

O Fibrinogénio como Factor de Risco Cardiovascular. Uma Revisão.

*A. Mello e Silva **, *J. Pereira Miguel ***

Os AA propõem se fazer uma revisão do impacto do fibrinogénio nas doenças ateroscleróticas.

Começam por recordar a considerável heterogenicidade a nível molecular do fibrinogénio o que determina outras tantas moléculas diferentes de fibrinogénio e daí resultando um potencial para influenciar a patogénese das doenças ateroscleróticas.

De seguida referem diversos estudos epidemiológicos que mostram uma associação positiva e consistente entre a fibrinogenemia e diversas doenças ateroscleróticas. Para explicar esta associação sugerem-se principalmente quatro mecanismos: aterogénese, agregação plaquetária, formação do trombo da fibrina e efeito hemorreológico.

Concluem comentando as possibilidades de intervenção na hiperfibrinogenemia que parece beneficiar de alterações do estilo de vida, eventualmente complementada com a administração oral de fármacos (fibratos).

* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna. Especialista de Cardiologia.

** Professor de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Lisboa

O Fibrinogénio como Factor de Risco Cardiovascular. Uma Revisão.

O fibrinogénio (Fg) tem sido identificado em numerosos estudos epidemiológicos como um importante factor de risco das doenças ateroscleróticas (1). Assim se compreende o seu crescente interesse clínico e científico pela contribuição que tem na doença arterial cardíaca, cerebral e dos membros periféricos. Por isso os AA propõem-se fazer uma revisão do impacto do Fg nas doenças ateroscleróticas (DA) abordando os seguintes tópicos:

- 1 - Características e determinantes do fibrinogénio
- 2 - Estudos epidemiológicos
- 3 - Mecanismos fisiopatológicos
- 4 - Possibilidades de intervenção
- 5 - Conclusões

1. Características e determinantes do fibrinogénio

O Fg é uma glicoproteína constituída por três pares de cadeias de polipeptídios ($2A\alpha$, $2B\beta$, 2γ), ligadas por pontes dissulfureto e com peso molecular de 340 000 daltons. A heterogeneidade do Fg deve-se às variações nos constituintes das três cadeias o que pode originar outras tantas moléculas diferentes. Esta heterogeneidade molecular pode influenciar as propriedades da fibrina e a velocidade de formação do gel de fibrina, daí resultando um potencial para alterar a patogénese das DA.

Assim, cada pessoa terá mais de um milhão de moléculas diferentes de Fg variando as diferentes proporções de cada componente molecular de acordo com o estilo de vida, o estado de doença, etc.

Outra consequência desta heterogeneidade é que ela afecta os resultados das diferentes determinações laboratoriais. São utilizados quatro métodos para a determinação do Fg: velocidade de coagulação (método de Clauss), proteína coagulável, métodos de precipitação e imunológicos. Só desde 1992, existe um padrão internacional para a determinação do Fg plasmático (2).

O Fg de alto peso molecular tende a coagular mais facilmente do que o de menor peso molecular, sugerindo que o primeiro pode estar associado a um maior risco trombótico. Para alguns autores (3) a relação entre o Fg funcional (método de Clauss) e o Fg de alto e baixo peso moleculares (rádioimunoensaio enzimático - EIA) parece estar aumentada nas DA, tendo a relação Clauss/EIA >1 , nos estudos epidemiológicos, uma associação particularmente forte com estas doenças.

Os determinantes dos níveis de Fg na ausência de doença manifesta encontram-se resumidos no Quadro I de acordo com Ernst e Resch (1).

Nas sociedades industriais ocidentalizadas, o tabagismo e a idade são os principais determinantes numa população saudável (4). Fumar leva à libertação de elastase leucocitária (5) que possui actividade fibrinolítica (6). Os produtos desta fibrinólise promovem a

Quadro I

DETERMINANTES DA FIBRINOGENEMIA
(Na ausência de doença manifesta)

● **FIBRINOGENIO MAIS ELEVADO:**

Raça negra, Sexo masculino, Idade, Tabaco, Corpulência, Diabetes, Hipercolesterolemia, Contraceptivos orais, Menopausa, Inatividade física

● **FIBRINOGENIO MENOS ELEVADO:**

Raça branca, Sexo feminino, Consumo regular de álcool, Exercício físico, Terapêutica hormonal pós-menopausa, Dieta rica em ácidos gordos polinsaturados.

