

## Aspectos Terapêuticos da Redução do Fibrinogénio Plasmático

*Carlos Perdigão\**

Faz-se uma revisão das diversas terapêuticas propostas para baixar os níveis do fibrinogénio plasmático, quer por alterações no estilo de vida quer por administração de fármacos. Nas alterações do estilo de vida discute-se a importância da interrupção do uso do tabaco, da diminuição do peso nos obesos, da prática do exercício físico e do controlo da diabetes. Nas intervenções farmacológicas para redução aguda apresenta-se o ponto da situação quanto ao uso dos fármacos fibrinolíticos, do ancoed, revendo-se também a aplicação dos sistemas de plasmaferese. Discute-se a limitação deste tipo de intervenções, analisando-se os subgrupos em que estas terapêuticas têm sido praticadas.

Quanto às intervenções para redução crónica, dá-se particular ênfase à utilização dos fibratos, revendo-se o efeito dos inibidores da HMG-COA reductase, dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e da ticlopidina, entre outros.

Conclui-se pelo aspecto complementar da redução de fibrinogénio no conjunto de outras intervenções terapêuticas.

\*Professor Agregado da Faculdade de Medicina de Lisboa  
Chefe de Serviço Titulado da UTIC - Arsénio Cordeiro do Hospital de Santa Maria Lisboa



## Aspectos Terapêuticos da Redução do Fibrinogénio Plasmático

### Introdução

Nos capítulos anteriores ficou demonstrado o envolvimento do fibrinogénio na aterogénese bem como o seu papel como factor de risco vascular, sendo provável a sua responsabilidade na própria etiopatogénese da aterosclerose e na evolução das doenças vasculares. A redução dos níveis plasmáticos do fibrinogénio aparecerá assim como um objectivo lógico quando eles se encontrarem acima dos valores considerados normais para o individuo em causa.

Neste capítulo faremos pois uma revisão das diversas intervenções que têm sido propostas para a redução do fibrinogénio plasmático, bem como de atitudes ou fármacos em que pelo seu uso se tem verificado uma baixa do fibrinogénio.

No Quadro I enumeramos os diversos tipos de intervenções que vêm sendo referidos na literatura. Agrupá-los-emos em alterações do estilo de vida, em intervenções farmacológicas para redução aguda, e intervenções farmacológicas para redução crónica.

### Alterações no estilo de vida

Assim, talvez que a medida mais importante para reduzir o fibrinogénio no plasma seja a interrupção do uso do tabaco. Como referimos no capítulo "Fibrinogénio e

aterosclerose", o consumo elevado de tabaco relaciona-se com níveis elevados de fibrinogénio plasmático, e diversos estudos demonstraram que estes níveis elevados baixam com a interrupção de fumar (1-4). No entanto, esta acção não é observada de igual modo em todos os estudos. Assim, enquanto que no Scottish Heart Study (1) e no Northwick Park Heart Study (2) os valores plasmáticos do fibrinogénio regressaram progressivamente aos níveis existentes nos não fumadores cerca de 20 anos após a interrupção do uso do tabaco, no British Regional Heart Study (3) os níveis do fibrinogénio, embora descendo, nunca atingem os valores dos não fumadores, mesmo passados 20 anos. Curioso notar que no estudo de Dobson (5) mesmo os não fumadores mas que estavam expostos ao fumo do tabaco (fumadores passivos), apresentavam valores mais elevados de fibrinogénio do que os individuos não expostos.

Várias explicações para este efeito do tabaco têm sido propostas (5-6). O tabaco provocaria uma reacção de fase aguda, sendo o aumento do fibrinogénio uma resposta inflamatória inespecífica (5). Também se verifica um aumento da actividade fibrinolítica pelo consumo de tabaco, bem como um aumento da produção de fibrinogénio pelo fígado (6).

