin with dipyridamole and also warfarin illustrate similar results in preventing reformation of chronic left ventricular thrombi. Whereas aspirin alone appears to be ineffective in preventing the formation of chronic left ventricular thrombi.

Key words: Aspirin, Dilated cardiomyopathy, Dipyridamole, Left ventricular thrombi, Warfarin

Βιβλιογραφία

- ARONOW WS, AHN C, KRONZON I, GUTSTEIN C. Effect of warfarin versus aspirin on the incidence of new thromboembolic stroke in older persons with chronic atrial fibrillation and abnormal and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2000, 85:1033
- HYLEK EM ET AL. Analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996, 335:540
- GERSHUCK AH. Treating the non-electrical risks of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997 18(Suppl C):C19–C26
- LEUNG DY, DAVIDSON PM, CRANNEY GB, WALSH WF. Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. *Am J Cardiol* 1997, 79:626–629
- ARCHER SL, JAMES KE, KVERNEN LR, COHEN IS, EZEKOWITZ MD, GORNICK CC. Role of transesophageal echocardiography in the detection of left atrial thrombus in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1995, 130:287–295
- LIP GY. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: the role of anticoagulant therapy. *Postgrad Med J* 1996, 72:731–738
- SHARMA ND, MCCULLOUGH PA, PHILBIN EF, WEAVER WD. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism in patients with severe systolic dysfunction. *Chest* 2000, 117:314–320
- SHEN WF, TRIBOUILLOY C, RIDA Z, PELTIER M, CHOQUET D, REY JL ET AL. Clinical significance of intracavitary spontaneous echo contrast in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1996, 87: 141–146
- GIBELIN P. Anticoagulant treatment and dilated cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995, 88(Suppl):617–621
- KHAN IA. Multiple left ventricular thrombi in dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 1999, 75:315
- KONARIAS LS, GOLDBERGER SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:745–748
- FALK RH. A plea for a clinical trial of anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990, 65:914–915
- ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ Π. Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Στο: *Καρδιολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1987:522–526*
- ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ Π. Αντιπηκτικά φάρμακα Στο: *Καρδιολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα, 1987:184–186*
- ΤΣΕΒΡΕΝΗΣ Ι. Τρόπος δράσης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ Στο: *Αντιπηκτική αγωγή. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1988:81–85*
- BELL RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis anticoagulants and vitamin K epoxide cycle. *Fed Proc* 1978, 37:2599
- COLLEN D. Towards improved thrombolytic therapy. *Lancet* 1993, 342:34
- COLLER BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Eng J Med* 1990, 322:33
- WERTER J, DOUGLAS AS. Aspirin and other antiplatelet drugs in the prophylaxis of thrombosis. *Blood Review, Churchill-Livingston, 1987, 1:99*
- BROECKMANS AW, LOELIGER EA. Therapeutic control of anticoagulant treatment. *Br Med J* 1982, 284:1330–1331
- ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ Π. Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα Στο: *Καρδιολογία. Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Παρισιάνου, Αθήνα 1987:189–191*

Corresponding author:

P. Heras, Department of Internal Medicine, General Hospital of Kos, 1 Mitropoleos street, GR-853 00 Kos, Greece