

Εμπειρία παρακολούθησης ασθενών στο ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής

ΣΚΟΠΟΣ Η συστηματική παρακολούθηση, από εξειδικευμένο ιατρείο, ασθενών που υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή είναι διεθνώς αποδεκτή. Με σκοπό να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα του ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής, ως προς το εύρος (INR), και τις επιπλοκές, μελετήθηκαν οι παρακολουθούμενοι ασθενείς στο ιατρείο του Κέντρου μας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Το ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής άρχισε τη λειτουργία του το 1984 με 30 ασθενείς, σήμερα δε παρακολουθούμε 850. Το σύνολο παρακολουθούμενων ασθενών το 1998 ήταν 578. Αιτίες εφαρμογής αντιπηκτικής αγωγής: προσθετικές βαλβίδες 371, κολλητική μαρμαρυγή 93, βαλβιδοπάθειες 24, θρομβώσεις 59, κληρονομική θρομβοφιλία 11, επίκτητη 15, κυήσεις 5. Η παρακολούθηση από το ιατρείο περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιστορικού, καθορισμό εύρους αντιπηκτικής αγωγής, εργαστηριακό έλεγχο με 2 αντιδραστήρια θρομβοπλαστίνης (ISI: 1,0-1,03) και ακολούθως ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής. Στους ασθενείς χορηγείται ειδική κάρτα παρακολούθησης και βιβλίο οδηγιών για τους πάροντες που επηρεάζουν την αντιπηκτική αγωγή όπως η διατροφή, τα φάρμακα, οι χειρουργικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις, η κύηση. Το εύρος-στόχος της αντιπηκτικής αγωγής (INR) ήταν 2,5-3,5 για προσθετικές βαλβίδες, αρτηριακά μοσχεύματα, υποτροπή πνευμονικής εμβολής, υποτροπή φλεβικής θρόμβωσης, 2,0-3,0 για κολλητική μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα και 2,0-2,5 για πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Τα αντιπηκτικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ασενοκουμαρόλη (90%) και βαρφαρίνη (10%), με ή χωρίς συνδυασμό ασπιρίνης και σε ειδικές περιπτώσεις ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η μέση συχνότητα του εργαστηριακού ελέγχου και της ρύθμισης των ασθενών υπολογιζόμενη στο έτος ήταν ανά 3 εβδομάδες, με διακυμάνσεις από 1-5 εβδομάδες. Ο θεραπευτικός στόχος ήταν επιτυχής στο 68-71%, των ασθενών. Το έτος 1998 αναπτύχθηκαν 8 θρομβώσεις με INR μικρότερο του θεραπευτικού εύρους, 14 αιμορραγίες με INR μεγαλύτερο και 2 με συνδυασμό ασπιρίνης. Τα αποτελέσματά μας, συγκρινόμενα με τα διεθνή δεδομένα, είναι ικανοποιητικά. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η επιτυχία της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από τη συνέπεια του ασθενούς και τη στενή συνεργασία του με τον υπεύθυνο του ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής, με σκοπό τη μείωση των θρομβώσεων και των αιμορραγιών. Όλα αυτά επιτυγχάνονται σε οργανωμένα ιατρεία αντιπηκτικής αγωγής, που είναι ανάγκη να δημιουργηθούν και να κατανεμηθούν ανά τη χώρα.

Τα τελευταία χρόνια, με πολύ καλά σχεδιασμένες μελέτες καθορίστηκε η άριστη ένταση της αντιπηκτικής αγωγής, ασθενών που υποβάλλονται σ' αυτήν είτε για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είτε εφ' όρου ζωής.³ Η διατήρηση της αντιπηκτικής αγωγής των ασθενών στα επιθυμητά επίπεδα είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων

όπως η λήψη ταυτόχρονα άλλων φαρμάκων από τον ασθενή, οι διαιτητικές του συνήθειες, αλλά κυρίως η αξιοπιστία του εργαστηριακού ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής.⁴ Το 1948 ο Wright, ο αμερικανός πρωτοπόρος στην αντιπηκτική αγωγή από το στόμα, συμπέρανε για το έμφραγμα του μυοκαρδίου: δεν αρκεί να τονιστεί ό-