● **DETERMINISMO GENÉTICO**

síntese de interleuquina-6 que é um poderoso estimulante da síntese hepática de Fg (7).

Quanto aos factores genéticos, diversos estudos em famílias sugerem que até 50% da variação do Fg pode ser hereditária devido ao polimorfismo do gene envolvido (8). A síntese das cadeias B β tem-se mostrado como o "rate-limiting step" na produção de Fg (9-11), compreendendo-se assim o interesse pelo estudo do controlo da expressão do gene β -fibrinogénio.

Os factores ambientais, com menos de 20%, e os de desenvolvimento (12), explicam a restante variação. Obviamente que a separação das influências genéticas e ambientais nos níveis de Fg é simplista porquanto há evidência crescente de importantes interacções gene-ambiente. Assim, alguns genotipos de Fg podem amplificar o efeito estimulante do ambiente como seja o tabagismo e as infecções crónicas (13, 14), talvez através de mediadores de citocinas como a interleuquina-6 (15). Explica-se deste modo a associação entre os valores altos de Fg e o risco aumentado de doença

aterotrombótica (16, 17). A natureza desta associação é discutível mas é possível que o Fg actue como um elo de ligação importante entre factores genéticos (genotipos de Fg) e factores ambientais no desenvolvimento das DA.

2. Estudos epidemiológicos

Sete estudos epidemiológicos prospectivos (1) resumidos no Quadro II e na Fig.1 mostram uma associação positiva consistente entre a fibrinogenemia e diversas DA.

Note-se que esta meta-análise embora englobe uma grande diversidade de amostras populacionais, protocolos de estudo e objectivos, indica que o Fg é um factor de risco cardiovascular independente.

Para além destes estudos na população em geral têm sido realizadas investigações em doentes com diversas patologias ateroscleróticas ou em que esta é uma das principais complicações.

Quadro II

FIBRINOGENIO							
Estudos epidemiológicos prospectivos							
Estudo	Pessoas/ /Ano	Resultados (g/L)					
		s.alt.	DCm	DCnm	EM	AVC	Outros
NPSH	15.110	2.9	3.1	3.2	-	-	>colest.
Gotemburgo	10.692	3.3	3.6	-	3.6	3.7	só AVC multiv
Leigh	2.168	3.0	-	-	4.0	-	> todos
Framingham	15.780	-	16(<2.7)*	18(2.7 a 3.1)	26(>3.1)	-	h + m
CSCHDS	20.325	3.7	→	4.1 ←	-	-	= fr convenc
PROCAM	4.045	2.6	→	3.3 ←	-	-	sim
GRIPS	26.195	3.7	-	-	4.0	-	sim