Em relação à redução da obesidade, diversos estudos mostraram que nos obesos a perda de peso era acompanhada de uma diminuição dos níveis plasmáticos do fibrinogénio (7, 8), embora numa revisão recente de diversos estudos este efeito fosse

**Quadro I****Intervenções para baixar os níveis do fibrinogénio plasmático****1 - Alterações no estilo de vida**

- a) Deixar de fumar
- b) Diminuir o peso nos obesos
- c) Exercício físico
- d) Controle da diabetes
- e) Outros

**2 - Administração de fármacos****A - Para redução aguda**

- a) Fibrinolíticos
- b) Ancord
- c) Sistemas de plasmaferese

**B - Para redução crónica**

- a) Fibratos
- b) Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
- c) Ticlopidina
- d) Pentoxifilina
- e) Estrogénios
- f) Outros

inconstante (4). O mecanismo intrínseco desta relação não está ainda esclarecido, embora todos os estudos clássicos tenham mostrado uma relação entre o excesso de peso e o aumento dos níveis plasmáticos do fibrinogénio (1, 2, 9).

O exercício físico regular é também um dos factores incluídos nos estilos de vida que se relaciona com os níveis plasmáticos do fibrinogénio, podendo-se afirmar que existe uma quase unanimidade nos numerosos estudos que sobre este assunto se debruçaram (4). Na verdade, se já os grandes estudos apontavam no sentido de a uma maior prática de exercício físico corresponderem níveis mais baixos de fibrinogénio (1, 2, 10), nalguns estudos foi mesmo possível quantificar esta relação. Assim, Bettega (11), estudando indivíduos com hipertensão ligeira, verificou que doze semanas de exercício físico programado (corrida) baixavam o fibrinogénio plasmático de 324 mg/dl para 278 mg/dl. Também no estudo ARIC (12), a cada unidade de actividade física considerada correspondia

uma redução do fibrinogénio de 0,3 - 0,4 g/l. E embora esta relação varie quantitativamente consoante se trata de população saudável ou de população já com manifestações clínicas de doença aterosclerótica, podemos dizer que em qualquer dos casos o exercício físico será sempre de recomendar se se pretender baixar um nível elevado de fibrinogénio (4).

Os mecanismos que estarão na base desta relação não estão ainda esclarecidos, já que paradoxalmente Sanguini (13) verificou que o exercício físico de curta duração em indivíduos jovens normais provocava um efeito hipercoagulante com aumento de fibrinogénio de 32%, e Schuit (14), estudando uma população idosa (entre 60 e 80 anos), não verificou diferença nos níveis plasmáticos do fibrinogénio após 6 meses de treino físico em cicloergómetro.

A diabetes é sabido relacionar-se com um aumento dos níveis plasmáticos do fibrinogénio (2, 10, 15), verificando-se que a hiperfibrinogenemia é uma determinante major das complicações vasculares da diabetes (16).

O controle da diabetes, que aqui incluímos por comodidade de exposição, surge também como uma das medidas passíveis de redução de um nível elevado do fibrinogénio plasmático num indivíduo diabético. Assim, o trabalho de Ravaglia (17) mostra o efeito da hiperglicemia aguda no aumento do fibrinogénio plasmático, relacionando-se a baixa da glicemia com a baixa do fibrinogénio.

A explicação para esta relação não está esclarecida, mas é possível que as flutuações na glicemia tenham um papel na activação da trombina na presença de elevadas concentrações de fibrinogénio (16).

Entre as outras medidas relacionadas com o estilo de vida que influenciam ou parecem influenciar os valores do fibrinogénio plasmático contam-se o consumo moderado de álcool (1), o consumo de óleo de peixe (18), no sentido de descida, e o stress (19), no sentido de subida. Tratam-se de dados provenientes de estudos epidemiológicos, sem explicação comprovada e que necessitam de estudos desenhados para o efeito a fim de se poder avaliar da sua validade.

Voltando agora ao Quadro I, passemos a analisar a intervenção com fármacos passíveis de baixar os níveis do fibrinogénio plasmático. Podemos aqui considerar as intervenções para redução aguda e as intervenções para redução crónica.

### **Intervenções farmacológicas para redução aguda**

Das intervenções para redução aguda iremos apenas falar dos fármacos fibrinolíticos, do ancrod e dos sistemas de plasmaferese.

