

Maja Jarc<sup>1</sup>, Eva Zemljič<sup>2</sup>

# Vpliv dolgotrajnega antikoagulacijskega zdravljenja na fibrinolitično aktivnost krvi pri bolnikih z vensko trombozo

*Blood Fibrinolytic Activity during Anticoagulant Treatment in Patients with Deep Vein Thrombosis*

## IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** venska tromboza – zdravljenje z zdravili, antikoagulanti, krvna koagulacija testi

V raziskavo smo vključili 99 zaporednih bolnikov (42 moških, 57 žensk) z objektivno potrjeno vensko trombozo (VT). Stari so bili  $60 \pm 10$  let. Starejših od 65 let je bilo 47 bolnikov. Primarno VT je imelo 41 bolnikov. Sekundarna VT je bila pri 20 bolnikih posledica malignoma. V akutnem obdobju VT smo bolnike 5–7 dni zdravili s standardnim heparinom, prvi do tretji dan smo uvedli varfarin. Prvi in sedmi dan zdravljenja ter tretji in šesti mesec po akutnem dogodku smo določili protrombinski čas, izražen z INR (angl. *International Normalised Ratio*), fibrinogen, D-dimere in čas evglobulinske lize (ČEL). Starejši bolniki so za enak antikoagulacijski učinek potrebovali manjše odmerke kumarinov. Med dolgotrajnim antikoagulacijskim zdravljenjem z varfarinom je bilo 47 % INR v terapevtskem območju (INR 2,0–3,0), pri bolnikih z malignom pa samo 25 % INR. Tri mesece po akutni VT smo opazovali podaljšanje ČEL, D-dimeri so padli, prav tako je v prvem tromesečju padla koncentracija fibrinogena. Rezultati po šestih mesecih so bili podobni. Med zdravljenjem z varfarinom smo izmerili podaljšanje ČEL, ki se je po ukinitvi zdravljenja z varfarinom vrnil v normalno območje, iz česar sklepamo, da dolgotrajno zdravljenje s kumarini vpliva na fibrinolitično aktivnost krvi.

239

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** venous thrombosis – drug therapy, anticoagulants, blood coagulation tests.

Ninety-nine consecutive patients (42 M, 57 W) with objectively confirmed deep vein thrombosis (DVT) were included. They were  $60 \pm 10$  years old. Forty-seven were older than 65 years. In 41 patients DVT was idiopathic. In 20 patients advanced malignancy was present. In other patients DVT developed after surgery or immobilization. In acute DVT patients were treated five to seven days with standard heparin combined with warfarin after one to three days of heparin treatment. The prothrombin time, fibrinogen, D-dimer and euglobulin clot lysis time (ECLT) were determined on the first and the seventh day of treatment and three and six months after the acute DVT. For the same anticoagulant effect patients older than 65 years needed a lower doses of warfarin than younger patients. During a long-term treatment with warfarin 47% of the INR in patients without malignancy and only 25% of INR in patients with malignancy were in the therapeutic range (INR 2.0–3.0). Three months after acute DVT significant prolongation of ECLT was observed. The concentration of D-dimers and fibrinogen decreased in the first three months. Six months after the acute DVT the results were similar to those obtained after three months. During the warfarin treatment we observed prolongation of ECLT and values were back to normal after finishing the warfarin therapy. Therefore, we assume that a long-term warfarin treatment influenced blood fibrinolytic activity.

<sup>1</sup> Maja Jarc, štud. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS Interna klinika, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Eva Zemljič, štud. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, SPS Interna klinika, Riharjeva 24, 1000 Ljubljana.

## UVOD

Venska tromboza (VT) je tretje najpogostejše srčno-žilno obolenje z letno incidenco 1,6/1000 oseb, kar pomeni, da v Sloveniji letno VT prizadene okoli 3000 ljudi (1, 2). V akutnem obdobju ogroža bolnike s pljučno embolijo (PE), ki je v 1–2 % smrtna. V kroničnem obdobju se razvijejo težave, imenovane s skupnim imenom potrombotični sindrom, pri okoli 20 % bolnikov (3).

### Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboze

Dejavniki tveganja za nastanek VT so posledica fizioloških dogajanj, kot sta npr. staranje ali nosečnost. Mnogokrat so povezani s spremljajočimi boleznimi, npr. z malignomom ali z načinom zdravljenja različnih bolezni, predvsem z operacijami. Dejavniki tveganja za nastanek VT so lahko tudi prirojeni. Gre za genetske defekte, ki povzročajo povečano nagnjenost k VT; to stanje imenujemo prirojena trombofilija (3–5).

Med najpogostejše dejavnike tveganja uvrščamo nepomičnost, ki je lahko posledica nevroloških bolezni, zlomov, poškodb ali operacij, in je povezana z 10-kratnim povečanjem tveganja za nastanek VT (1, 4, 6, 7).

Na povezavo med malignomom in VT je prvi pokazal že leta 1865 Armand Trousseau. Malignom je sam po sebi dejavnik tveganja za nastanek VT; tveganje še dodatno povečujejo pogosti posegi in operacije, kemoterapija in uporaba centralnih venskih katetrov (8, 9). Incidenca VT je pri bolnikih z malignomom višja od 15/100 oseb letno (3).

Tveganje za nastanek VT s starostjo strmo raste. Pred 40. letom utrpí VT letno 1/10000 oseb, medtem ko po 75. letu starosti 1/100 oseb letno. Pogosto pojavljanje VT v starosti razlagajo s slabšo gibljivostjo, zmanjšanjem mišičnega tonusa in pogostimi spremljajočimi boleznimi (3).

Pri sicer zdravih ženskah v plodnem obdobju sta najpomembnejša dejavnika tveganja nosečnost in poporodno obdobje, ki povečujeta tveganje za VT za 10–14-krat. Ker se pri mladih VT redko pojavlja, znaša incidenca VT pri nosečnicah le okoli 0,5/1000. Uporaba oralne kontracepcije večja tveganje za nastanek VT za 4-krat. Nadomestna hor-

monska terapija v menopavzi večja tveganje za nastanek VT za 2–4-krat (3, 5).

Anamneza o družinskem pojavljanju VT nas opozarja na možnost dedne trombofilije (10).

### Zdravljenje venske tromboze

Antikoagulacijsko zdravljenje je temeljno v zdravljenju VT. Z njim pričnemo takoj po objektivni potrditvi VT, saj je usmerjeno v odpravljanje in preprečevanje akutnih (PE) in kroničnih (potrombotični sindrom) zapletov (1, 11, 12).

Oralna antikoagulacijska sredstva so antagonist vitamina K, ki je kofaktor pri tvorbi koagulacijskih dejavnikov v jetrih (13–16). Učinek kumarinov nastopi 3–5 dni po začetku zdravljenja, ker je upad koagulacijskih dejavnikov II, VII in X sorazmeren z njihovo razpolovno dobo (13, 17, 18). Zaradi zakasnela učinka pričetno zdravljenje s kumarini vedno sočasno s heparinom (16). Izjemo predstavljajo le bolniki s simptomatsko PE in tisti, pri katerih obstaja prehodni ali trajni zadržek za zdravljenje s kumarini (1).

Derivat kumarinov, ki se najpogosteje uporablja, je varfarin (19). Zdravljenje s kumarini spremljamo z meritvijo protrombinskega časa (13, 20, 21). Da se izognemo razlikam v rezultatih, ki so posledica uporabe trombolastinov različnega izvora, ali pa tudi različnemu načinu izražanja rezultatov, izrazimo izmerjeni protrombinski čas kot INR (angl. *International Normalised Ratio*). Po nedavno izdanih priporočilih ameriških izvedencev za trombotične bolezni (Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, 1998) naj bo INR pri bolnikih, zdravljenih zaradi VT, med 2,0 in 3,0. Izjemo predstavljajo le bolniki z antifosfolipidnim sindromom, kjer naj bo INR med 2,5 in 3,5 (1, 13, 16).