Adaptado de Ernst E. e Resch K. L. *incid..%.pa

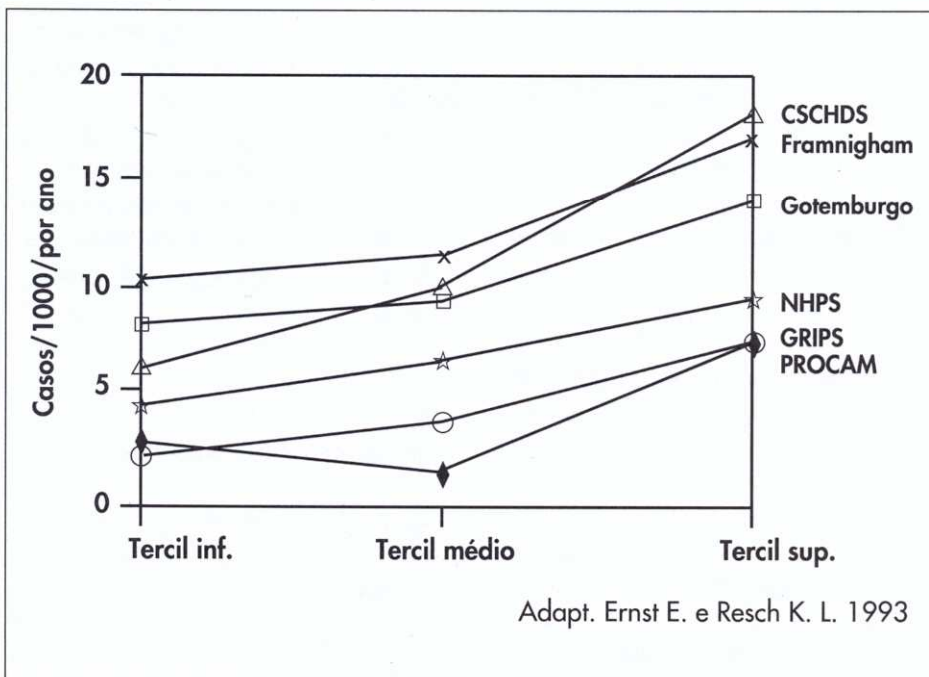


Fig. 1 - Força de Associação. Acidentes cardiovasculares e fibrinogénio.

Quadro III

FIBRINOGENIO - Estudos clínicos	
Doença	Resultados
D. Coronária	↑ no EAM assoc. + com extensão d. coron. ↑ anos após EM reinfarto em ds. com > 7.5 na fase aguda ↑ nos falecidos
AVC	↑ na fase aguda ↑ nos falecidos ↑ nos AIT ↑ nos reinfartos ↑ aterosclerose carotídea progressiva
A. periférica oclusiva	↑ em todos os estadios claudicação reológica preditivo de reoclusão dos enxertos venosos variação no locus do beta F
HTA essencial	↑
Diabetes Tipo II	preditivo de complicações vasculares

Como se pode apreciar no Quadro III os resultados destes estudos mostram também em geral uma associação positiva entre o nível de Fg e diversos desfechos clínicos daquelas doenças (18-22).

Assim, estes dois tipos de estudos epidemiológicos fornecem uma imagem consistente do Fg como factor de risco independente e poderoso da doença cardiovascular.

Também as modificações do estilo de vida podem influenciar favoravelmente os níveis da fibrinogenemia. Destas medidas o deixar de fumar é seguramente o mais eficaz já que o seu efeito é dose-dependente (23) e reversível com a paragem de fumar (24) como mostra o Quadro IV.

Uma associação positiva entre o Fg e o índice de massa corporal foi demonstrada em numerosos estudos: o Scottish Heart Health Study (25), o estudo PROCAM (26) e o Northwick Park Heart Study (27).

Há uma relação inversa entre o Fg e o exercício físico regular (28-30). Com base nos resultados do Northwick Park Heart Study calcula-se que uma diferença de 0,1g/l no valor do Fg corresponda a uma modificação do risco de doença coronária de 15% (31).

O consumo regular e moderado de álcool (25, 32), de óleos de peixe (33) e a redução do stress (27, 29), reduzem os níveis da fibrinogenemia ainda que com efeitos menos pronunciados que o deixar de fumar.

3. Mecanismos fisiopatológicos

Para explicar a forte associação supra têm-se sugerido sobretudo quatro mecanismos através dos quais o Fg poderia promover a doença arterial:

- *aterogénese*: acção directa de tipo infiltrativo na parede arterial, contribuindo

Quadro IV

TABACO E FIBRINOGENIO *			
	N/Fumador	Ex-Fumador	Fumador
Northwich Park Heart Study	2.75	2.85	3.08
Goteborg	3.13	3.20	3.50
Framingham	2.75	2.82	2.90
Munster	2.32	2.37	2.63
Caerphilly	3.49	3.62	3.99
Scottish Heart Health Study	2.17	2.23	2.48
* homens fumadores fibrinogenio = g/l		adaptado de Meade TW, 1992	

para a placa de ateroma (34). A importância do Fg e da fibrina na aterogénese está bem patente no efeito protector da desfibrinação em modelos animais (35);

- *agregação plaquetária*: o Fg é um importante determinante da agregação plaquetária (36), contribuindo desta forma para a formação de trombos ricos em plaquetas que os tornam mais resistentes à lise e responsáveis por lesões isquémicas;

- *trombo de fibrina*: a formação, estrutura e susceptibilidade à lise pelo trombo de fibrina é afectada pelos níveis de Fg. Quando os seus valores são elevados, há mais tendência para a formação de fibrina e um aumento do tamanho do trombo tornando-o mais resistente à lise;

- *efeito hemorreológico*: o Fg é o principal determinante da viscosidade plasmática. A hiperfibrinogenemia induz aumento da viscosidade plasmática com o conseqüente ralentamento da circulação, diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos e da eliminação dos metabolitos desnecessários.