Κ. Μαραγκός,
Μ. Μπέλληια,
Ε. Διγενούπουλου,
Β. Τσεβρένης,
Γ. Θεοδοσιάδης,
Ν. Βγόντζα,
Α. Γάφου,
Ε. Νομικού,
Α. Λαγιανδρέου,
Ι. Γεωργόπουλος,
Α. Κουσουλιάκου,
Ε. Κοντοπούλου-Γρίβα

1ο Περιφερειακό Κέντρο Αιμοδοσίας
Ιπποκράτειο Περιφερειακό
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Experience of monitoring patients
in anticoagulant therapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντιδράσεις
Αντιπηκτική αγωγή
Αντιπηκτικό ιατρείο

τι ο ασθενής πρέπει να πάρει αντιπηκτική αγωγή. Οι ερωτήσεις που πρέπει να απαντηθούν είναι: πόση η δόση του αντιπηκτικού φαρμάκου, για πόση διάρκεια, ποιο το εύρος της αντιπηκτικής αγωγής και πόσο σταθερό είναι το εύρος αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Από πολλές κλινικές μελέτες είναι πλέον γνωστό ότι, η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή είναι ασφαλής και περισσότερο αποτελεσματική αν ο ασθενής βρίσκεται εντός των καθορισμένων γι' αυτόν θεραπευτικών ορίων για περισσότερο από το 70% του χρόνου θεραπείας.³ Πέρασαν από τότε αρκετές δεκαετίες για να φθάσουμε στη 10ετία του '80, που άρχισαν να συζητούνται με επείγουσα μορφή τα προβλήματα της ποιότητας ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής. Η επιτυχία της αντιπηκτικής αγωγής εξαρτάται από τη χορήγηση του κατάλληλου αντιπηκτικού φαρμάκου σε δόση τέτοια που να μην προκαλεί σοβαρές και επικίνδυνες αιμορραγίες, ενώ συγχρόνως δεν επιτρέπει τη δημιουργία θρόμβων ή την επέκταση των ήδη σχηματισμένων και από την καθορισμένη για κάθε κλινική περίπτωση διάρκεια και εύρος θεραπείας. Για το λόγο αυτό, είναι αναγκαίο ο εργαστηριακός έλεγχος και η ρύθμιση να γίνεται και στη χώρα μας σε οργανωμένα ιατρεία αντιπηκτικής αγωγής, όπως γίνεται στην Ευρώπη και διεθνώς. Ο υπεύθυνος γιατρός των ιατρείων αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να μπορεί:

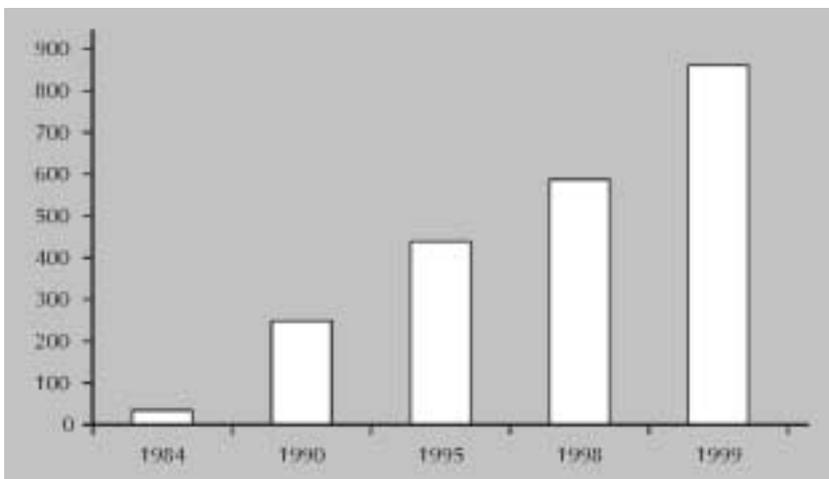
- να διαγνώσει και να αντιμετωπίσει έγκαιρα κάθε επιπλοκή της αντιπηκτικής αγωγής,
- να ελέγχει τη μεθοδολογία, τα χρησιμοποιούμενα για κάθε μέθοδο αντιδραστήρια και τη λειτουργία των αυτόματων μηχανημάτων πήξης,
- να πληροφορεί και να εκπαιδεύει συνεχώς τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή.