Dejavniki, ki vplivajo na urejenost zdravljenja s kumarini, niso v celoti prepoznani. Pomemben vpliv imajo predvsem spremljajoče bolezni, sočasno jemanje zdravil, točnost laboratorijske določitve INR in vnos vitamina K s hrano. Izjemnega pomena je bolnikovo sodelovanje (16, 20). Po prvi VT prejemajo bolniki kumarine 3–6 mesecev. Trajno antikoagulacijsko zaščito potrebujejo bolniki, ki imajo malignom in antifosfolipidni sindrom (13, 22).

Najpomembnejši in najpogostejši zaplet antikoagulacijskega zdravljenja so krvavitve. Pomembno krvavitev med zdravljenjem utrpijo 3–5% bolnikov (15, 23, 24). Tveganje za krvavitve je večje pri bolnikih, starejših od 65 let, pri onih, ki imajo v anamnezi možgansko kap ali krvavitve iz prebavnega trakta, in pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Prekomerni antikoagulacijski učinek (INR nad 4,0) dramatično poveča tveganje za krvavitve (16, 17, 25).

Ponovitev VT je povezana predvsem z nezadostnim antikoagulacijskim učinkom heparina ali kumarinov. Do ponovitve VT pride med antikoagulacijskim zdravljenjem pri 3–5% bolnikov. K ponovitvam VT se pogosteje nagibajo bolniki z malignomom in antifosfolipidnim sindromom (1, 26).

Potrombotični sindrom predstavlja skupek težav, ki nastopijo kot pozen zaplet po preboleli VT. Kaže se z oteklino, občutkom utrujenosti in napetosti v nogah, ki preide občasno v bolečino. Težave se stopnjujejo po daljši stoji, kar opisujejo kot vensko klavdikacijo, in se izboljšajo po mirovanju s privzdignjenimi nogami. Kasneje se lahko pojavijo tudi spremembe na koži in varice (12, 15).

### **Vloga fibrinolize pri venski trombozi**

Nalogi fibrinolitičnega encimskega sistema sta razgradnja in odstranjevanje fibrinske mreže, ki predstavlja osnovno strukturo krvnega strdka (27). Pri tem ima osrednjo vlogo encim plazmin. Nastane iz plazminogena pod vplivom različnih aktivatorjev, ki se sproščajo iz žilnega endotela in drugih tkiv. Plazmin razgrajuje fibrin in fibrinogen do topnih razgradnih produktov – to so fragmenti X, Y, D, E in D-dimeri. Slednji so najmanjši razgradni produkti fibrina. Fibrinolitični encimski sistem je uravnavan z inhibitorji, med katerimi je najpomembnejši PAI-1 (28–30).

Ocenjevanje fibrinolitične aktivnosti krvi je možno na osnovi poglobljene ocene, kot je npr. meritev časa evglobulinske lize, ali pa na osnovi meritev posameznih komponent fibrinolitičnega sistema. V zadnjem obdobju se je v epidemioloških in kliničnih raziskavah o trombozi zbudilo veliko zanimanje za ocenjevanje vloge fibrinogena in D-dimerov, ki

so sorazmerno stabilni in enostavno merljivi (31).

Raziskave so pokazale, da je fibrinolitična aktivnost pri VT pogosto zmanjšana na račun porasta PAI-1. Zvečan PAI-1 je napovednik za ponovitev VT (32). S starostjo se fibrinolitična aktivnost krvi zmanjšuje (33).

Več podatkov o fibrinolitični aktivnosti krvi zasledimo pri bolnikih z malignomom. Pri tej skupini bolnikov pogosto najdemo zvečanje fibrinogena in prekomerno sproščanje t-PA in PAI-1. To na eni strani povečuje nagnjenost k VT, hkrati pa vpliva na rast, lokalno širjenje in zasevanje tumorja (8, 9, 34).

Potrjena je tudi povezava med debelostjo in zmanjšano fibrinolitično aktivnostjo krvi. Raziskave kažejo, da je fibrinolitična aktivnost krvi zmanjšana na račun porasta PAI-1 (35–37).

Novost pri obravnavi VT predstavlja določanje D-dimerov. Izkazalo se je, da ob akutni VT D-dimeri porastejo, nato padejo, v primeru ponovitve VT pa ponovno narastejo (38, 39).

## **NAMEN NALOGE**

V raziskavi smo želeli odgovoriti na vprašanja:

- kakšne so značilnosti bolnikov, ki se zdravijo na Interni kliniki – Kliničnem oddelku za žilne bolezni zaradi VT;
- kakšen je klinični potek pri bolnikih v prvih šestih mesecih po akutni VT;
- ali se fibrinolitična aktivnost krvi v akutnem in kroničnem obdobju antikoagulacijskega zdravljenja spreminja.

## **BOLNIKI IN METODE DELA**

### **Bolniki**

V raziskavo, ki je potekala od maja 1998 do julija 1999 na Interni kliniki – Kliničnem oddelku za žilne bolezni, smo vključili 99 zaporednih bolnikov z objektivno dokazano VT udov. Diagnozo smo potrdili pri vseh bolnikih z ultrazvočnim prikazom ven. VT spodnjih udov je utrpelo 94 (95%) bolnikov, VT na zgornjih udih smo dokazali pri 5 (5%) bolnikih.

Bolnike smo seznanili z načinom izvedbe in cilji naloge. S podpisom pristopne izjave so potrdili svoje prostovoljno sodelovanje.

Pri izvedbi raziskave smo se držali načel Helsinško-Tokijske deklaracije in Kodeksa etike zdravstvenih delavcev Slovenije. Raziskavo je odobrila Republiška komisija za medicinskoetična vprašanja dne 20. 11. 1998 (št. 75/11/98).

Od raziskave je po odpustu iz bolnišnice odstopilo 16 (16%) bolnikov. Kot vzrok so navajali odpor do odvzema krvi, slabo zdravstveno stanje in preveliko oddaljenost bivališča. Kljub prekinjenemu sodelovanju pa so vsi bolniki dovolili uporabo kliničnih in laboratorijskih podatkov, potrebnih za vodenje zdravljenja med bivanjem v bolnišnici in v Dispanzerju za trombotične bolezni. Ena (1%) bolnica je z antikoagulacijskim zdravljenjem prenehala že po 3 mesecih, zato smo jo iz raziskave izključili. S šestimi (6%) bolniki smo izgubili stik, ker niso več bivali na naslovu, ki so ga označili kot stalno bivališče. V času raziskave je umrlo 8 (8%) bolnikov. Pri šestih bolnikih je bil vzrok smrti napredovan malignom, za preostala dva bolnika vzrokov smrti ne poznamo. Vse preiskave in odvzeme je doslej zaključilo 35 (36%) bolnikov.

Zdravniki, odgovorni za vodenje zdravljenja v bolnišnici in Dispanzerju za trombotične bolezni, so bili seznanjeni z raziskavo. Lečeči zdravniki so samostojno, neodvisno od raziskave, izbirali način zdravljenja.

## **PROTOKOL RAZISKAVE**

Pred sprejemom v bolnišnico smo pri vseh bolnikih potrdili VT z ultrazvočno preiskavo. Dopplersko sonografijo ven smo izvajali z ultrazvočnim aparatom (Diasonics VST Masters Series). Pregledali smo tok krvi v globokih in površinskih venah bolnega in zdravega uda. Ocenjevali smo stisljivost ven, odzivnost toka krvi na Valsalvin preizkus in prehodnost žil (12, 40).

Iz anamneze smo povzeli podatke o začetku in trajanju težav (bolečina, oteklina), povezanih z VT, in o družinskem pojavljanju VT. Pozanimali smo se o morebitnih predhodnih VT, o številu le-teh in o tem, ali so za predhodne VT obstajali sprožilni dejavniki. Kot sprožilni dejavnik za nastop VT smo upoštevali: ležanje, daljše od 7 dni, poškodbo ali nošnje mavca, operacijo v zadnjih šestih tednih pred nastopom VT, daljše potovanje z avtom ali letalom in prisotnost

malignoma. Pri ženskah smo kot sprožilne dejavnike dodali še: nosečnost, porod in poporodno obdobje, splav, uporabo oralne kontracepcije in nadomestno hormonsko terapijo v menopavzi. V primeru, da smo odkrili prisotnost dejavnikov tveganja, smo šteli VT za sekundarno, če teh dejavnikov ni bilo, za primarno.