Assim a hiperfibrinogenemia parece promover a isquémia pela aterogénese, pela trombogénese e pelos seus efeitos hemorreológicos.

4. Possibilidades de intervenção

Sendo a relação causal entre o Fg e os eventos cardiovasculares fortemente sugerida pelos estudos indicados justifica-se a tentativa da sua redução terapêutica como estratégia na abordagem das DA.

Particularmente nos hipertensos, diabéticos e dislipidémicos o Fg é um determinante "major" de risco vascular identificando um sub-grupo de maior risco (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral), merecedor de intervenção especial (18, 37-39).

Uma vez que diversos aspectos dos chamados "estilos de vida" estão associados à fibrinogenemia parece razoável intervir sobre o tabagismo, o stress, o excesso

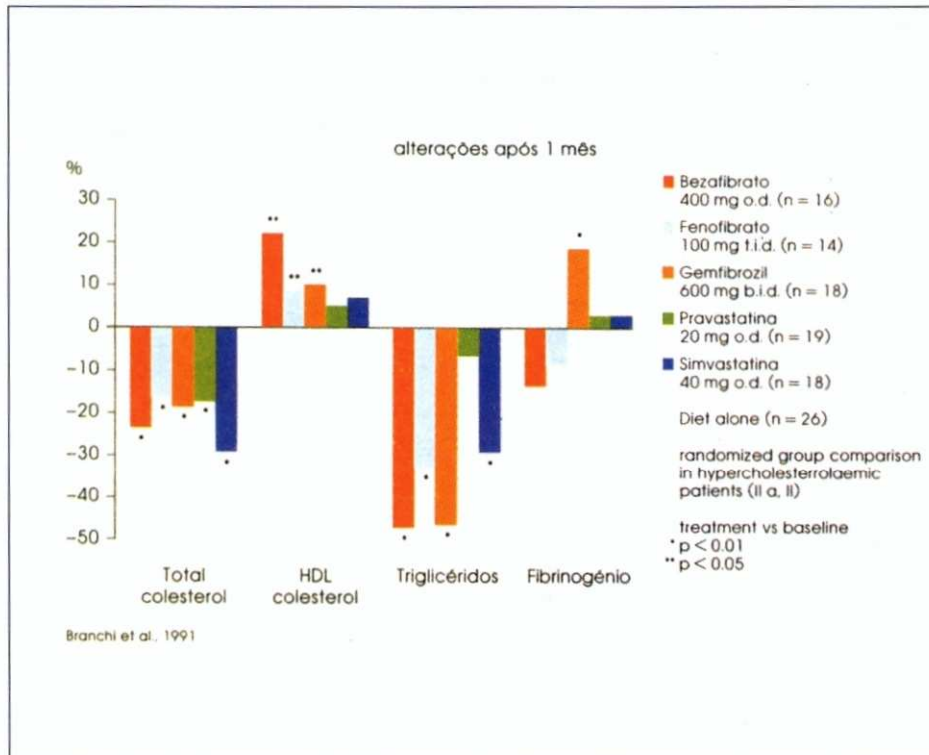


Fig. 2 - Comparação Bezafibrato vs. outros fibratos e inibidores HMG-CoA redutase

ponderal, o sedentarismo e o consumo de álcool e de óleos de peixe.