Dos fármacos fibrinolíticos, o que tem sido mais utilizado é a uroquinase. A sua acção é baseada na fibrinólise induzida pelo plasminogénio. Num estudo de Leschke (20) forem incluídos doentes num estadio terminal de doença coronária aterosclerótica difusa, refractários à terapêutica médica convencional e à terapêutica de revascularização, com isquemia miocárdica comprovada. Foi administrada 500.000 U.I. de uroquinase três vezes por semana durante três meses. Observou-se uma redução média do fibrinogénio de 13% e uma melhoria da situação clínica de angina e da reperfusão coronária na maioria dos doentes. Este tratamento deve ser associado a uma dose diária de aspirina (50 mg) para prevenir a tendência trombótica destes doentes (11).

A acção dos outros fibrinolíticos é sabido baixarem igualmente os níveis do fibrinogénio plasmático de forma aguda (22).

Os efeitos imunológicos e o risco de complicações hemorrágicas dificulta a utilização destes fármacos, com aquele objectivo.

Uma terapêutica também proposta para a diminuição aguda do fibrinogénio é a utilização de ancrod (23), um enzima derivado do veneno de serpente que destrói o fibrinogénio por clivagem do fibrinopéptido A da cadeia alfa. Tem sido indicado no tratamento das situações de doença arterial obstrutiva inoperável em estadios muito evoluídos (gangrena, dor persistente). As complicações hemorrágicas são frequentes e, devido a imunização, observa-se resistência à terapêutica após 4 a 6 semanas.

Ainda na redução aguda do fibrinogénio citaremos aqui o sistema HELP (Heparin - induced - extracorporeal - LDL precipitation). Trata-se de um sistema de plasmaferese para baixar de forma aguda

as LDL, e que baixa igualmente o fibrinogénio (24). O plasma é separado por um filtro, depois é misturado com um soluto de pH baixo que contém heparina. A baixa do pH provoca a formação de agregados que precipitam e são retirados por filtração. A vantagem em relação aos tratamentos com fibrinolíticos ou com ancrod é que não provoca reacção imunológica. Com periodicidade de uma semana e tratamentos de 2 horas de duração, os valores estabilizam.

Koenig (25) propõe a plasmaferese usando a absorção com o sulfato de dextran. Num caso por si estudado, este autor verificou que após doze tratamentos consecutivos o fibrinogénio baixou 34%, a viscosidade sanguínea 16%, a agregação eritrocitária 32% e o hematócrito de 45% para 32%.

### **Intervenções farmacológicas para redução crónica**

Passando agora às intervenções para redução crónica dos níveis plasmáticos do fibrinogénio, diversos têm sido os fármacos estudados com este objectivo (Quadro I). Sem dúvida que o grupo mais estudado tem sido o dos fibratos, utilizados no tratamento das dislipidemias.

Paniccia (26), num estudo feito em indivíduos normais, verificou que o bezafibrato descia os valores do fibrinogénio plasmático. Cook (27) descreve este mesmo efeito para o bezafibrato, o fenofibrato e o etofibrato. Leschke (28), do grupo de Dusseldorf, num trabalho em que faz coronariografia antes e 6 meses após o tratamento com bezafibrato, verificou uma redução dos níveis lipídicos e do fibrinogénio, tendo também verificado uma tendência para uma menor progressão da

estenose coronária no grupo tratado com bezafibrato, versus placebo, mas a diferença não foi significativa. Num estudo em doentes com doença coronária, Bellin (29) verificou que o fenofibrato reduzia o fibrinogénio plasmático neste grupo. Niort (30) estudando a acção do bezafibrato em doentes diabéticos com dislipidemia, verificou uma baixa de 14% no fibrinogénio plasmático nos doentes tratados.

No entanto, este efeito sobre o fibrinogénio não se tem verificado com todos os fibratos e menos ainda com outros fármacos utilizados na redução do colesterol plasmático, como os inibidores da HMG-COA reductase (lovastatina, simvastatina).