Bolnike smo natančno klinično pregledali, jih stehali in jim izmerili telesno višino. Ob sprejemu v bolnišnico smo jim odvzeli kri za koagulacijske preiskave.

Sedmi dan zdravljenja smo ponovno odvzeli kri za koagulacijske preiskave.

Med bivanjem v bolnišnici smo spremljali antikoagulacijsko zdravljenje in njegovo laboratorijsko kontrolo, možne zaplete (PE, krvavitve) in sočasno jemanje drugih zdravil s poudarkom na nesteroidnih antirevmatikih in antibiotikih.

Tri mesece po odpustu smo bolnike ponovno poklicali na pregled. Povprašali smo jih po zapletih antikoagulacijskega zdravljenja, ali jemljejo še druga redna zdravila in ali so bili od odpusta dalje resneje bolni. Vrednosti INR smo izpisali iz knjižic in ugotavljali, kako je bilo uravnano zdravljenje. Zanimalo nas je, ali imajo bolečine in/ali oteklino prizadetega uda ter kakšno kompresijsko zdravljenje izvajajo (elastični povoj, kompresijska nogavica). Tretjič smo jim odvzeli kri za koagulacijske preiskave.

Šest mesecev po odpustu smo bolnike ponovno pregledali in se pozanimali o težavah, povezanih z antikoagulacijskim in kompresijskim zdravljenjem, ter izpisali ambulantno izmerjene INR-je. Odvzeli smo jim kri za koagulacijske preiskave.

Ob tem pregledu smo ponovno naredili ultrazvočno preiskavo obeh udov. Stanje žile smo ocenjevali kot rekanalizacijo, kadar je bila stisljivost žile normalna. V primeru, da žila ni bila stisljiva, smo ultrazvočni izvid označili kot odsotno rekanalizacijo.

Po končanem antikoagulacijskem zdravljenju smo ponovno odvzeli kri za koagulacijske preiskave.

V naši raziskavi smo bolnike spremljali in primerjali glede na štiri spremenljivke: starost nad 65 in pod 65 let, prisotnost malignoma, vrednost BMI, manjšo ali večjo od 25 kg/m<sup>2</sup>, in ultrazvočni izvid po šestih mesecih.

## Odvzem krvi in priprava vzorcev

Kri smo jemali zjutraj med sedmo in deveto uro spočitim in teščim preiskovancem iz komolčne vene brez preveze nadlakti.

Pri prvih štirih odvzemih smo odvzeli 15 ml krvi za koagulacijske preiskave. Kri je tekla v ohlajene epruvete, ki so bile do 1/10 napolnjene z Na-citratom (0,13 mol/l).

Plazmo za koagulacijske preiskave smo pripravili za shranjevanje tako, da smo kri centrifugirali 30 minut pri 4°C in 2000 × g. Vso plazmo smo odpipetirali v plastično epruveto, jo previdno premešali in razpipe-tirali v manjše plastične Ependorf epruvete. Vzorce smo zamrznili v tekočem dušiku in do analize shranili v hladilniku pri -70°C.

## Laboratorijske preiskave

**Tromboplastinski čas.** Izmerili smo ga z metodo po Quicku (41). Rezultat smo izrazili kot INR (INR je razmerje med bolnikovim protrombinskim časom in srednjo vrednostjo protrombinskega časa zmesne plazme zdravih oseb) (42).

**Fibrinogen** smo določali po prirejeni Claussovi metodi z reagentom Multifibren (Behring, Marburg/Lahn, Nemčija) (43).

Preiskavo smo opravili na mehanooptični koagulacijski napravi Fibrintimer (Behring, Marburg/Lahn, Nemčija).

**Določanje D-dimerov.** D-dimere smo določali z metodo ELISA na mikrotitrskih ploščicah z dvojnimi protitelesi po navodilih proizvajalca (TintElize®, Biopol, Umea, Švedska) (44, 45).

**Čas evglobulinske lize (ČEL)** smo merili s postopkom po Buckellu (46).

## Statistične metode

Za spremenljivke, ki so se razporejale normalno, smo uporabili aritmetično sredino kot srednjo vrednost, kot merilo variabilnosti pa standardni odklon. Za ostale spremenljivke, ki se niso razporejale normalno, smo kot srednjo vrednost uporabili mediano, kot merilo spremenljivosti pa razpon med prvim in tretjim kvartilom oz. med najmanjšo in največjo vrednostjo. Za preverjanje razlik smo uporabili Studentov t-test oz. Mann-Whitneyjev u-test, pri atributivnih spremenljivkah pa  $\chi^2$ -test. Za testiranje razlik znotraj skupine med posameznimi odvzemi smo uporabili t-test za odvisne vzorce, pri nenormalni razporeditvi pa Wilcoxonov test predznačnih rangov. Za ugotavljanje variabilnosti med vsemi zaporednimi odvzemi smo uporabili neparametričen Friedmanov test analize variance (47).

Za statistično značilne smo imeli tiste domneve, katerih vrednost p je bila manjša od 0,05.

Za statistično obdelavo podatkov smo uporabili programski paket Statistica (Stat Soft, ZDA).

## REZULTATI

### Klinične značilnosti bolnikov

Značilnosti bolnikov so prikazane v tabeli 1.

Tabela 2 prikazuje sprožilne dejavnike za nastop venske tromboze pri bolnikih obeh spolov, razdeljenih v skupini starejših in mlajših od 65 let. Ugotovili smo, da se malignom pomembno pogosteje pojavlja pri starejših bolnikih kot pri mlajših od 65 let ( $p < 0,01$ ). Podatki so bili dostopni le pri 89 bolnikih.

Tabela 1. Značilnosti bolnikov z VT. Število in odstotki (%) bolnikov, starejših in mlajših od 65 let, in bolnikov z malignomom. Aritmetična sredina in standardni odklon ( $\pm$  SD) starosti bolnikov. Odstotki so izračunani od osnove (N).

	Skupaj N = 99 (100 %)	Moški N = 42 (42 %)	Ženske N = 57 (58 %)
Starost (leta)	60 ( $\pm$ 10)	59,9 ( $\pm$ 14,8)	60,4 ( $\pm$ 20,1)
Starost > 65 let	47 (47 %)	19 (40 %)	28 (60 %)
Starost < 65 let	52 (53 %)	23 (45 %)	29 (55 %)
Malignom	20 (20 %)	7 (35 %)	13 (65 %)

Tabela 2. Sprožilni dejavniki za nastop VT pri bolnikih obeh spolov, razdeljenih po starosti. Število in odstotki (%) nepokretnih bolnikov, bolnikov po operaciji, po dolgi vožnji, z mavcem in/ali malignomom. Odstotki so izračunani od osnove (N). \* $p < 0,01$  pri primerjavi prisotnosti malignoma pri bolnikih, starejših oz. mlajših od 65 let.

	Skupaj N = 89 (100%)	Starost > 65 let N = 45 (51%)	Starost < 65 let N = 44 (49%)
Operacija	8 (9%)	2 (4%)	6 (14%)
Nepokretnost	10 (11%)	7 (16%)	3 (7%)
Mavec	3 (3%)	0 (0%)	3 (7%)
Dolga vožnja	2 (2%)	0 (0%)	2 (5%)
Malignom	20 (22%)	15 (33%)*	5 (11%)*

V skupini bolnikov z malignomom in brez njega nismo našli pomembnih razlik v pogostosti sprožilnih dejavnikov.

Ugotovili smo, da imajo mlajše bolnice (10/23, 43%) več sprožilnih dejavnikov (nosečnost, porod, splav, oralna kontracepcija, nadomestna hormonska terapija) kot starejše bolnice (0/26, 0%) ( $p < 0,001$ ).

Značilnosti venske tromboze so opisane v tabeli 3. Sekundarna VT, neupošteva je malignom, je pogostejša pri mlajših (27/44, 61%) kot pri starejših bolnikih (10/45, 23%) ( $p < 0,001$ ). Podatki so bili dostopni le pri 89 bolnikih.

