ROMANIAN J. GERONT. GERIATRICS, 1980, I, 1, p. 83–92

CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE DES FACTEURS THROMBOPHILIQUES DE RISQUE ET DE LA THÉRAPIE PRÉVENTIVE DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES CHEZ LES GENS ÂGÉS

GEORGETA ENĂCHESCU

Institut National de Gérontologie et de Gériatrie, Bucarest, Roumanie

Résumé. L'importance du diagnostic précoce du syndrome thrombophilique et de la prophylaxie des accidents vasculo-thrombotiques chez les vieux, s'explique par deux particularités majeures clinico-biologiques, du grand âge: le dysmétabolisme du vieillissement et la fréquence bien connue des affections à potentiel thrombogène: athérosclérose, cardiopathies, fibrillation atriale, insuffisance respiratoire chronique, azotémie, néoplasies, etc.

Pour apprécier correctement le status thrombophilique et, par suite, le risque de thrombose, l'auteur préconise certaines constellations propres de tests humoraux, poursuivant l'investigation simultanée de l'hypercoagulabilité plasmatique, de l'activité fibrinolytique, des anticoagulants physiologiques et de la fonctionnalité thrombocytaire.

On y discute aussi les aspects de l'efficacité réelle du traitement anticoagulant, chez les vieillards, avec référence spéciale à l'héparine et aux antivitamines K, ainsi que sur les effets prophylactiques antithrombophiliques de la thérapie de longue durée avec des substances biotrophiques comme l'Aslavital.

Les syndromes cliniques groupés actuellement sous le nom de thromboembolisme représentent pour les praticiens de toutes les spécialités, un problème quotidien, les manifestations fréquentes de thrombophlébite, de phlébothrombose — avec ou sans complications emboliques — et, surtout, d'oblitérations artérielles impliquant, presque toujours, l'utilisation correcte de la thérapie anticoagulante et thrombolytique [1], [2].

Dans le domaine de la prophylaxie et du diagnostic précoce des thromboses artérielles — dont la plupart ont un fond athéroscléreux, dû surtout à l'inconstance des signes cliniques prémonitoires — la notion de syndrome humoral thrombophilique a pris une importance considérable, mais non exclusive [3], [4], [5]. A côté des facteurs favorisants hémodynamiques, des altérations de la paroi vasculaire, de l'hématocrite, de la viscosité sanguine, des modifications des protéines sériques, des agressions allergiques locales, des prédispositions constitutionnelles, etc., le rôle des troubles humoraux d'hypercoagulabilité, de l'hypofibrinolyse, ainsi que de l'hyperfonction thrombocytaire dans l'étiopathogénie des thromboses, est évident [6]–[15].

Théoriquement réactualisée et remaniée ces dernières années sur la base de nouvelles observations sur le « turnover » du fibrinogène marqué, l'hypercoagulabilité de la maladie athéromateuse, considérée comme une cause principale favorisante des dépôts pariétaux de fibrine « intra vitam », se situe, aujourd'hui, dans le cadre d'un véritable syndrome de coagulation intravasculaire ou de coagulo-

pathie de consommation similaire à l'hypercoagulabilité des états thrombophiliques propres à d'autres entités, comme la maladie carcinomateuse, la polyglobulie, etc.

La mise en évidence, chez les patients athéroscléreux, de certaines caractéristiques propres aux coagulopathies latentes de consommation, à savoir, l'accélération significative du « turnover » du fibrinogène, semblable à celle qui suit l'administration de fibrinolytiques, ainsi que la normalisation du « turnover » sous l'influence des anticoagulants de type héparinique, associée ou non aux substances antifibrinolytiques, démontre l'existence, dans ce type de thrombophilie, d'un syndrome de coagulation intravasculaire latente et continue, associée à une activité lytique locale accélérée, même si ce dernier phénomène se produit sur un fond apparemment paradoxal d'une hypoactivité fibrinolytique globale, unanimement acceptée, surtout dans l'athérosclérose des vieux [14], [16].