Assim, Branchi (31), num estudo comparativo entre o fenofibrato, o bezafibrato, o gemfibrozil, a simvastatina e a pravastatina, verificou que os dois primeiros baixavam o fibrinogénio, os dois últimos não tinham efeito significativo, e o gemfibrozil subia os valores plasmáticos do fibrinogénio. De Maat (32), comparando o efeito do ciprofibrato com o gemfibrozil em doentes com hiperlipidemia primária, verificou uma redução significativa nos níveis plasmáticos do fibrinogénio à 6ª e à 12ª semana com o ciprofibrato, tal não se verificando com o gemfibrozil, o qual não alterou os valores do fibrinogénio. Também Otto (33), estudando doentes com hipertrigliceridemia familiar, verificou que o gemfibrozil baixava os triglicéridos mas não o fibrinogénio.

No estudo de Pirich (34), comparando o bezafibrato com a lovastatina, para valores iniciais de fibrinogénio inferior a 300 mg/dl, o bezafibrato baixava pouco este valor e a lovastatina não baixava nada; nos doentes com valores superiores a 300 mg/dl quer o bezafibrato quer a lovastatina baixavam significativamente o fibrinogénio plasmático.

Na verdade, em relação aos inibidores da HMG-COA reductase, a maioria dos trabalhos aponta para um efeito nulo ou até mesmo negativo dos fármacos deste grupo. Assim, no trabalho de Mayer (35) a simvastatina baixava os lípidos mas não o fibrinogénio, e no estudo de Baller (36), utilizando a lovastatina em tratamento de curta duração (5 dias), o fibrinogénio plasmático subia na maioria dos doentes tratados.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina também têm mostrado ser eficazes em baixar o fibrinogénio plasmático. Antonakoudis (37) verificou este efeito com o cilazapril em doentes hipertensos. Sushko (38), estudando também doentes hipertensos, verificou que quer o captopril quer o lisinopril reduziam significativamente os valores plasmáticos do fibrinogénio, sendo esta redução proporcionalmente mais acentuada quanto maiores fossem os valores iniciais do fibrinogénio.

Outro fármaco que se verificou diminuir os níveis do fibrinogénio plasmático é a ticlopidina (39), um antiagregante plaquetar. Na dose de 250 mg duas vezes por dia, o fibrinogénio baixou 12% em seis meses e 11% ao fim de 18 meses de tratamento (40).

Diversos outros fármacos têm mostrado baixar os valores do fibrinogénio, nomeadamente a pentoxifilina, os esteroides e a ginkgo biloba (4, 41).

## Conclusões

Pretendemos, nesta revisão sobre os aspectos terapêuticos da redução do fibrinogénio plasmático, mostrar as várias atitudes, farmacológicas ou não, que podem influenciar esta redução. Queremos no entanto chamar a atenção para o facto

de não existirem ainda estudos epidemiológicos sobre o efeito da redução crónica isolada do fibrinogénio plasmático sobre a incidência ou sobre a evolução das doenças cardiovasculares.

As modificações no estilo de vida que reduzem o fibrinogénio actuam também noutros factores de risco, nomeadamente na diabetes, no perfil lipídico e na hipertensão arterial. Existe uma interacção entre estes diversos factores que torna difícil o estudo e a avaliação de um dado factor isoladamente.

As intervenções farmacológicas para redução aguda parece terem eficácia em situações extremas pontuais. Mas mesmo nestes casos são diversos os parâmetros, nomeadamente hemorreológicos e hematológicos, que são alterados pela intervenção operada, pelo que se torna difícil individualizar a causa-efeito do fibrinogénio.

Nas intervenções farmacológicas para redução crónica surgem fármacos que são utilizados na clínica para a terapêutica de outras situações, como as dislipidemias e a hipertensão arterial. Digamos que a redução do fibrinogénio surgirá como uma mais valia talvez importante mas acessória ao seu efeito principal.

Pensamos que este é um campo de investigação interessante a que é preciso estar atento. Diversos estudos em curso virão certamente esclarecer o problema da importância da redução do fibrinogénio plasmático, bem como dar resposta às perguntas de quando, como e a quem fazê-lo.