Infelizmente a prática clínica mostra como é difícil a modificação dos estilos de vida. Por isso deverá considerar-se o recurso a fármacos em situações de risco vascular elevado. Sabe-se que muitos deles actuam sobre o Fg:

- *fibratos*: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato
- *bloqueadores β -adrenérgicos*: propranolol, metoprolol
- *inibidores plaquetários*: ticlopidina, dipiridamol, aspirina
- *vasodilatadores*: pentoxifilina, naftidrofuril, prazosina, dobesilato de cálcio, nisoldipina
- *esteróides anabolizantes*: stanozolol
- *fibrinolíticos, agentes desfibrinantes (ancrod)*: administrados endo-venosamente

Os fármacos administrados oralmente reduzem a síntese hepática de Fg. Merecem referência especial alguns fibratos (ex: bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato) porquanto reduzem consistentemente os níveis de Fg em 10-20% (4, 35, 40, 41) em contraste com o que sucede com outros fármacos hipolipemiantes (ex: "estatinas", resinas) que parece terem pouco efeito na fibrinogenemia (Fig.2) (42).

Presentemente são os fibratos e particularmente o bezafibrato o que documentadamente tem evidenciado mais propriedades redutoras de Fg (43).

A interpretação dos resultados dos estudos clínicos efectuados com fármacos não é fácil. Para além de terem sido utilizados fármacos de grupos heterogéneos (ex: hipolipemiantes, bloqueadores β -adrenérgicos, vasodilatadores, anti-

agregantes plaquetários, etc.), foram prescritos para situações clínicas definidas e não com o objectivo primário de reduzir o Fg. Assim poderá haver factores confundentes da eficácia obtida. No futuro será desejável a utilização de fármacos selectivos para a redução do Fg, para que assim se possa testar definitivamente se esse efeito, per se, reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Por outro lado há que mencionar as dificuldades laboratoriais na determinação do Fg. Para além das múltiplas técnicas de medição já mencionadas, a fibrinogenemia é também afectada por variações sazonais, circadianas e vários tipos de agressões externa, pelo que em diversos tipos de patologia (aguda ou crónica) ocorre hiperfibrinogenemia transitória ou sustentada. Nestas situações o Fg afere apenas a resposta do organismo a estímulos agressores.

Para comparação de resultados no mesmo doente ou em doentes diferentes, é desejável que a determinação laboratorial da concentração do Fg seja efectuada em laboratório idóneo, com controlo de qualidade e com a mesma metodologia.

A correcção terapêutica da hiperfibrinogenemia justifica-se depois desta situação ser confirmada pelo menos em três ocasiões distintas e espaçadas de um mês entre si.

5. Conclusões

O Fg circulante é uma glicoproteína que tem uma considerável heterogenicidade a nível molecular o que determina outras tantas moléculas diferentes de Fg, daí resultando um potencial para influenciar a patogénese das DA bem como os resultados das diferentes determinações laboratoriais.

Os estudos epidemiológicos mostram que há uma relação inegável entre Fg e aterotrombogénese: é um factor de risco primário e secundário, importante e consistente, de doença arterial coronária, cerebral e arterial periférica. O Fg é um possível mediador de vários factores de risco clássicos.

Estudos clínicos sugerem que a redução da hiperfibrinogenemia aumenta o fluxo sanguíneo, diminui a agregação plaquetária, reduz a viscosidade plasmática e conseqüentemente o risco de sintomas e eventos isquémicos.

Estudos fisiopatológicos mostram que há pelo menos quatro mecanismos pelos quais o Fg pode promover doença arterial: aterogénese; agregação plaquetária e formação de trombo; formação do trombo de fibrina; aumento da viscosidade sanguínea.

A correcção terapêutica da hiperfibrinogenemia justifica-se depois desta situação ser confirmada pelo menos em três ocasiões distintas e espaçadas de um mês entre si. A intervenção terapêutica é reforçada quando ao aumento do Fg se associa (pelo menos) mais um factor de risco, nomeadamente nos dislipidémicos, hipertensos e diabéticos.

De momento a correcção da hiperfibrinogenemia parece beneficiar particularmente de alterações do estilo de vida (ex: deixar de fumar), eventualmente complementada com a administração oral de fármacos (ex: fibratos), em particular quando aquela anomalia ocorre associada à dislipidemia.

No futuro será desejável determinar o método mais apropriado para o doseamento do Fg (simples, económico, específico e sensível), um valor limiar a partir do qual se decida pela intervenção terapêutica e o desenvolvimento de fármacos selectivos para a redução do Fg.