Značilnosti VT smo opazovali tudi pri bolnikih z malignomom in brez njega. Pomembnih razlik med opisanimi bolniki nismo našli.

### Potek zdravljenja

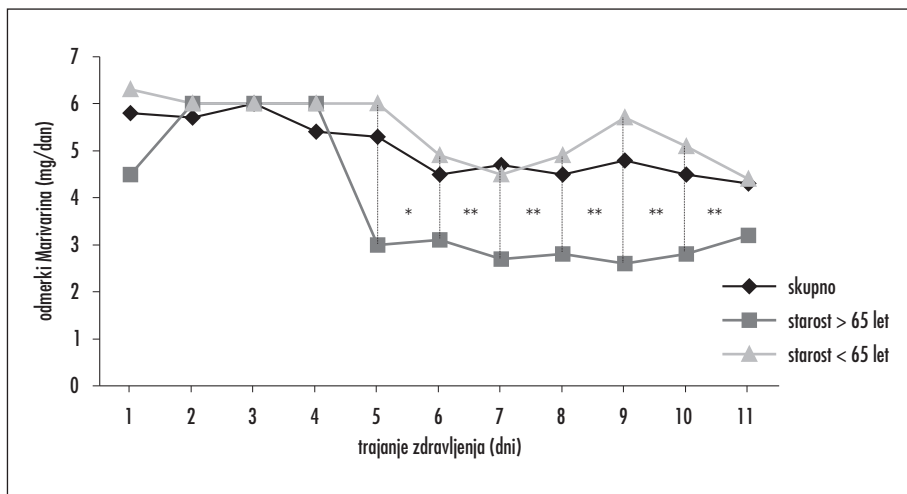
Bolniki so bili v bolnišnici v poprečju 10,3 (2–58) dni. V akutnem obdobju smo zdravi-

li VT pri 94 (95%) bolnikih s standardnim heparinom, pri enem (1%) z nizkomolekularnim heparinom in pri treh (3%) bolnikih s streptokinazo. Bolniki so pričeli hoditi četrty (0.–10.) dan bolnišničnega zdravljenja, ob odpustu iz bolnišnice je bilo pokretnih 91 (92%) bolnikov. Razlik v načinu zdravljenja VT pri opazovanih skupinah bolnikov nismo našli.

Odmerki Marivarina, ki so jih bolniki prejeli v bolnišnici, so prikazani v slikah 1 in 2. Iz slik je razvidno, da prejemajo starejši bolniki manjše odmerke Marivarina kot mlajši. Pomembne so razlike v odmerku Marivarina 5. dan ( $p < 0,01$ ) in 6. do 10. dan ( $p < 0,001$ ). Pri bolnikih z malignomom smo našli značilne razlike v odmerku Marivarina 7. dan ( $p < 0,05$ ), razlika v odmerku Marivarina se je nakazovala tudi 4. dan ( $p < 0,07$ ).

Tabela 3. Opis značilnosti venske tromboze pri bolnikih, razdeljenih po starosti. Število in odstotki (%) prve in ponovne venske tromboze, primarne, sekundarne z malignim obolenjem in brez njega ter družinsko pojavljanje venske tromboze. Odstotki so izračunani od osnove (N). \* $p < 0,001$  pri primerjavi pojavljanja sekundarne venske tromboze brez malignega obolenja pri bolnikih, starejših oz. mlajših od 65 let.

	Skupaj N = 89 (100%)	Starost > 65 let N = 45 (51%)	Starost < 65 let N = 44 (49%)
Prva	68 (76%)	31 (69%)	37 (84%)
Ponovna	21 (24%)	14 (31%)	7 (16%)
Primarna	41 (46%)	23 (51%)	18 (41%)
Sekundarna z malignomom	48 (54%)	22 (49%)	26 (59%)
Sekundarna brez malignoma	38 (43%)	10 (22%)*	27 (61%)*
Družinsko pojavljanje	10 (11%)	3 (7%)	7 (16%)



Slika 1. Odmerki Marivarina v bolnišnici pri vseh bolnikih in pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let. \* $p < 0,01$  5. dan in \*\* $p < 0,001$  6.–10. dan pri primerjavi odmerkov Marivarina pri starejših in mlajših bolnikih.

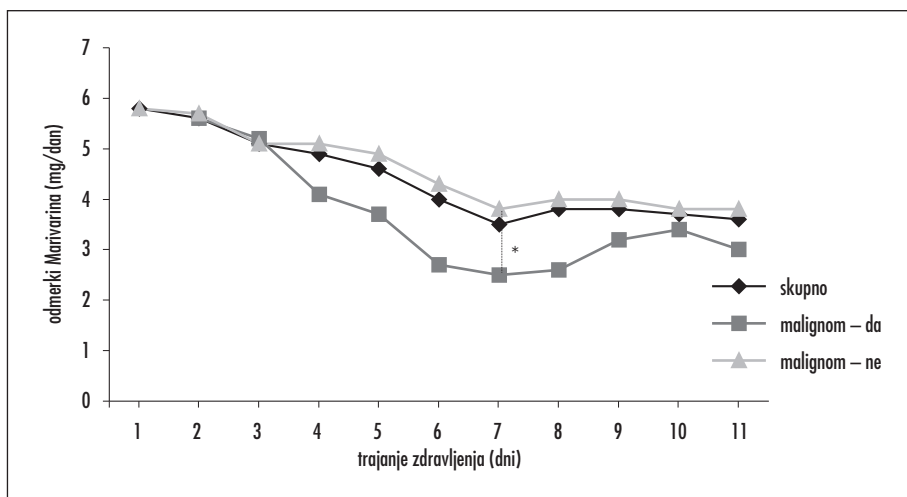
Pri bolnikih smo uvedli Marivarin v poprečju med prvim in drugim dnevom po začetku zdravljenja akutne VT. Med opazovanimi bolniki nismo našli razlik.

V slikah 3 in 4 so prikazane vrednosti INR v bolnišnici. Večji INR smo našli 2., 6. in 9. dan ( $p < 0,05$ ) ter 8. dan ( $p < 0,01$ ) pri primerjavi bolnikov, starejših in mlajših od 65 let. Ob primerjavi bolnikov z malignomom in brez

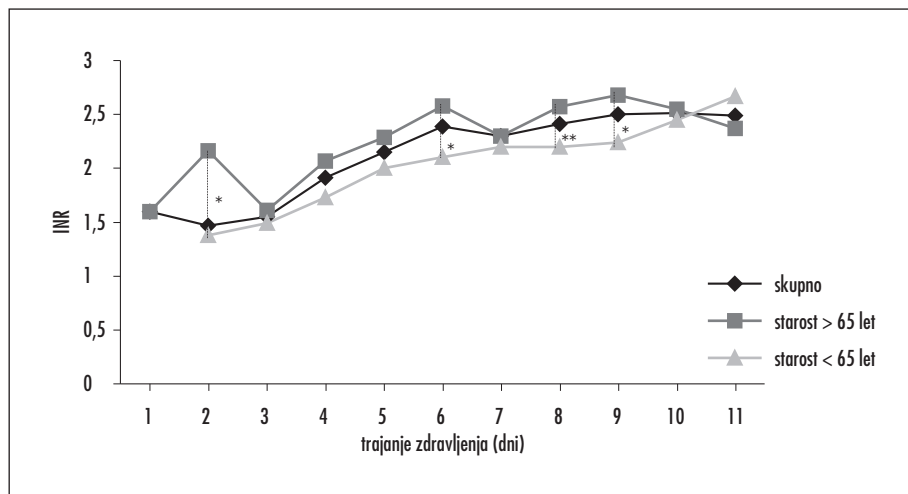
njega smo ugotovili, da imajo bolniki z malignomom v poprečju več izmerjenih INR nad terapevtskim območjem kot bolniki brez malignoma ( $p < 0,07$ ).