## Bibliografia

- 1 - Lee A. J., Smith W. C. S., Lowe G. D. g., Tunstall-Pedol H. - Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Health Study. - *J. Clin. Epidemiol.*, 1990; 43: 913-9.
- 2 - Meade T. W., Imeson J., Stirling Y. - Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. - *Lancet*, 1987; II: 986-8.
- 3 - Cook D. G., Shaper A. G., Pocock S. J., Kussick S. J. - Giving up smoking and risk of heart attacks. A report from the British Regional Heart Study. - *Lancet*, 1986; II: 1376-80.
- 4 - Ernest E., Resch K. L. - Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. - *Eur. Heart J.*, 1995; (suppl. A): 47-53.
- 5 - Dobson A. J., Alexander H. M., Heller R. F., Lloyd D. M. - Passive smoking and the risk of heart attack or coronary death. - *Med. J. Aust.*, 1991; 154: 793-7.
- 6 - Dotevall A., Teger Nilsson A. C., Wadenvik H., Wilhelmson L. - Platelet reactivity, fibrinogen and smoking. - *Eur. J. Haematol.*, 1987; 38: 55-9.
- 7 - Rillaerts E., Vansant G., van Gall L., De Leeuw J. - Effect of weight reduction on blood viscosity parameters in obese women. - *Clin. Hemorheol.*, 1989; 9: 983-7.
- 8 - Poggi M., Legnani C., Biagi R. - Slimming after very low calorie diet in obese women. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 445-8.
- 9 - Assman G., Shulte H. - Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. - In Assman G. ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease, 2nd edition. Munich: MMV Medizin Verlag, 1993; 19-68.
- 10 - Wilhelmson L., Svardsudd F., Korsan-Bengtén K., Larsson B., et al. - Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. - *N. Engl. J. Med.*, 1984; 311: 501-5.
- 11 - Bettiga D., Ferretti M., Mannucci P. M., Bianchi A. - Plasma fibrinogen decreases after controlled physical exercise in mildly hypertensive individuals. - *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994; 5 (suppl. 2): 45.
- 12 - 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.
- 13 - Sanguigni V., Gallu M., Levi C., et al. - Effects of physical activity on coagulation parameters. - *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994; 5 (suppl. 2): 46.
- 14 - Shuit A. J., Schouten E. G. - The effects of physical activity on fibrinogen and other cardiovascular risk factors in the elderly. - *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994; 5 (suppl. 2): 42.
- 15 - Kannel W. B., Wolf P. A., Castelli W. P., D'Agostino R. B. - Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. - *JAMA*, 1987; 258: 1183-6.
- 16 - Ganda O. P., Arkin C. F. - Hyperfibrinogenemia: A Major Determinant of Vascular Complications in Diabetes. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Maede T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 254-8.
- 17 - Ravaglia F., Testa I., Refe A., Ippoliti R., Testa R., Lio L., Sio G. - Acute Hyperglycemia and its Effects on Fibrinogen. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 263-6.
- 18 - Hostmark A. T., Bjerkedal T., Kieruff P., Flaten H., Ulshagen F. - Fish oil and plasma fibrinogen. *BMJ*, 1988; 297: 180-1.
- 19 - Rosengreen A., Wilhelmson L., Welin T., Tsiogianni 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. - *BMJ*, 1990; 300: 634-8.
- 20 - Leschke M., Mecklenbeck W., Schobel F., Strauer B. E. - Long-term intermittent urokinase therapy in patients with angina pectoris refractory to therapy. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 434-9.
- 21 - Leschke M., Schobel F., Strauer B. E. - Long-term follow-up in chronic-intermittent urokinase therapy in patients with refractory angina pectoris. - *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994; 5 (suppl. 2): 17.
- 22 - Antonakoudis H., Gilopoulos S., Spiliotopulu I., et al. - Effect of thrombolytic therapy on fibrinogen levels and platelet activity in patients with acute myocardial infarction. - *Blood Coag. Fibrinol.*, 1994; 5 (suppl. 2): 29.
- 23 - Lowe G. D. O., Reavey M. M., Johnston R. V., Forbes C. D., Prentice C. R. M. - Increased platelet aggregates in vascular and non-vascular illness: correlation with plasma fibrinogen an effect of anand. - *Thrombos Res.*, 1979; 14: 377-386.
- 24 - Schuff-Werner P., Schutz E., Eisenhauer T., Armstrong V. W. - Long-term fibrinogen lowering therapy by regular LDL / Fibrinogen precipitation with HELP-System. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 403-7.
- 25 - Koenig W., Ditschuneit H. H., Hehr R., Staub J. P., Grunewald R. W., Hombach V. - Blood rheology after low density lipoprotein (LDL) apheresis using dextran sulfate cellulose adsorption. - Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 413-8.
- 26 - Paniccia R., Abbate R., Prisco D., Boddi M., Chiarantini E., Gensini G. F., Serneri G. G. N. - In vivo effect of bezafibrate on plasma fibrinogen in healthy subjects. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 384-7.
- 27 - Cook N. S., Ubben D. - Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease. - *TIPS*, 1990; 11: 444.
- 28 - Leschke M., Podder M., Jehle J., Strauer B. E. - Influence of long-term bezafibrate therapy on lipid parameters, fibrinogen and plasma viscosity. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 380-3.