L'importance du diagnostic précoce des facteurs thrombophiliques de risque, ainsi que de la prophylaxie des accidents vasculo-thrombotiques chez les vieux est liée à deux particularités majeures du grand âge: 1) le dysmétabolisme du vieillissement, qui, par ses composants dyslipidémiques, dysprotéinémiques et dysglycoprotéinémiques, ainsi que par l'hypohéparinémie endogène, favorisent l'installation de l'hypercoagulabilité plasmatique et de l'hyperfonctionnalité thrombocytaire [17], [18]; 2) une fréquence augmentée des affections à potentiel thrombogène: athérosclérose, cardiopathies, fibrillation atriale, insuffisance respiratoire chronique, azotémie, néoplasies, infections de longue durée, etc., souvent associées au decubitus prolongé [19].

Sur la base de notre expérience clinique et de nos recherches clinico-biologiques sur l'athérosclérose des vieillards, nous préconisons l'application des tests suivants, pour obtenir un diagnostic précoce du syndrome thrombophilique et par conséquent du risque de thrombose:

a) détermination de l'hypercoagulabilité plasmatique globale de type chronométrique ou structural, par thrombélastogramme (TEG) et par l'indice de tolérance à l'héparine (ITH);

b) détermination de l'activité fibrinolytique plasmatique, en se basant sur le dosage du plasminogène et sur la mesure du temps de lyse euglobulinique (TLE) et de l'indice fibrinolytique du plasma riche en plaquettes (IFPRP) par la méthode thrombélastographique;

c) détermination de l'activité thrombodynamique thrombocytaire (ATT) et de l'activité antifibrinolytique thrombocytaire (AAT) par thrombélastographie, ainsi que de l'hyperadhésivité thrombocytaire;

d) dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation: antithrombine III progressive (A III) et l'héparine endogène.

La figure 1 présente les valeurs moyennes de ces indicateurs humoraux thrombophiliques, obtenues à l'Institut National de Gérontologie et de Gériatrie de Roumanie, sur un groupe de 60 personnes de 55 à 70 ans, avec des formes cliniques avancées d'athérosclérose et sur un autre groupe de 40 personnes âgées, sans signes cliniques évidents d'athérosclérose, avec la comparaison des valeurs moyennes de ces indicateurs chez les adultes sains. Par rapport à la zone des valeurs physiologiques chez les adultes sains et à la courbe des valeurs moyennes du groupe témoin de gens âgés, qui se situent, pour la plupart de ces indicateurs thrombophiliques, dans des limites physiologiques, la courbe des valeurs moyennes des patients athéroscléreux indique un déplacement significatif vers l'hypercoagulabilité globale (surtout vers le type structural), une baisse significative des anticoagulants physiologiques et une nette diminution de l'activité fibrinolytique

(hypoplasminogénémie, l'augmentation du TLE et la diminution de l'IFPRP sur le diagramme thrombélastographique).

À remarquer que, dans le diagnostic de laboratoire de l'hypercoagulabilité, le rôle principal doit être réservé non seulement à l'aspect quantitatif (hypercoagulabilité chronométrique), mais surtout aux modifications qualitatives représentant l'hypercoagulabilité de type structural, liée aux fonctions thrombodynamiques thrombocytaires.