Bibliografia

- 1 - Ernst E., Resch K. L. - "Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature." - *Ann Intern Med.*, 1993; 118: 956-63.
- 2 - Gaffney P. J., Wong M. Y. - "Collaborative study of a proposed international standard for plasma fibrinogen measurement." - *Thromb. Haemost.*, 1992; 68: 428-32.
- 3 - Nieuwenhuizen W. - "Biochemistry and measurement of fibrinogen." - *Eur. Heart J.*, 1995; 16 (suppl A): 6-10.
- 4 - Ernst E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. - "Fibrinogen: a 'new' cardiovascular risk factor." - Vienna: Blackwell M. Z. Y., 1992.
- 5 - Weitz J. L., Crowley K. A., Landman S. L., et al. - "Increased neutrophil elastase in cigarette smokers." - *Ann. Int. Med.*, 1987; 107: 680-4.
- 6 - Plow E. F. - "The contribution of leukocyte proteases to fibrinolysis." - *Blut.*, 1986; 53: 1-7.
- 7 - Ritchie D. G., Levy B. A., Adams M. A., Fuller G. N. - "Regulation of fibrinogen synthesis by plasma-derived fragments of fibrinogen and fibrin: an indirect feedback pathway." - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982; 79: 1530-3.
- 8 - Hamsten A., Iselius L., de Faire U., Blomback M. - "Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration." - *Lancet*, 1987; ii: 988-90.
- 9 - Yu S., Sher B., Kudryk B., Redman C. M. - "Intracellular assembly of human fibrinogen." - *J. Biol. Chem.*, 1983; 258: 13407-10.
- 10 - Yu S., Sher B., Redman C. - "A scheme for the intracellular assembly of human fibrinogen." - In: Lane D. A., Henshen A., Jasani M. K., eds. *Fibrinogen, fibrin formation and fibrinolysis*. Berlin: de Gruyter, 1986; 4: 3-13.
- 11 - Ray S. M., Mukhopadhyay G., Redman C. M. - "Regulation of fibrinogen assembly. Transcription of HepG2 cells with B β cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen." - *J. Biol. Chem.*, 1990; 265: 6389-93.
- 12 - Barker D. J. P., Meade T. W., Fall C. H. D., et al. - "The relationship of fetal and infant growth to plasma fibrinogen in adult life." - *B. M. J.*, 1992; 304: 148-52.
- 13 - Kweider M., Lowe G. D. O., Murray G. D., et al. - "Dental disease, fibrinogen and white cell count links with myocardial infarction?" - *Scott Med. J.*, 1993; 38: 73-4.
- 14 - Patel P., Carrington D., Strachan D. P., et al. - "Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease." - *Lancet*, 1994; 342: 1634-5.
- 15 - Lowe G. D. O., Rumley A., Lee A. J., Crilly A., Madhok R., Tunstall-Peode H. - "Correlation of plasma fibrinogen, plasminogen activator inhibitor, and red cell aggregation with interleukin-6 levels in a population study." - *Thromb. Haemost.*, 1993; 69: 763.
- 16 - Woodhouse P. R., Shaw K. T., Plummer M., et al. - "Seasonal variation of plasma fibrinogen and factor VII activity in an elderly population and the relationship of fibrinogen to winter infections." - *Lancet*, 1994; 343: 345-9.
- 17 - Patel P., Mendall M. A., Carrington D., et al. - "Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease." - *Blood Coag. Fibrinol*, 1994; 5(Suppl 2) (Abstr 0-8).
- 18 - Lowe G. D. O. - "The impact of fibrinogen on arterial disease (booklet)." - *Top. Prev. Cardiol.*, 1993.
- 19 - Resch K. L., Ernst E., Matrai A., Paulsen H. F. - "Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors." - *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 371-5.
- 20 - Qizilbash N., Jones L., Warlow C., Mann J. - "Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes." - *B. M. J.*, 1991; 303: 605-9.
- 21 - Banerjee A. K., Pearson J., Gilliland E. L., et al. - "A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants." - *Thromb Haemost.*, 1992; 68: 261-3.