- 29 - Bellin H., Zinner G., Burstein C. H., Gois E., Kundt G. - Potential mechanisms for the reduction of fibrinogen in patients with coronary heart disease treated with fenofibrate. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 403-7.
- 30 - Niort G., Pagand G. - Comparison of the effects of bezafibrate and acipimox on the lipid pattern and plasma fibrinogen in hiperlipidemic non-insulin-dependent diabetic patients. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 306-9.
- 31 - Bianchi A., Rovellini A., Gugliandolo A. G., Sommariva D., Fasoli A. - Comparative Evaluation of the effect of 3 fibrates and of 2 HMG-COA reductase inhibitors on plasma fibrinogen in hypercholesterolemic patients. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 362-5.
- 32 - De Maat M. P. M., Knipscheer H. C., Kastelein J. J. P., Kluf C. - Modulation of plasma fibrinogen levels by ciprofibrate and gemfibrozil in primary hyperlipidaemia. - Blood Coag. Fibrinol., 1994; 5 (suppl. 2): 17.
- 33 - Otto C., Pschierer V., Schwandt P., Richter W. O. - Effect of gemfibrozil treatment on plasma fibrinogen levels in patients with familiar hypertriglyceridaemia. - Blood Coag. Fibrinol., 1994; 5 (suppl. 2): 26.
- 34 - Pirich C., Sinzinger H., Kudlacek P. and the Blau-Study-Group.-Bezafibrate - Lovastation Austria Study. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 375-9.
- 35 - Mayer J., Stolz H., Solleder E. M., Brauer P., Bomhard M., Keller F. - Fibrinogen during long-term lipid-lowering therapy with a HMG-COA-reductase, inhibitor. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 398-402.
- 36 - Baller D., Miche E., Mannebach H., Gleichmann U. - Does lovastatin increase fibrinogen in hypercholesterolaemic patients? Analysis of short-time effects. - Blood Coag. Fibrinol., 1994; 5(suppl. 2): 33.
- 37 - Antonakoudis H., Tsagadopoulos D., Vyssoulis G et al. - Effects in cilazapril on fibrinogen levels in hypertensive patients. Greek multicentre cilazapril study. - Blood Coag. Fibrinol., 1994 5(suppl. 2): 26.
- 38 - Sushko H. A., Platonova T. N., Lukinova N. I. - Effect of ACE-inhibitors on fibrinogen plasma level and its derivatives in patients of various age with essential hypertension. - Blood Coag. Fibrinol., 1994; 5 (suppl. 2): 24.
- 39 - Drouet L., Mazoyer E., Ripoll L., Dosquet C., Tobelem G. - Does the fall in plasma fibrinogen during ticlopidine treatment depend on the initial level? - Blood Coag. Fibrinol., 1994 % (suppl. 2): 18.
- 40 - Coccheri S., Palareti G. - Fibrinogen-lowering activity of ticlopidine. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 427-8.
- 41 - Witte S., Anadere I., Walitza E. - Long-term treatment of hyperfibrinogenemia with ginkgo biloba in patients with cardiovascular risk factors. - In: Ernest E., Koenig W., Lowe G. D. O., Meade T. W., eds. Fibrinogen as a "new" cardiovascular risk factor. Vienna: Blackwells, 1992; 429-33.