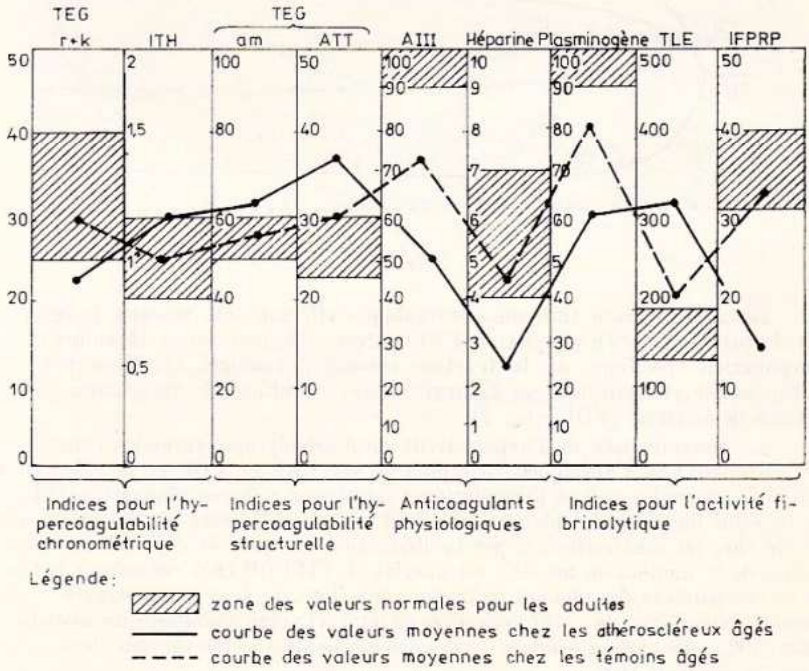

Fig. 1 — Valeurs moyennes des indicateurs humoraux thrombophiliques chez les athéroscléreux et les témoins âgés, par rapport aux mêmes indicateurs chez les adultes sains.

Le principal facteur de risque de la maladie thrombo-embolique est l'hyperactivité thrombocytaire, liée, non seulement aux phases précoces de la thrombogénèse, avant le début de la coagulation plasmatique, par la mise en disponibilité du facteur 3 thrombocytaire et du facteur Hageman adsorbé, mais surtout aux phases ultérieures de la thrombogenèse avec la participation du mécanisme autocatalytique de coagulation, dans lequel la fonction thrombocytaire primordiale n'est pas la fonction thromboplastique, mais la fonction d'ordre structural, thrombodynamique, facteur déterminant de l'hypercoagulabilité de type structural. [20], [21]. Comme la fonction d'adhésivité, la fonction thrombodynamique implique

la présence, dans l'hyalomère et même sous la membrane des plaquettes, de la protéine fibreuse contractile, analogue à l'actomyosine des muscles, à savoir la thrombosténine.

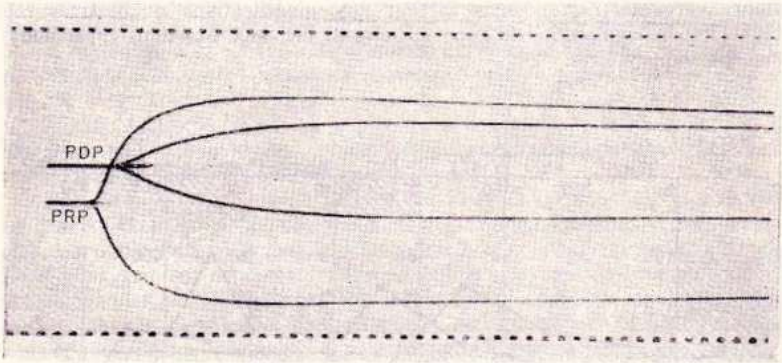

Fig. 2

Devant un tracé thrombélastographique effectué sur du sang intégral ou sur du plasma riche en plaquettes (PRP) suspect d'hyperfonction thrombocytaire, l'exploration spécifique de la fonction thrombodynamique thrombocytaire est indispensable et s'effectue par l'enregistrement simultané du diagramme sur du plasma déplaquetté (PDP) (fig. 2).

La détermination de l'hyperactivité antifibrinolytique thrombocytaire exige des enregistrements thrombélastographiques sur PRP et PDP et le calcul de la différence entre les indices fibrinolytiques du plasma riche en plaquettes (IFPRP) et de celui du plasma déplaquetté (IFPDP). Cette différence est nettement plus élevée chez les athéroscléreux, par la diminution marquée de l'IFPRP en comparaison de la diminution modérée ou discrète de l'IFPDP chez ces mêmes patients et en comparaison des témoins en bonne santé (fig. 3). Nous avons signalé ce phénomène chez 42% des athéroscléreux en état clinique manifeste de maladie et chez 70% des athéroscléreux avec des accidents vasculo-thrombotiques, dans leurs antécédents [17].

En tenant compte des conceptions actuelles, on considère que la relation existante entre le déficit de facteurs et l'hypocoagulation diffère beaucoup de la relation existante entre l'excès de facteurs, l'hypercoagulation et les dépôts intravitaux de fibrine. Tandis que l'hypocoagulation a toujours à la base un déficit de facteurs, dans les états d'hypercoagulabilité les plus marqués, il est difficile de mettre en évidence, à l'exception du fibrinogène, l'excès de tout autre facteur de coagulation. On admet en général que la possibilité d'accélération du temps de coagulation n'est pas produite par l'augmentation quantitative d'un facteur, mais plutôt par la présence d'un facteur activé ou par la diminution des anticoagulants.