- 22 - Fowkes F. G. R., Lowe G. D. O., Housley E., et al. - "Cross linked fibrin degradation products, risk of coronary heart disease, and progression of peripheral disease." - *Lancet*, 1993; 342: 84-6.
- 23 - Ernst E., Matrai A., Schözl C., Magyarosy I. - "Dose-effect relationship between smoking and blood rheology." - *Br. J. Haematol.*, 1987; 65: 485-7.
- 24 - Ernst E., Matrai A. - "Abstinence from chronic cigarette smoking normalizes blood rheology." - *Atherosclerosis*, 1987; 64: 75-7.
- 25 - Lee A. J., Smith W. C. S., Lowe G. D. O., Tunstall-Peode H. - "Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study." - *J. Clin. Epidemiol.*, 1990; 43: 913-9.
- 26 - Balleisen L., Bailey J., Epping P. H., Schulte H., Van de Loo J. - "Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population." - *Thromb. Haemost.*, 1985; 54: 475-9.
- 27 - Meade T. W. - "Epidemiology of atheroma and thrombosis." - In: Bloom A. L., Thomas D. P., eds. *Haemostasis and thrombosis*. London: Churchill Livingstone, 1981.
- 28 - Morris J. N., Clayton D. G., Everitt M. G., Semmence Am., Burgess E. H. - "Exercise in leisure time: coronary attack and death rates." - *Br. Heart J.*, 1990; 63: 325-34.
- 29 - Rosengren A., Wilhelmsen L., Welin T., Tsipogianni A., Teger-Nilsson A. C., Wedel H. - "Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men." - *B. M. J.*, 1990; 300: 634-8.
- 30 - Connelly J. B., Cooper J. A., Meade T. W. - "Strenuous exercise, plasma fibrinogen and factor VII activity." - *Br. Heart J.*, 1992; 91: 191-205.
- 31 - Meade T. W., Mellows S., Brozovic M., et al. - "Haemostatic function and IHD: principal results of the Northwick Park Heart Study." - *Lancet*, 1986; ii: 533-7.
- 32 - Folsom A. R., Wu K. K., Davis C. E., Conlan M. G., Sorlie P. D., Szklo M. - "Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors." - *Atherosclerosis*, 1991; 91: 191-205.
- 33 - Hostmark A. T., Bjerkedal T., Kieruff P., Flaten H., Ulshagen K. - "Fish oil and plasma fibrinogen." - *B. M. J.*, 1988; 297: 180-1.
- 34 - Smith E. B., Crosbie L. - "Fibrinogen and fibrin in atherogenesis." - In: Ernst E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. *Fibrinogen: a new cardiovascular risk factor*. Vienna: Blackwell M. Z. Y., 1992; 4-10.
- 35 - Dippel K. - "Fibrinogen. A cardiovascular risk factor." - Mannheim: Boehringer Mannheim, 1992.
- 36 - Meade T. W., Vickers M. Y., Thompson S. G., et al. - "Epidemiological characteristics of platelet aggregability." - *Br. Med. J.*, 1985; 290: 428-32.
- 37 - Koenig W. - "Recent progress in the clinical aspects of fibrinogen." - *Eur. Heart J.*, 1995; 16(Suppl A): 54-9.
- 38 - Fowkes F. G. R. - "Fibrinogen and cardiovascular disease in clinical practice." - *Eur Heart J.*, 1995; 16(Suppl A): 60-3.

39 - Thompson S. G., Kienast J., Pyke S. D. M., Haverkate F., Van de Loo J. C. W. - "Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris." *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 635-41.

40 - Cook N. S., Ubben D. - "Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease." - *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1990; 11: 444-51.

41 - Meade T. W. - "Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease." - In: Francis R. B. Jr., ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis,*

and endothelial function. New York: Marcel Dekker, 1992; 1-34.

42 - Branchi A., Rovellini A., Sommariva D., Gugliandolo G., Fasoli A. - "Effect of three fibrate derivatives and two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolaemia." - *Thromb. Haemost.*, 1993; 70: 241-3.

43 - Ernst E., Resch K. L. - "Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration." - *Eur Heart J.*, 1995; 16(Suppl A): 47-53.