Pri ambulantnem spremljanju preiskovancev smo pri bolnikih z malignomom ugotovili, da je število INR v terapevtskem območju manjše kot pri bolnikih brez malignoma ( $p < 0,05$ ). Pogostost pomembnejšega iztirje-

245



Slika 2. Odmerki Marivarina v bolnišnici pri vseh bolnikih in pri bolnikih z malignomom in brez njega. \* $p < 0,05$  7. dan pri primerjavi odmerkov Marivarina pri bolnikih z malignomom in brez njega.



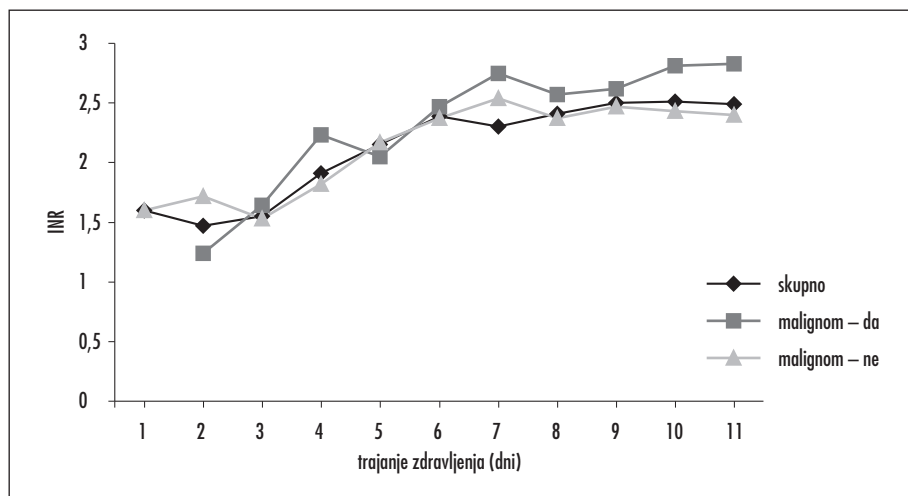
Slika 3. Vrednosti INR v času bolnišničnega zdravljenja pri vseh bolnikih in pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let. \* $p < 0,05$  2., 6. in 9. dan in \*\* $p < 0,01$  8. dan pri primerjavi INR bolnikov, starejših in mlajših od 65 let.

nja antikoagulantnega zdravljenja (INR < 1,5 in INR > 4,0) se ni razlikovala med bolniki, starejšimi in mlajšimi od 65 let. Razlika je nakazana le pri bolnikih z malignomom, ki so imeli večje število izmerjenih INR > 4,0 kot bolniki brez malignoma.

Med antikoagulacijskim zdravljenjem je bilo 47% izmerjenih INR v terapevtskem območju. Izstopa rezultat, da so imeli bolniki z malignim obolenjem le četrtnino vseh izmerjenih INR v terapevtskem območju.

Tabela 4 vsebuje podatke o izvidu ultrazvočne preiskave, ki smo jo naredili 6 mesecev po odpustu iz bolnišnice.

Pri bolnikih, vključenih v raziskavo, smo v obdobju šestih mesecev po odpustu iz bolnišnice zabeležili 2 (2%) ponovitvi venske tromboze in eno (1%) ponovitev pljučne embolije. V času študije je imela ena bolnica večjo krvavitev, manjše krvavitve so opazili 4 (5%) bolniki.



Slika 4. Vrednosti INR v času bolnišničnega zdravljenja pri vseh bolnikih in pri bolnikih z malignomom in brez njega.



Tabela 4. Izvid ultrazvočne preiskave 6 mesecev po odpustu. Število in odstotki (%) bolnikov, pri katerih smo odkrili rekanalizacijo, in bolnikov, pri katerih rekanalizacije ni bilo. N je število bolnikov, starejših oz. mlajših od 65 let, in število bolnikov z malignomom. Odstotki so izračunani od osnove (N).

	N	Rekanalizacija	Ni rekanalizacije
Starost > 65 let	23	19 (83%)	4 (17%)
Starost < 65 let	40	36 (90%)	4 (10%)
Malignom – da	8	6 (75%)	2 (25%)
Malignom – ne	55	49 (89%)	6 (11%)

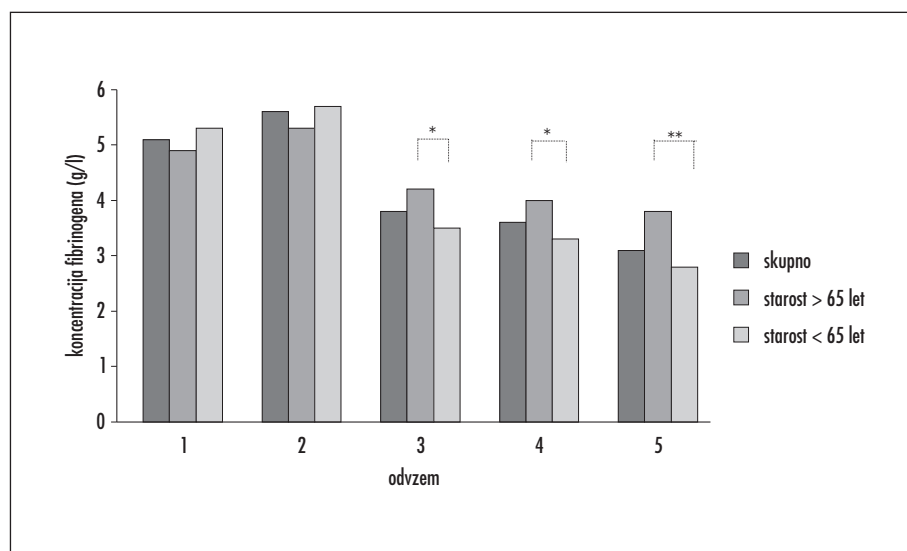
## Laboratorijski rezultati

### Fibrinogen

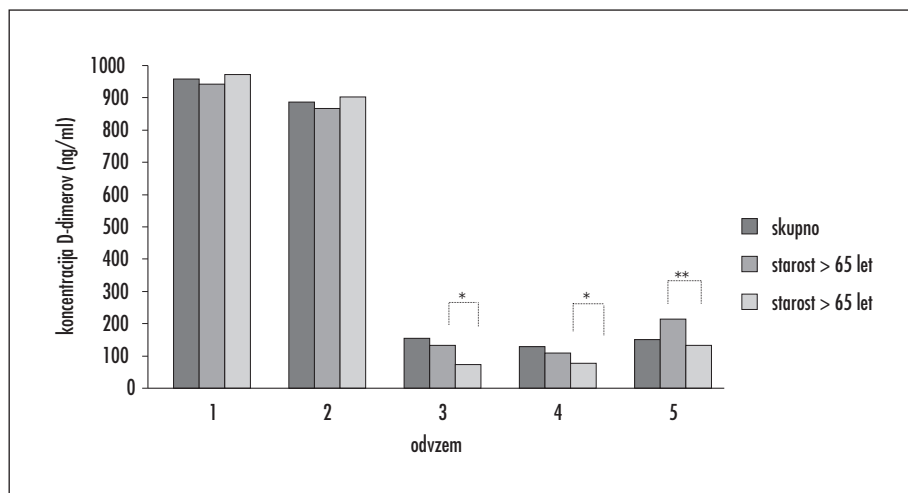
Koncentracije plazemskega fibrinogena so med raziskavo značilno nihale ( $p < 0,001$ ). Našli smo značilno višjo koncentracijo fibrinogena pri bolnikih, tako starejših kot mlajših od 65 let (slika 5), pri tretjem ( $p < 0,001$ ), četrtem in petem ( $p < 0,01$ ) odvzemu. Ugotovili smo, da imajo bolniki z malignomom ves čas raziskave večje vrednosti fibrinogena kot bolniki brez malignoma, vendar razlika ni bila značilna. Pri bolnikih z rekanalizacijo nismo našli razlik v koncentraciji fibrinogena v primerjavi z bolniki brez rekanalizacije.