Είναι σαφές ότι η συνεργασία ασθενή-γιατρού είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της επιτυχίας της αντιπηκτικής αγωγής, προς όφελος των χιλιάδων ασθενών που υπο-

βάλλονται όλο και περισσότερο σε αντιπηκτική αγωγή τα τελευταία χρόνια.² Η συνεχώς αυξανόμενη διεθνώς εφαρμογή κοινών πρωτοκόλλων με εφαρμογή ενιαίας μεθοδολογίας, ενιαίου τρόπου έκφρασης των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και ενιαίων οδηγιών όσον αφορά το στόχο της αντιπηκτικής αγωγής επιβάλλουν τη δημιουργία εξειδικευμένων ιατρείων αντιπηκτικής αγωγής και εξαγωγής από αυτά συμπερασμάτων σε εθνικό επίπεδο.⁵ Με σκοπό να διερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα του ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής, ως προς το εύρος της αντιπηκτικής αγωγής (INR) και τις επιπλοκές από τις μεταβολές του θεραπευτικού εύρους, μελετήθηκαν οι παρακολουθούμενοι ασθενείς στο ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής του Κέντρου Αιμοδοσίας και Αιμορροφιλικών ασθενών του Νοσοκομείου μας για το έτος 1998.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Το ιατρείο άρχισε τη λειτουργία του το 1984 με 30 μόνο ασθενείς, ενώ σήμερα παρακολουθούνται σε αυτό 850 ασθενείς. Η διακύμανση των ασθενών ανά έτος φαίνεται στην εικόνα 1. Σύνολο παρακολουθούμενων το έτος 1998 ασθενών 578, μέσης ηλικίας: $47 \pm 11,72$ έτη, 327 άνδρες (56,66%), 251 γυναίκες (43,34%). Από αυτούς, είχαν ως αιτία εφαρμογής της αντιπηκτικής αγωγής προσθητικές μεταλλικές βαλβίδες καρδιάς (αορτής, μιτροειδούς ή μικτές) 371 (64%), κολπική μαρμαρυγή 93 (16,08%), βαλβιδοπάθειες (ανεπάρκεια ή στένωση καρδιακών βαλβίδων) 24 (4,15%), θρομβώσεις 59 (10,2%), κληρονομική θρομβοφιλία 11 (1,9%), επίκτητη θρομβοφιλία 15 (2,59%), κυήσεις 5 (0,86%). Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν στο ιατρείο από τις κλινικές του Νοσοκομείου μας αλλά και από άλλα νοσοκομεία της χώρας, ιδιαίτερα της επαρχίας επειδή υπήρχε κακή ρύθμιση ή απορρύθμιση της αντιπηκτικής τους αγωγής. Η παρακολούθηση περιλαμβάνει λήψη λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, γίνεται καθορισμός του εύρους της αντιπηκτικής αγωγής, της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής (συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ή εφ' όρου ζω-



Εικόνα 1. Διακύμανση αριθμού ασθενών ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής, τα έτη 1984-1999.

ής ανάλογα με την πάθηση), εργαστηριακό έλεγχο χρόνου προθρομβίνης με αυτόματα μηχανήματα πήξης σε έκφραση INR (International Normalized Ratio=διεθνής δείκτης ομαλοποίησης), με δύο αντιδραστήρια θρομβοπλαστίνης (ISI: 1,0–1,03) (International Sensitivity Index=διεθνής δείκτης ευαισθησίας)^{1,5} και ακολούθως ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής ανά μέρα. Όλοι οι ασθενείς ενημερώνονταν κατά την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής για τις πιθανές παρενέργειες της αγωγής, για τη διατροφή τους, τη λήψη άλλων φαρμάκων και την επικοινωνία με το ιατρείο σε 24ωρη βάση για κάθε πρόβλημά τους. Στους ασθενείς χορηγείτο ειδική κάρτα παρακολούθησης που αναγράφονταν τα ατομικά τους στοιχεία, διεύθυνση, τηλέφωνο, η πάθηση για την οποία υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή, το θεραπευτικό εύρος της αγωγής, το ιατρείο που τους παρακολουθεί, το αποτέλεσμα της εξέτασης εκφρασμένο σε INR, η συνιστώμενη δοσολογία του αντιπηκτικού φαρμάκου, η επόμενη ημερομηνία εξέτασης. Η κάρτα αυτή βοηθούσε τον ασθενή αλλά και τους ιατρούς, στην καλύτερη αντιμετώπισή του, σε περίπτωση επίσκεψης ή εισαγωγής του σε οποιοδήποτε νοσοκομείο. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε απλουστευμένο βιβλίο οδηγιών για τους παράγοντες που επηρεάζουν την αντιπηκτική αγωγή όπως η αύξηση θερμοκρασίας (καύσωνας, κρύο), η διατροφή (λαχανικά και φρούτα με μεγάλη περιεκτικότητα σε βιταμίνη Κ, που ανταγωνίζεται το αντιπηκτικό), τα συγχρόνως λαμβανόμενα παροδικά ή μόνιμα φάρμακα, οι μικρές ή μεγάλες χειρουργικές και οδοντιατρικές επεμβάσεις, η κύηση. Το εύρος-στόχος της αντιπηκτικής αγωγής (INR) για τους παρακολουθούμενους ασθενείς ήταν:

- a. INR=2,5–3,5 για προσθετικές βαλβίδες, αρτηριακά μοσχεύματα, υποτροπή πνευμονικής εμβολής, υποτροπή φλεβικής θρόμβωσης,
- β. INR=2,0–3,0 για κοιλιακή μαρμαρυγή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα,
- γ. INR=2,0–2,5 για πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης.⁵

Τα αντιπηκτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στους ασθενείς είναι ασενοκουμαρόλη (Sintrom 4 mg) σε ποσοστό 90% και βαρφαρίνη (Warfarin 5 mg) σε ποσοστό 10%, με ή

χωρίς συνδυασμό ασπιρίνης και σε ειδικές περιπτώσεις ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

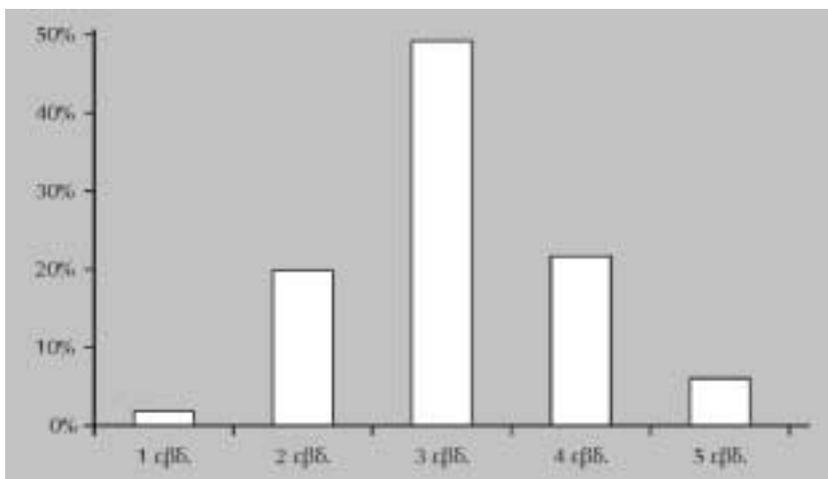
Η μέση συχνότητα του εργαστηριακού ελέγχου και της ρύθμισης των ασθενών υπολογιζόμενη στο έτος ήταν ανά 3 εβδομάδες, με διακυμάνσεις από 1–5 εβδομάδες (εικ. 2). Ο θεραπευτικός στόχος επιτυγχάνονταν στο 68–71% των ασθενών ετησίως, ενώ το 10–12% των ασθενών ήταν κάτω του επιθυμητού εύρους (κίνδυνος θρόμβωσης) και το 17–22% ήταν πάνω από το θεραπευτικό εύρος (κίνδυνος αιμορραγίας). Το έτος 1998 που μελετήθηκαν οι ασθενείς μας ανέπτυξαν 8 θρομβώσεις (1,38%), και 16 αιμορραγίες (2,78%). Αναλυτικά έγιναν:

- 8 θρομβώσεις με INR μικρότερο του θεραπευτικού εύρους (1,38%),
- 14 αιμορραγίες με INR μεγαλύτερο του θεραπευτικού εύρους (2,42%),
- 2 αιμορραγίες με συνδυασμό ασπιρίνης (0,36%).