Les études réalisées à l'Institut National de Gérontologie et de Gériatrie de Roumanie ont démontré le rôle important de l'hypoactivité de l'antithrombine III dans l'installation du syndrome humoral thrombophilique et surtout de l'hy-

perceoagulabilité de type chronométrique, chez les gens âgés avec une athérosclérose avancée. D'ailleurs la prédisposition aux thromboses vasculaires répétées, ainsi que l'amélioration évidente, à la suite du traitement à l'héparine, sont mentionnées dans la littérature, pour les patients à déficit congénital d'A III.

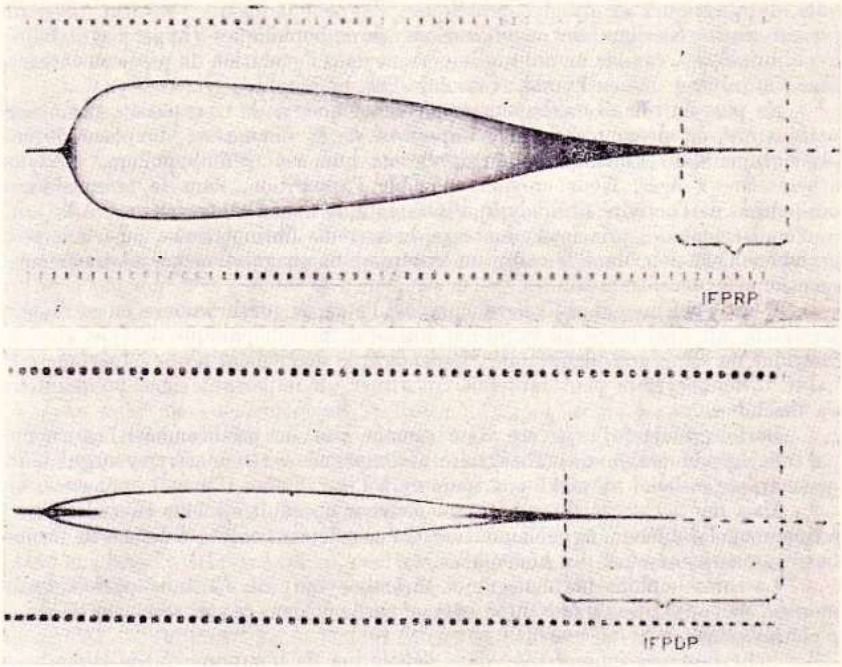

Fig. 3

L'hypohéparinémie des sujets athéroscléreux, accompagnée par l'augmentation des glycoprotéines sériques, doit être considérée comme la réflexion sur le plan humoral, de la réaction mésenchymale vasculaire de type spécial de l'athérosclérose, caractérisée par la diminution de la quantité de substances hépariniques à topographie intimale prédominante superficielle, et par l'augmentation des chondroïtine-sulfates et de l'acide sialique dans la profondeur de l'intima. La clarification du plasma lipémique induit par l'héparine concomitamment avec la réorientation des molécules lipoprotéiques et avec le transfert des lipides des fractions lentes sur les factions rapides à plus grande stabilité, l'effet protecteur de l'héparine sur l'athéroselérose expérimentale, etc. sont des arguments plaidant en faveur de l'origine hypohéparinique des altérations humorales dyslipémiques, dans l'athérosclérose.

Au niveau humoral, l'hypothéparinémie serait, à son tour, intensifiée par l'absorption de l'héparine sur les chilomicrons et les complexes de bêtalipoprotéines-fibrinogènes; d'autre part, l'hyperlipémie primitive et de durée peut conduire à la longue, à l'épuisement de la fonctionnalité des cellules héparino-formatrices. On

sait aujourd'hui que l'hypercoagulabilité peut apparaître par l'activation du facteur Hageman, par les acides gras saturés à longue chaîne, phénomène qui déclenche tout le mécanisme intrinsèque de formation de la thrombine, l'hypohéparinémie constituant dans ces situations, un facteur favorisant.