### D-dimeri

Koncentracije D-dimerov so med raziskavo nihale ( $p < 0,001$ ). Značilna sta bila padec med prvim in tretjim odvzemom ( $p < 0,001$ ) in porast med četrtem in petim odvzemom ( $p < 0,04$ ). Koncentracije D-dimerov pri tretjem, četrtem ( $p < 0,001$ ) in petem ( $p < 0,03$ ) odvzemu so bile značilno večje pri bolnikih, starejših oziroma mlajših od 65 let, kar prikazuje slika 6. Ob primerjavi gibanja D-dimerov pri bolnikih z malignomom in brez njega in pri bolnikih, ki so imeli rekanalizacijo prizadete žile oziroma je niso imeli, nismo našli pomembnih razlik.



Slika 5. Koncentracija fibrinogena pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let. \* $p < 0,001$  pri 3. odvzemu in \*\* $p < 0,01$  pri 4. in 5. odvzemu pri primerjavi koncentracij fibrinogena pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let.



Slika 6. Koncentracije D-dimerov pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let. \* $p < 0,001$  pri 3. in 4. odvzemu in \*\* $p < 0,03$  pri 5. odvzemu pri primerjavi koncentracije D-dimerov pri bolnikih, starejših in mlajših od 65 let.

### Čas evglobulinske lize

ČEL je med raziskavo značilno nihal ( $p < 0,03$ ), kar prikazuje slika 7. Pri drugem odvzemu je bil krajši kot pri tretjem odvzemu ( $p < 0,001$ ). Pri opazovanih skupinah bolnikov razlik v ČEL nismo opazili.

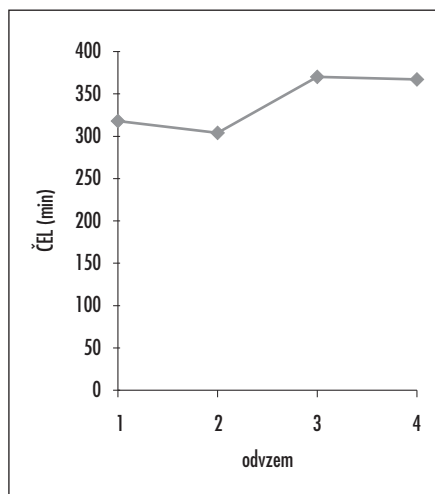
## RAZPRAVA

### Razprava o kliničnih rezultatih

Med bolniki, ki so bili sprejeti na našo kliniko zaradi VT, jih je bila polovica starih nad 65 let, kar spričo deleža stare populacije, ki znaša pri nas 12% celotnega prebivalstva, jasno kaže na večjo incidenco VT pri starejših bolnikih. Ugotovitev naše raziskave, da je bila sekundarna VT (ob izključitvi malignoma kot možnega sprožilnega dejavnika) prisotna pri pomembno večjem številu mlajših kot starejših bolnikov, je skladna s podatki iz literature (3, 48). Posebno pozornost velja posvetiti sekundarni VT pri bolnicah. Ugotovili smo, da je bila sekundarna VT pogostejša pri mlajših (18/23, 78%) kot pri starejših (14/26, 54%) bolnicah ( $p < 0,01$ ). Najpogostejši sprožilni dejavnik pri tej skupini ni bolezen, temveč uporaba oralne kontracepcije in nosečnost. V zadnjem obdobju se kopicijo poročila o pogostejšem pojavljanju VT pri ženskah, ki prejemajo hormonsko nadomestno zdravljenje v menopavzi. Zato je pred uvedbo

oralne kontracepcije oziroma nadomestnega hormonskega zdravljenja treba skrbno pretehtati možnost povečanega nagnjenja k VT (5).

Slaba petina bolnikov, vključenih v našo raziskavo, je imela že ob sprejemu znan malignom. Med njimi je bilo 15 (75%) starejših bolnikov in le 5 (25%) mlajših ( $p < 0,01$ ). Pri šestih (30%) bolnikih je šlo za terminalno obdobje malignoma, tako da so umrli že pred zaključkom raziskave. Malignom je pomemben dejavnik za nastanek VT (5, 6, 49).



Slika 7. Gibanje ČEL med raziskavo ( $p < 0,03$ ).

Incidenca VT pri malignomu je vsaj 15 %, po nekaterih virih celo 60 % (50). Z velikim tveganjem za nastanek VT povezujejo malignom trebušne slinavke, pljuč, genitourinarnega trakta, prebavil in možganov (51–53). Venska tromboza je pomemben napovednik malignoma, saj se pri bolnikih z VT malignom razvije 2,7-krat, pri bolnikih, ki doživijo VT pred 50. letom, pa celo 19-krat pogosteje kot pri ostali populaciji iste starosti (5). Neredko se VT pojavi še pred prvimi simptomi in znaki tumorske rašče. Pri dveh naših bolnicah z VT smo med bolnišničnim zdravljenjem na osnovi anamneze in osnovnih laboratorijskih preiskav posumili na malignom prebavil. Z endoskopsko preiskavo je bil v obeh primerih potrjen malignom debelega črevesa, pri eni bolnici v zgodnjem obdobju.

Število zapletov VT je bilo v predvidenem okviru. Pljučno embolijo je v akutnem obdobju boleznj utrpelo 10 (10 %), kar je glede na okoliščino, da je šlo pri vseh bolnikih za proksimalno VT spodnjih udov, pričakovano (1). V nadaljnjem poteku boleznj je doživel PE en (1 %) bolnik. Ponovitev VT med antikoagulacijskim zdravljenjem sta doživela 2 (2 %) bolnika, kar se sklada s podatki iz literature (54).

### Razprava o kliničnih rezultatih

V naši raziskavi smo ugotovili, da potrebujejo starejši ( $3,9 \pm 1,6$  mg) bolniki manjše odmerke kumarinov kot mlajši ( $5,4 \pm 1,8$  mg) ( $p < 0,001$ ). Domnevajo, da se s starostjo antikoagulacijski odgovor na kumarine poveča zaradi povečane občutljivosti receptorjev za kumarine (23, 55, 56). Dodatno razložimo manjšo potrebo po kumarinih pri starejših bolnikih z okoliščino, da jemljejo sočasno več zdravil, ki pojačajo učinek kumarinov (55, 57). Tudi v naši raziskavi se je izkazalo, da starejši (37/44, 84 %) bolniki pogosteje jemljejo zdravila kot mlajši (26/43, 60 %) ( $p < 0,01$ ).

Urejenost antikoagulacijskega zdravljenja po odpustu iz bolnišnice ni bila najboljša, saj je bil INR le v 47 % v terapevtskem območju. Posebej izstopa neurejenost antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih z malignomom; pri teh je bila le četrtina vseh izmerjenih INR v terapevtskem območju ( $p < 0,05$ ). Neurejenost antikoagulacijskega zdravljenja pri bolnikih z malignomom razlagamo s potrebo po pogostih invazivnih posegih in kemoterapiji,

kar zahteva večkratne kratkotrajne opustitve zdravljenja.

Preseneča majhno število krvavitev med zdravljenjem s kumarini, saj je večjo krvavitv utrpela le ena (1 %) bolnica, pri štirih (5 %) pa smo zabeležili manjše krvavitve. Pogostost pomembnih krvavitev med antikoagulacijskim zdravljenjem znaša 3–5 % (25). Možna razlaga za majhno število krvavitev v naši raziskavi je sorazmerno majhna skupina bolnikov, ne moremo pa izključiti možnosti, da so bili bolniki med raziskavo bolje nadzirani, kot bi bili sicer. Palareti in sodelavci poročajo v svoji raziskavi o krvavitvah, povezanih z antikoagulacijskim zdravljenjem, ki je zajela 2745 bolnikov, da je bilo 68 % izmerjenih INR v terapevtskem območju (58).

Ugotovitev, da je bilo ob odpustu iz bolnišnice pokretnih več mlajših (43/44, 98 %) kot starejših (39/45, 87 %) bolnikov ( $p < 0,05$ ), je pričakovana, saj je bilo število starejših nepokretnih bolnikov ob sprejemu večje, med bivanjem v bolnišnici pa jih nismo uspeli mobilizirati. Presenetljiv je podatek, da med starejšimi in mlajšimi bolniki ni bilo razlik v času, ki je bil potreben, da so začeli hoditi. Oboji bolniki so dosegli popolno mobilizacijo v štirih dneh, kar je skladno z novejšimi priporočili, da se dolgotrajnemu ležanju pri VT izogibamo (1, 2).