Τα ποσοστά μας αυτά, συγκρινόμενα με τα διεθνή δεδομένα, κρίνονται ικανοποιητικά.^{1,3,4}

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας μελετήθηκε η εμπειρία μας από την παρακολούθηση των ασθενών στο ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής με στόχο την αποτελεσματικότητά του ως προς το θεραπευτικό εύρος και τις επιπλοκές της αγωγής. Ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή βαίνει αυξανόμενος από έτος σε έτος (αύξηση το 1999 κατά 32%, έναντι του 1998). Η αύξηση αυτή αποδίδεται στην όλο και περισσότερο αύξηση και διεθνώς των ασθενών που υποβάλ-



Εικόνα 2. Μέση συχνότητα εργαστηριακού ελέγχου ασθενών ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής, σε εβδομάδες.

λονται σε αντιπηκτική αγωγή, στην αλματώδη αύξηση και στη χώρα μας των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης που συμβάλει στην ανάπτυξη αρρυθμιών, στην καλύτερη και πληρέστερη διερεύνηση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (έλεγχος θρομβοφιλίας) και στην από τους ασθενείς διάδοση της ύπαρξης οργανωμένου ιατρείου αντιπηκτικής αγωγής. Η ενημέρωση των ασθενών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της επιτυχίας της αντιπηκτικής αγωγής, πρέπει δε να γίνεται κατά την έναρξη της αγωγής και να είναι συνεχής για να είναι αποτελεσματική. Η σχέση δε ιατρού και ασθενούς παίζει σημαντικό ρόλο στο να πειστεί ο δεύτερος για την εφαρμογή των διαιτητικών, φαρμακευτικών και λοιπών οδηγιών, με σκοπό τη μείωση των θρομβώσεων και των αιμορραγιών. Η συχνότητα του εργαστηριακού ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής ήταν επίσης για το 50% των ασθενών ανά 3 εβδομάδες, για το 22% ανά 4 εβδομάδες, για το 6% ανά 5 εβδομάδες, για το 20% ανά 2 εβδομάδες και για το 2% ανά 1 εβδομάδα. Το θεραπευτικό εύρος της αγωγής επίσης, ήταν εντός θεραπευτικού εύρους στο 68–71% των ασθενών, έναντι του 60–70% των άλλων μελετών.^{4,3} Η διεθνής πρακτική αναφέρει ότι η επιτυχία της αντιπηκτικής αγωγής είναι ασφαλής και αποτε-

λεσματική αν ο ασθενής βρίσκεται εντός των καθορισμένων για αυτόν θεραπευτικών ορίων, για περισσότερο από το 70% του χρόνου θεραπείας.³ Από το 10–12% των ασθενών που επίσης βρέθηκαν κάτω του θεραπευτικού εύρους, διαπιστώθηκαν 8 θρομβώσεις (βαριές-μέτριες-ήπιες), ποσοστό 1,38%, έναντι 2,2–4,8% άλλων μελετών.^{1,3,4} Από το 17–22% των ασθενών που βρέθηκαν κατά την επίσης παρακολούθηση πάνω από το θεραπευτικό εύρος INR, διαπιστώθηκαν 16 αιμορραγίες (βαριές-μέτριες-ήπιες), ποσοστό 2,78% έναντι 3,2–7,8% άλλων μελετών.^{1,3,4} Η ύπαρξη αυξημένων αιμορραγιών λόγω υπέρβασης του θεραπευτικού εύρους INR, ήταν αποτέλεσμα της ταυτόχρονης λήψης ασπιρίνης ή άλλων φαρμάκων, της μη συμμόρφωσης των ασθενών με τις θεραπευτικές οδηγίες και της μεγάλης ηλικίας των ασθενών. Συμπερασματικά, είναι αναγκαίο ο εργαστηριακός έλεγχος και η ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής να γίνονται σε οργανωμένα ιατρεία, που πρέπει να δημιουργηθούν χωροταξικά σε όλη τη χώρα, για να επιτευχθεί ο θεραπευτικός σκοπός της αντιπηκτικής αγωγής, που είναι η χορήγηση του αντιπηκτικού φαρμάκου σε τέτοια δόση και για τόσο διάστημα που να μην προκαλεί παρενέργειες, παρά μόνο τη θεραπευτική του δράση.