Par interférence et conditionnement réciproque avec les troubles métaboliques dyslipémiques et dysglycoprotéiques, l'hypohéparinémie constitue ainsi un facteur pathogénétique des modifications thrombophiliques (hypercoagulabilité-hypofibrinolyse), comme un anneau important dans l'évolution du processus athérogène au niveau mésenchymal, vasculaire et humoral.

En plus du rôle des antagonistes physiologiques de la coagulation, nos observations ont pu démontrer le rôle important de la diminution du plasminogène plasmatique dans l'installation du syndrome humoral thrombophilique chez les athéroscléreux âgés. Nous croyions possible l'apparition, dans le temps, d'une diminution de l'activité fibrinolytique plasmatique dans l'athérosclérose, à la suite de l'épuisement des principaux facteurs du système fibrinolytique, dû à une trop grande sollicitation, dans le cadre du syndrome de coagulation vasculaire latente, mentionnée précédemment.

Il est évidemment difficile de prévoir l'état de préthrombose en se basant seulement sur l'existence du syndrome humoral thrombophilique de type chronométrique ou structural plaquettaire. Cependant le décèlement d'une hyperfonctionnalité thrombocytaire peut toutefois constituer un important signe prémonitoire de thrombose.

Parfois, malgré l'existence d'un certain état de préthrombose, caractérisé par une hyperfonction thrombocytaire accompagnée ou non d'hypercoagulabilité plasmatique, celle-ci ne mène pas toujours à l'installation d'une thrombose.

Mais des accidents thrombotiques peuvent apparaître même chez des sujets à hypocoagulabilité et à hypoplaquettose. On a également constaté des cas de thrombose coronarienne chez des hémophiles.

La thrombophilie plasmatique et thrombocytaire ne s'installe parfois qu'au moment de l'apparition d'une thrombose en perdant, dans ce cas, sa valeur de signal d'alarme.

Il ne faut pas ignorer que, dans l'évolution de n'importe quelle thrombose, il y a souvent une période d'hyperactivité thrombocytaire et d'hypercoagulabilité, qui ne peut être décelée, à cause de sa courte durée. De même, dans l'état de préthrombose ou au cours même d'une thrombose, des périodes plus ou moins courtes d'hyperplaquettose et d'hypercoagulabilité peuvent être interrompues par des périodes d'hypocoagulation. Les alternances brutales d'hypo- et d'hypercoagulabilité ont une importance considérable dans l'établissement du diagnostic, en indiquant une instabilité humorale qui peut précéder l'installation de l'hypercoagulation et de la thrombose.

En général, en présence de la suspicion clinique du risque de thrombose ainsi que des images hématologiques d'hypercoagulabilité, d'hypofibrinolyse et surtout d'hyperplaquettose fonctionnelle, il faut administrer le traitement anticoagulant, le grand âge ne constituant pas une contre-indication pour cette thérapie [22].

Si les contre-indications du traitement anticoagulant sont plus fréquentes chez les gens âgés, les indications de ce traitement sont, elles aussi, plus nombreuses.

Nous considérons donc que la susceptibilité des vieux aux anticoagulants, impliquant la diminution des doses, ainsi que les conséquences d'une éventuelle hypocoagulabilité, ne permettent pas d'utiliser la médication anticoagulante d'une manière systématique.

En éliminant les principaux risques de la thérapie (tares évidentes digestives, hépatiques ou rénales) et en tâtonnant correctement la posologie pour obtenir une hypocoagulabilité efficace, avec un minimum de risques d'hémorragie [23], en assurant une surveillance rigoureuse clinique et biologique, et en individualisant attentivement la durée du traitement, c.-à-.d., en prenant toutes les précautions nécessaires, il ne nous paraît pas opportun de priver les gens âgés du triple effet prophylactique de ce traitement, dans le cas où son utilisation est formellement indiquée.

Il faut donc: 1. prévenir l'installation de la thrombose; 2. prévenir l'extension d'une thrombose installée, ainsi que ses complications emboliques dans les cas d'infarctus du myocarde, de thrombophlébite, de thromboses artérielles périphériques, etc. ([24], [25]), et 3. éviter les récidives thrombotiques souvent mortelles chez les gens âgés.