Po šestih mesecih smo z ultrazvočno preiskavo ugotovili pri več kot štirih petinah bolnikov popolno ali delno rekanalizacijo prizadetih žil, kar je pomembno več, kot je bilo doslej poročano. Zasedli smo podatek, da pride do rekanalizacije pri 40 % žil. Poudariti pa je treba, da visoka stopnja rekanalizacije še ne pomeni, da se v poznejšem obdobju boleznj ne bo razvil potrombotični sindrom (12).

### Razprava o laboratorijskih rezultatih

Strokovnjaki menijo, da bi vzrok za nekatere primarne VT lahko iskali v povišani koncentraciji fibrinogena in moteni fibrinolizi (59). Nizozemski raziskovalci so ugotovili, da koncentracija fibrinogena, višja od 5 g/l, poveča verjetnost za nastop VT štirikrat, kar razlagajo s tem, da fibrinogen poveča viskoznost krvi, ta pa poveča možnost za nastanek krvnega strdka (60).

Spremljanje koncentracij fibrinogena v času raziskave je pokazalo, da prihaja do

postopnega upada le-teh. Menimo, da je vzrok za to, da je fibrinogen pomemben pri nastanku strdka in je zato njegova koncentracija ob začetku zdravljenja VT večja. Ko z antikoagulacijskim zdravljenjem in morebitno odstranitvijo sprožilnih dejavnikov zmanjšamo koagulabilnost krvi, se posledično znižajo tudi vrednosti fibrinogena.

V akutnem obdobju VT smo izmerili porast D-dimerov, ki so specifični, najmanjši razgradni produkti fibrina. Nastanejo ob proteolizi fibrina. Zvišano koncentracijo D-dimerov zasledimo vedno tedaj, kadar plazmin razgrajuje fibrin, torej tudi pri akutni VT in PE. To lastnost izkoriščamo tudi v diagnostične namene. Ker pa D-dimeri niso specifični samo za VT, je njihova vloga v diagnostiki predvsem v negativni napovedni vrednosti (61–66). Porast D-dimerov v akutnem obdobju VT je bil pričakovan in skladen z rezultati drugih raziskovalcev (38, 39).

Zanimalo nas je predvsem, ali se pod vplivom dolgotrajnega antikoagulacijskega zdravljenja D-dimeri spreminjajo. Spričo znane okoliščine, da se pri 5 % bolnikov VT ponovi, je prav pri bolnikih s ponovno VT določanje D-dimerov klinično pomembno.

Z raziskavo smo ugotovili, da so D-dimeri ostali ves čas antikoagulacijskega zdravljenja v normalnem območju, pri bolniku, ki je imel ponovitev VT, pa meritve koncentracije D-dimerov niso bile opravljene.

Fibrinolitično aktivnost krvi smo v naši raziskavi ocenjevali s ČEL, ki kaže čas, v katerem se strdek raztopi. Nastanek strdka aktivira sistem fibrinolize, kar se kaže s skrajšanjem časa evglobulinske lize (6).

Raziskave o fibrinolitični aktivnosti krvi izven akutnega obdobja VT so redke. Meritve posameznih komponent fibrinolitične aktivnosti krvi so pokazale porast PAI-1 še dva do štiri mesece po akutni VT, prehod kratkotrajn porast t-PA pa le tri tedne po akutnem dogodku. Opisujejo šibko povezanost zmanjšane fibrinolitične aktivnosti krvi in nagnjenja k ponovni VT (32). Podatki o ČEL med zdravljenjem s kumarini so nasprotujoči: medtem ko nekateri niso ugotovili podaljšanja ČEL med zdravljenjem s kumarini, pa so podatki drugih raziskovalcev skladni z našimi rezultati (67, 68).

Morebitne povezave med fibrinolitično aktivnostjo krvi in rekanalizacijo pri naših bolnikih nismo ugotovili.

## ZAKLJUČEK

Na osnovi dobljenih rezultatov ugotavljamo:

- Polovica bolnikov, sprejetih na našo kliniko zaradi VT, je bila starejših od 65 let. Mlajši so utrpeli več sekundarne VT, pri čemer smo izključili malignom kot možen sprožilni dejavnik. Sekundarna VT pri mlajših bolnikih je bila najpogosteje povezana z oralno kontracepcijo in nosečnostjo in ne z boleznimi. Petina bolnikov je imela malignom.
- V šestih mesecih se je VT ponovila pri 2 (2%) bolnikih, en (1%) bolnik je doživel ponovitev PE, ena (1%) bolnica je imela večjo krvavitev. Umrlo je 8 (8%) bolnikov, 6 zaradi napredovanega malignoma.
- Vrednosti fibrinogena, D-dimerov in ČEL so med raziskavo značilno nihale. Po akutnem obdobju so vrednosti fibrinogena in D-dimerov padle v normalno območje. ČEL se je v kroničnem obdobju podaljšal, kar kaže na možnost vpliva kumarinov na fibrinolitično aktivnost krvi.

## ZAHVALA

Ob pisanju te naloge sva ugotovili, da sta najino znanje in kup dobre volje, ki sva ju imeli, veliko premalo, da bi nalogo sami izpeljali do konca. Zato se z iskreno hvaležnostjo in z veliko spoštovanja zahvaljujema vsem, ki so nama pri nalogi kakorkoli pomagali: medicinskemu osebju na oddelku in v laboratoriju, bolnikom, ki so nama s svojim sodelovanjem omogočili nastanek te naloge, ga. Lučki Pristavec za pomoč pri prevodu, ga. Ljubici Tetičkovič in prof. Miri Medved za odpravljanje slovničnih napak, Mayi, ki nama je velikodušno posodila svoje ime za raziskavo, in Jaši za nasvete v boju z računalnikom.

Posebna zahvala pa velja: najini mentorici prof. Poloni Peternel za smernice in tople vzpodbude pri nastajanju naloge, asis. dr. Matiji Kozaku za opravljanje ultrazvočnih preiskav v zgodnjih jutranjih urah in mag. Barbari Salobir-Pajnič za pomoč pri statistični obdelavi podatkov.

Hvala tudi vam, najini najbližji. Brez vašega razumevanja, skrbi in pomoči marsikatere najina zamisel ne bi ugledala luči sveta.