ABSTRACT

Experience of monitoring patients in the anticoagulant therapy

K. MARAGKOS, M. BELLIA, E. DIGENOPOULOU, V.TSEVRENIS, G. THEODOSIADIS, N. VGONTZA, A. GAFOU, E. NOMIKOU, A. LAGIANDREOU, I. GEORGOPOULOS, A. KOUSOULAKOU, E. KONTOPOULOU-GRIVA
1st Blood Transfusion Center, Hippokration General Hospital of Athens, Greece
Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(Supplement A):110–114

OBJECTIVE It is generally assumed that oral anticoagulant therapy requires frequent laboratory controls to assure therapeutic efficacy and to prevent life threatening adverse events. We performed this study in order to evaluate the therapeutic efficacy and the adverse events of our Anticoagulant Therapy Outpatient Clinic. **METHOD** Our outpatient clinic began its activity in 1984 when we were treating 30 patients and we are now monitoring 850 of them. In 1998 we treated 578 outpatients with anticoagulant therapy. From those 371 patients had mechanical heart valves, 93 atrial fibrillation, 24 mitral or aortic valvular disease, 59 thrombosis, 11 congenital thrombophilia, 15 acquired thrombophilia and 5 pregnancy in high risk. Their follow up constituted of the history of their disease, laboratory testing with different thromboplastins (ISI: 1.0–1.03) and monitoring of the anticoagulant therapy. A special card of attendance was given to each one, as well as a book with instructions and precautions with a special report to food and drug interactions as well as to precautions during surgical and dental interventions or pregnancy. The therapeutic target INR for the patients with mechanical heart valves was 2.5–3.5, for those with arteriovenous bypass, atrial fibrillation, myocardial infraction, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis (DVT) was 2–3 and for prevention of DVT 2–2.5. The prescribed anticoagulants were acenocoumarol or warfarin with or without aspirin and low molecular weight heparins in specific situations. **RESULTS** The mean frequency of laboratory testing and monitoring of

patients was three weeks with range 1–5 of weeks. The target INR was achieved in approximately 68–71% of our patients. In 1998 eight thrombotic events occurred at INR lower than the therapeutic one, 14 bleeding events at INR higher and two severe bleeding episodes because of oral anticoagulants plus aspirin administration. Our results are in agreement with large clinical trials in the current literature. **CONCLUSIONS** The efficacy of anticoagulant therapy necessitates a close control of the actual intensity of anticoagulation that requires both patient's obedience and close monitoring by a specifically educated doctor in order to prevent life threatening adverse events. All of these are achieved in specialized anticoagulant therapy outpatient clinics, that must be organized at certain hospitals all over the country.

Key words: Adverse events, Anticoagulant therapy, Outpatient clinic

Βιβλιογραφία

1. COCCHERI S, COSMI B, PALARETI G. Oral anticoagulants: Efficacy and safety. The Italian experience. State of the art. *Semin Thromb Haemost* 2000, 26:43–46
2. TABOSKI U, MULLER-BERGAHANS G. State of the art patient self management for control of oral anticoagulation. *Semin Thromb Haemost* 1999, 25:43–47
3. POLLER L, SHIACH CR, MACCALLUM PK, JOHANSEN AM, MUSTER AM, MAGALHA ES ET AL. Multicentre randomized study of computerized anticoagulant dosage. European Concerted Action on anticoagulation. *Lancet* 1998, 352:1505–1509
4. CHIQUETTE E, AMATO MG, BUSSEY HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes and health care costs. *Arch Intern Med* 1998, 158:1641–1647
5. HIRSH J, LEVINE M. Confusion over the therapeutic range for monitoring oral anticoagulant therapy in North America. *Thromb Haemost* 1988, 59:129–132
6. COSSELINI R, OWINGS JI, WHITE RH, HUTCHINSON P, BRANCH J, MAHACKIAN K ET AL. Comparison of point of care instruments. Designer for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Tromb Haemost* 2000, 83:698–703
7. WARRKE HH, FORBERG E, SVOLBA G, JIMENEZ-BOJ E, KRINNINGER B. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000, 83:661–665

Corresponding author:

K. Maragkos, 44 Tinou street, Aghia Paraskevi GR-153 43 Athens, Greece