Nous mentionnons ci-après deux indications spécifiques du traitement des vieillards: 1. l'administration du traitement anticoagulant en même temps que celui de la thérapie tonicardiaque, surtout chez les malades avec des troubles de rythme, qui sont très exposés aux embolies artérielles dans le cas d'arythmie complète régularisée par la digitale; 2. l'administration prophylactique pré-et post-opératoire des anticoagulants dans les cas d'interventions avec de grands risques thrombotiques et emboligènes: interventions orthopédiques, sur le petit bassin, etc. [26] — [30].

Au point de vue biologique, l'objectif principal est de placer le malade en hypocoagulabilité chronométrique et structurale qui, pour être efficace, doit être franche. On continuera donc, le traitement jusqu'à la réduction complète de l'hyperplaquettose fonctionnelle et des signes graphiques d'ordre inflammatoire, dénotant le caractère évolutif d'une thrombose.

L'héparine déprime nettement la fonction thrombocytaire thrombodynamique, étant une arme précieuse avec une activité immédiate sur l'hyperplaquettose fonctionnelle, si elle est administrés en perfusion continue [31] — [36].

Dans le traitement par les antivitamines K, l'évaluation du complexe prothrombine — proconvertine, — facteur Stuart ne donnant pas d'indications sur la coagulation intrinsèque, c.-à.-d. sur l'efficacité réelle du traitement, on doit y associer le contrôle thrombélastographique car c'est le seul moyen de savoir de manière précise si le malade est en état d'hypocoagulabilité et d'hypoplaquettose efficaces.

Les antivitamines K ont une faible action dépressive sur l'hyperplaquettose fonctionnelle; les signes graphiques spécifiques restent parfois irréductibles et le TEG indique alors que l'aide de l'héparine est devenue indispensable dans une substitution de courte durée. En cas d'hyperfibrinémie, on y associera avec prudence la thérapie anticoagulante et la médication anti-inflammatoire (corticoïdes, etc.).

Un traitement anticoagulant de plus longue durée ne sera, en général, institué que sous une rigoureuse surveillance clinique et biologique. Nous considérons comme inopportun le maintien d'un traitement devenu inutile, mais nous proposons que l'arrêt du traitement soit fait par doses régressives, étalées sur quelques semaines.

De nombreuses études et observations cliniques et expérimentales ont justifié une large utilisation de la chimiothérapie à la procaïne, d'après le procédé du Professeur Anna Aslan, en utilisant ses produits biotrophiques originaux, le Gérovital H3 et l'Aslavital, dans la thérapie de la vieillesse et des affections chroniques dégénératives liées à l'involution de l'organisme [37].

Les études poursuivies à l'Institute National de Gérontologie et de Gériatrie de Bucarest ont mis en évidence les propriétés thérapeutiques antiathérogènes de

l'Aslavital, et tout particulièrement son action antithrombogène. Celle-ci a été démontrée, au point de vue clinique, par la diminution marquée de l'incidence des accidents thromboemboliques chez les gens âgés en cours de traitement biotrophique de longue durée, et surtout, au point de vue biologique, par son influence favorable sur les déréglages thrombophiliques (fig. 4): augmentation du niveau

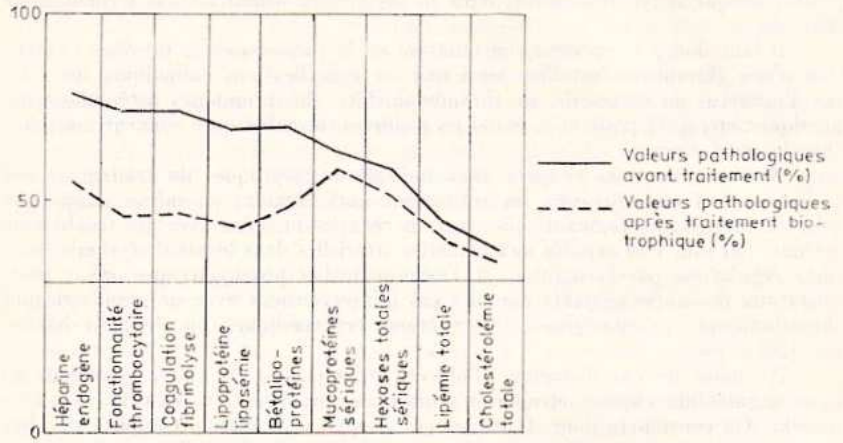

Fig. 4 — Pourcentage des sujets athéroscléreux avec des troubles thrombophiliques avant et après 5 séries d'injections à Aslavital (étude sur 60 sujets athéroscléreux âgés).