## LITERATURA

1. Šabovič M, Vene-Klun N, Mavri A, Kozak M, Stegnar M, Videčnik V et al. Navodila za obravnavo bolnikov z veno-  
sko trombozo. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 219–23.
2. Kakkar VV. Prevention and management of venous thrombosis. *British Medical Bulletin* 1994; 50 (4): 871–903.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemostas* 1999; 82 (2): 610–19.
4. Kemkes-Matthes B, Oehler G. Thrombotische Erkrankungen. In: Kemkes-Matthes B, Oehler G. *Blutgerinnung  
und Thrombose*. New York: Georg Thieme Verlag; 1998. pp. 67–124.
5. Salzman EW, Hirsh J. The Epidemiology, Pathogenesis, and Natural History of Venous Thrombosis. In: Colman  
RW, Hirsh J, Marder WJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*. 3rd  
ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1994. pp. 1275–91.
6. Paltiel O. Epidemiology of Venous Thromboembolism. In: Leclerc JR. *Venous Thromboembolic Disorders*. Phila-  
delphia: Lea & Febiger; 1991. pp. 141–65.
7. Strandness DE. Vascular diseases of the extremities. In: Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher  
KJ, Wilson JD, Martin JB et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 10th ed. New York: McGraw-Hill;  
1983. p. 1491–8.
8. Falanga A, Rickles FR. Pathophysiology of Thrombophilic State in the Cancer Patient. *Semin Thromb Hemost*  
1999; 25 (2): 173–82.
9. Falanga A. Mechanisms of Hypercoagulation in Malignancy and during Chemotherapy. *Haemostasis* 1998;  
28 Suppl 3: 50–60.
10. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ, Colman RW. Overview of the Thrombotic Process and its Therapy. In: Col-  
man RW, Hirsh J, Marder WJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*.  
3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1994. pp. 1151–9.
11. Peternel P. *Novi pristopi k trombotičnemu zdravljenju venske tromboze*. Doktorsko delo. Ljubljana: Medicinska  
fakulteta 1991. p. 5.
12. Kozak M. *Potrombotični sindrom*. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 347–51.
13. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral Anticoagulants. *Chest* 1998;  
114 Suppl 5: 445S–69S.
14. Levine MN, Hirsh J. Oral anticoagulants. In: Leclerc JR. *Venous Thromboembolic Disorders*. Philadelphia:  
Lea & Febiger; 1991. pp. 103–12.
15. Ginsberg JS. Management of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335 (24): 1816–28.
16. Hirsh J, Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy Part 2: Oral Anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469–80.
17. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M et al. Antithrombotic Therapy for Venous Throm-  
boembolic Disease. *Chest* 1998; 114 Suppl 5: 561S–78S.
18. Hirsh J, Ginsberg JS, Marder VJ. Anticoagulant Therapy with Coumarin Agents. In: Colman RW, Hirsh J, Mar-  
der WJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia:  
J. B. Lippincot Company; 1994. pp. 1567–77.
19. Fiore L, Deykin D. Anticoagulant therapy. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS, eds. *Williams Hema-  
tology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1562–84.
20. Stegnar M, Ogrinc K, Mihalek P, Peternel P. Laboratorijski nadzor zdravljenja s kumarini: kako zanesljivo je med-  
narodno umerjeno razmerje (INR)? *Farm vestn* 1997; 48: 107–11.
21. Bovill EG, Malhotra OP, Mann KG. Mechanisms of vitamin K antagonism. *Bailliere's Clinical Haematology*  
1990; 3 (3): 555–81.
22. Levine MN, Lee AY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost*  
1999; 25 (2): 245–9.
23. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D et al. Risk Factors for Complications of Chro-  
nic Anticoagulation. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118: 511–20.
24. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-Related Risks of Long-term Oral Anticoagulant  
Therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1733–6.
25. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest*  
1998; 114 Suppl 5: 511S–23S.
26. Robitaille D, Leclerc JR, Bravo G. Treatment of Venous Thromboembolism. In: Leclerc JR. *Venous Thromboem-  
bolic Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. pp. 267–302.
27. Cooper BA, Leclerc JR. Overview of Hemostasis and Blood Coagulation. In: Leclerc JR. *Venous Thromboembo-  
lic Disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. pp. 1–16.
28. Loscalzo J. Pathogenesis of thrombosis. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TS, editors. *Williams Hema-  
tology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1525–31.
29. Hirsh J, Salzman EW, Marder VJ, Colman RW. Overview of the Thrombotic Process and its Therapy. In: Col-  
man RW, Hirsh J, Marder WJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*.  
3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company 1994. pp. 1151–63.

30. Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, Hirsh J. Overview of Hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder WJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1994. pp. 3-18.
31. Lowe KDO, Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemostas* 1999; 82 (2): 667-73.
32. Schulman S, Wiman B and the Duration of Anticoagulation (DURAC) Trial Study Group. The Significance of Hypofibrinolysis for the Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemostas* 1996; 75 (4): 607-11.
33. Stegnar M, Pentek M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res* 1993; 69: 81-92.
34. Johnson MJ. Bleeding, clotting and cancer. *Clin Oncol* 1997; 9: 294-301.
35. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986; 35: 250-3.
36. Vague P, Juhan-Vague I, Chabert V, Alessi MC, Atlan C. Fat distribution and plasminogen activator inhibitor activity in nondiabetic obese women. *Metabolism* 1989; 38: 913-5.
37. Andersen P, Seljflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Lovik A et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44 (5): 611-6.
38. Alexandre P, Amiral J, Binvenu J, Borg JY, Bridey F, Cahan L et al. Markers of Hemostatic System Activation in Acute Deep Venous Thrombosis - Evolution during the First Days of Heparin Treatment. *Thromb Haemostas* 1993; 70 (6): 909-14.
39. Kevoorkian JP, Halimi C, Segrestaa JM, Drouet L, Soria C. Monitoring of patients with deep-vein thrombosis during and after anticoagulation with D-dimer. *Lancet* 1998; 351 (9102): 571-2.
40. Hull RD, Secker-Walker RH, Hirsh J. Diagnosis of deep vein thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder WJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1994. pp. 1297-1310.
41. Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in haemophilia and jaundice. *Am J Med Sci* 1935; 190: 501-11.
42. Stegnar M, Peternel P. Varnejši nadzor oralne antikoagulacijske tromboprofilakse s standardiziranim protrombinskim časom. *Zdrav Vestn* 1987; 56: 485-7.
43. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haemat* 1957; 17: 237-46.
44. Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG et al. Measurement of crosslinked fibrin degradation products - an immunoassay using monoclonal antibodies. *Thromb Haemost* 1983; 50: 519-24.
45. Ranby M, Bergsdorf N. Sandwich ELISA for fibrin degradation product D-dimer based on monoclonal antibody MA-8D3. *Thromb Haemost* 1993; XIV th Congress of the international Society on Thrombosis and Haemostasis: Abstract # 1062.
46. Buckell M. The effect of citrate on euglobulin methods of estimating fibrinolytic activity. *J Clin Pathol* 1959; 11: 403-5.
47. Adamič Š. *Temelji biostatistike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja v Ljubljani; 1989: 27-128.
48. Monreal M, Prandoni P. Venous Thromboembolism as First Manifestation of Cancer. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (2): 131-6.
49. Nand S, Messmore H. Hemostasis in malignancy. *Am J Hematol* 1990; 35 (1): 45-55.
50. Rickles FR, Levine MN. Venous Thromboembolism in Malignancy and Malignancy in Venous Thromboembolism. *Haemostasis* 1998; 28 Suppl 3: 43-9.
51. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
52. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132 (4): 850-5.
53. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1998; 114 Suppl 5: 531S-60S.
54. Hull R, Delmore T, Carter C et al. Adjusted subcutaneous heparin vs. warfarin sodium in the long treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
55. O'Neill PA, Crossley D, Taberner DA, Fairweather DS. Safety of anticoagulation in the elderly: Reasons for discontinuing therapy. *Postgrad Med J* 1992; 68: 824-8.
56. O'Malley K, Stevenson IH, Ward CA, Wood AJ, Crooks J. Determinants of anticoagulant control in patients receiving warfarin. *Brit J Clin Pharmacol* 1977; 4: 309-14.
57. Scott PJW. Anticoagulant drugs in the elderly: the risks usually outweigh the benefits. *Br Med J* 1988; 297: 1261-3.
58. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-8.
59. Francis JL. Laboratory investigation of hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 (2): 111-26.

60. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen Levels as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 71 (6): 719-22.
61. Wells P, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 91: 2184-7.
62. Ginsberg J, Wells P, Brill-Edwards P, Donovan D, Panju A, van Beek E et al. Application of a novel and rapid blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 35-8.
63. Turksta F, van Beek J, ten Cate J, Bueller H. Reliable, rapid blood test for the exclusion of venous thromboembolism in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost* 1996; 76 (1): 9-11.
64. Rowbotham B, Whitaker AN, Masci P. D-dimer antibodies-powerful reagents for study of human thrombosis and fibrinolysis. *Fibrinolysis* 1993; 7 Suppl 2: 9-11.
65. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994; 71: 1-6.
66. Thomas D. Venous thrombogenesis. *British Medical Bulletin* 1994; 50 (4): 803-12.
67. Wiman B, Ljungberg B, Chmielewska J, Urden G, Blombaeck M, Johnsson H. The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 265-70.
68. Stegnar M, Peternel P, Uhrin P, Cvelbar-Marinko T, Goršič-Tomažič K, Binder BR. Fibrinolysis in patients with the 1691 G→A mutation in factor V gene and history of deep vein thrombosis. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997; 11 (4): 201-7.

Prispelo 13. 11. 2000.