de l'héparinémie endogène, stimulation de l'activité fibrinolytique plasmatique, réduction de l'hyperfibrinogénémie et diminution de l'hyperfonctionnalité thrombocytaire. Il faut y ajouter l'effet de redressement de l'activité lipoprotéine-lipasique (LPL) « in vitro », chez la plupart des patients athéroscléreux. L'application systématique de la procaïnothérapie de longue durée avec le produit biotrophique roumain, l'Aslavital, s'impose donc dans la pratique courante, comme une méthode supérieure de prophylaxie des accidents vasculo-thrombotiques, chez les gens âgés athéroscléreux.

Summary. The importance of precocious diagnosis of the thrombophilic syndrome and of the prophylaxis of vasculo-thrombotic accidents among the elderly is explained by two major clinical and biological old age characteristics: the ageing dysmetabolism and the wellknown frequency of diseases with thrombogenic potential: atherosclerosis, cardiopathies, chronic breathing insufficiency, azotemia, neoplasias, etc.

For appreciating correctly the thrombophilic state and consequently thrombosis risks, the author recommends certain humoral tests constellations following the simultaneous investigations of plasmatic hypercoagulability, fibrinolytic activity, physiological anticoagulants and of thrombocytary functionality.

There are also discussed the aspects of the real efficiency of the anticoagulant treatment for the elderly, with special reference to heparin and K antivitamins and also to the antithrombophilic prophylactic efficiency of a long therapy with biotrophical substances like Aslavital.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ogston D., Douglas A. S., *Haemostasis, Haemorrhage and Thrombosis*. Brit. Med. J., **III**, *5934*, 1974, p. 787–789.
2. Widmer L. K., Madar G., *Risikofaktoren der Atherosklerose*. Therapiewoche, **22**, *7*, 1972, p. 653–56.
3. Beaumont J. L., *Les facteurs de risque et la pathogénie de l'athérosclérose*. Triangle, **XIV**, *1*, 1975, p. 9–16.
4. Kommerell B., *Blood Coagulation*. In *Atherosclerosis*, edited by F. G. Schettler and G. S. Boyd. Elsevier publishing Company, 1969, p. 465–480.
5. Pfleiderer Th., *Thrombosiss*. In: *Atherosclerosis*, edited by F. G. Schettler and G. S. Boyd. Elsevier publishing Company, 1969, p. 487–516.
6. Caputi A. P., *L'Aggregazione Piastrinica Parte I, II*. Clin. Ter. **67**, *4*, 1973, p. 373–401; Clin. Ter., **67**, *5*, 1973, p. 449–501.
7. Cepelák V., *Patogenesi della trombosi*. In: *Coagulazione e trombosi*. A cura di P. de Nicola. Edizioni Pem. Roma, 1974, p. 845–869.
8. Crolle G., *Gli stati trombofilici*. In: *Coagulazione e trombosi*. A cura di P. de Nicola. Edizioni Pem-Roma, 1974, p. 933–959.
9. David C., Enăchescu G., *Das humoral-atherosklerotische Syndrom*. Zeitscher. f. Gerontologia. **3**, *4*, 1970, p. 231–242.
10. Deykin D., *Emerging Concepts of Platelet Function*. New Engl. J. Med., **290**, *3*, 1974, p. 144–151.
11. Fearnley G. R., *Fibrinolysis and Deep-Vein Thrombosis*. Lancet, **I**, *7855*, 1974, p. 454–55.
12. Gaetano G., Vernylen J., *L'inhibition de l'agrégation plaquettaire*. Nouv. Rev. franç. d'Hématologie, **XI**, *3*, 1971, p. 339–364.
13. Koller F., *Le traitement par anticoagulants en Gérontologie*. Giorn. Geront., **XVI**, *10*, 1968, p. 1161–1171.
14. De Nicola P., *Trombofilia e coagulazione intravascolare: nuovi orientamenti fisiopatologici e terapeutici*. Giorn. Geront., **XVI**, *10*, 1968, p. 1177–1184.
15. Spaet T. H., Gaynor E., Stemerman M. S., *Thrombosis, atherosclerosis and endothelium*. Am. Heart J., **87**, *5*, 1974, p. 661–68.
16. Girolami A., *Le sindromi da coagulazione intravasculare*. In: *Coagulazione e trombosi*. A cura di P. de Nicola. Edizioni Pem-Roma, 1974, p. 565–582.
17. David C., Enăchescu G., *Humorale Komplexe Untersuchungen in der Phasendiagnose der Atherosklerose und zur Bewertung der antiatherogenen Behandlungswirkungen*. Zeitschrift für Alternsforschung, **26**, *1/2*, 1972, p. 89–96.
18. Kushelevskii B. P., Seliverstova G. P., *Long term therapeutic / prophylactic use of anticoagulants*. Klinich. Med., **51**, *4*, 1973, p. 26–28.
19. Marx R., *A proposito di alcune malattie emogene nella vecchiaia*. Giorn. Geront., **XVI**, *10*, 1968, p. 1145–1160.
20. Danta, G., *Platelet Aggregation in Patient with Cerebral Vascular Disease and in Control Subjects*. Thromb. Diath. Haemorrhag., **29**, *3*, 1973, p. 730–32.
21. Zuker M. B., *Perspective: Platelet function and atherosclerosis*. Am. J. Med. Sci., **264**, *6*, 1972, p. 485–87.
22. Wright I. S *Comments on the Use of Anticoagulants in Geriatric Patients*. J. Am. Geriatrics Soc., **21**, *1*, 1973, p. 1–3.
23. Goossens N., *Probleme der Dosierung und Nebenwirkungen der Antikoagulanzien und Fibrinolytika*. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., **6**, *2*, 1972, p. 188–95.
24. Hiller E., *Ueberwachung der Heparintherapie bei thromboembolischen Erkrankungen*. Deut. Med. Wochenschr., **98**, *28*, 1973, p. 1367–1370.
25. Holzknecht F., *Antikoagulantien — Longzeittherapie*. Wien. Med. Wochenschr., **122**, *23*, 1972, p. 327–34.
26. Lunev D. K., Shmyrev V. J., *Fibrinolysin-anticoagulant therapy of cerebral thrombosis*. Zh. Nevropatol. Psikhiatr., **72**, *8*, 1972, p. 1121–28.
27. Mc. Nicol G. P., Davies J. A., Advances in Medicine. Practitioner **209**, *1252*, 1972, p. 411–23.
28. Nicolaides A. N., *Prevention of deep vein thrombosis*. Geriatrics. **28**, *2*, 1973, p. 69–77.
29. Sharnoff J. G., *Efficacy of Herapin*. Lancet, **I**, *7797*, 1973, p. 258.
30. Tilsner V., *Prophylaxe und Therapie thrombotischer Erkrankungen mit der subkutanen Heparintherapie*. Med. Welt., *43*, 1972, p. 1553–56.

31. Berthaux P. et H. Beck, *Les traitements anticoagulants chez les personnes âgées.* In: *Progrès en Gérontologie*, par F. Bourlière. Editions Medicales Flammarion., Paris, 1969.
32. Besterman E. M. M., Gillet M. P. T., *Heparin Effects on irreversible Platelet Aggregation.* Lancet, **II**, *7771*, 1972, p. 282–83.
33. Born G. V. R., Mills D. C. B., Smith J. B., *Pharmacology of the inhibition of platelet aggregation.* Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., **29**, *4–6*, 1973, p. 215–22.
34. Deykin D., *Regulation of Heparin Therapy.* New Engl. J. Med. **287**, *7*, 1972, p. 355–56.
35. Gillet M. P. T., Besterman E. M. M., *Effects of Heparin Derived from Different Tissues on Plasma Phospholipids and Platelet Aggregation.* Lancet, **II**, *7839*, 1973, p. 1204.
36. Saggau W., Encke A., Schmidt U., *Thromboembolieprophylaxe mit subcutanem Heparin.* Chirurg, **45**, *9*, 1974, p. 407–09.
37. Aslan A., *Theoretical and Practical Aspects of Chemotherapeutic Techniques in the Retardation of the Aging Process.* In: *Theoretical Aspects of Aging* by Morris Rockstein. Academic Press. I. N. C. New York, San Francisco, London, 1974, p. 145–156.