

PRIDRUŽENE MOTNJE PRIMARNE IN SEKUNDARNE HEMOSTAZE IN NJIHOV VPLIV NA VARNOST UPORABE ANTIKOAGULACIJSKIH ZDRAVIL

CONCOMITANT DISORDERS OF PRIMARY AND SECONDARY HEMOSTASIS AND THEIR INFLUENCE ON SAFETY OF ANTICOAGULANT DRUG TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Samo Zver, dr. med.,
specialist internist/specialist hematolog

Ustanova

*Kliničen oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana,
Zaloška 7, 1525 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.zver@kclj.si

POVZETEK

Antikoagulacijska zdravila so ena najpogostejše uporabljenih pri bolnikih in tudi indikacije za zdravljenje z njimi so vse pogostejše (in agresivnejše). Eden najbolj pomembnih neželenih učinkov omenjenih zdravil je krvavitev, neredko tudi velika. Medtem, ko za heparine in antagoniste vitamina K poznamo postopek ukrepanja ob veliki krvavitvi in antidot, pa tega ni moč trditi za nova antikoagulacijska zdravila kot so pentasaharidi, direktni inhibitorji trombina in direktni inhibitorji FXa. Prispevek obravnava dodatne motnje na nivoju primarne in sekundarne hemostaze (tako prirorejne kot pridobljene) pri bolnikih, ki so kandidati za antikoagulantno zdravljenje. Slednje niso redke in nanje je moč posumiti že z usmerjeno anamnezo in kliničnim pregledom bolnika.

KLJUČNE BESEDE:

pridružene motnje hemostaze, krvavitev, antikoagulantno zdravljenje, primarna in sekundarna hemostaza

SUMMARY

Anticoagulant drugs are widely in use and also treatment indications are expanding and are more aggressive nowadays. One of most fearsome side effect is major bleeding. Unfortunately there are no specific antidotes available for newer anticoagulant drugs. This article considers concomitant disorders of primary and secondary hemostasis in patients, who are candidates for anticoagulant therapy. Those disorders are not rare and it is frequently possible to diagnose them with patient's good anamnesis followed by clinical examination.

KEY WORDS:

concomitant hemostasis disorders, bleeding, anticoagulant treatment, primary and secondary hemostasis



1 KAJ STA PRIMARNA IN SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Hemostaza označuje odziv krvi oziroma njenih sestavin ob poškodbi krvne žile in posledični krvavitvi. Ločimo med **primarno** in **sekundarno** hemostazo. Pod pojmom primarna hemostaza gre za aktivacijo in posledično adhezijo trombocitov ob poškodbi žilnega endotelija. Pri tem ima zelo pomembno vlogo tudi vonWillebrandtov faktor (vWF). V končni fazi nastane trombocitni čep, kar je namen sistema primarne hemostaze. Ključni dejavniki pri primarni hemostazi so tako krvne žile, trombociti in vWF.

V nadaljevanju, ko se trombocitni čep formira, se aktivira sekundarna hemostaza. Slednje poteka preko sistema intrinzične in ekstrinzične poti strjevanja krvi. Intrinzična pot se aktivira potom aktivacije F XII, ekstrinzična pot pa potom aktivacije F VII. Slednjo sprožijo fosfolipidi v poškodovanih celičnih membranah, natančneje tkivni faktor (TF). V nadaljevanju oba sistema vključujeta zaporedno aktiviranje več različnih posameznih faktorjev hemostaze in imata na koncu tudi »skupno hemostatično pot«. Posledično, v zadnjem koraku skupne poti encim trombin, ki nastane iz prej neaktivne oblike protrombina, pretvori fibrinogen v netopni fibrin. Nastale fibrinske niti čvrsto pritrdijo trombocitni čep na mesto poškodbe krvne žile, kot tudi povežejo trombocite v čepu med seboj in krvavitev je zaustavljena. Sočasno pa se aktivira tudi sistem fibrinolize (encim plazmin). Slednje zagotavlja, da je proces hemostaze aktiviran v fizioloških mejah.

Glede na opisano fiziologijo hemostaze, ločimo med motnjami strjevanja krvi. O *motnji na nivoju primarne hemostaze* govorimo, če je okvarjeno delovanje krvnih žil, trombocitov in/ali je motnja na ravni vWF. Sem sodijo trombocitopenije (npr. imunska, posledica krvnih bolezni, neželenih učinkov zdravil...), trombocitopatije, ki so lahko prirojene, kot npr. Glanzmannova trombastenija ali pa mnogo pogostejše pridobljene. Slednje so najpogostejše posledica jemanja zdravilnih učinkovin (acetil-salicilna kislina, klopidogrel, tiklopidin in novejši antagonisti ADP receptorjev tienopiridini). Ena najpogostejših prirojenih bolezni na nivoju primarne hemostaze pa je vonWillebrandtova bolezen. Res pa je, da je slednja lahko neredko tudi pridobljena.

Med *motnjami na nivoju sekundarne hemostaze* sta najbolj poznani hemofilija A in B. Gre za dedni, na spol vezani bo-

lezni, ki sta posledici prirojenega pomanjkanja faktorjev strjevanja krvi; bodisi F VIII ali F IX. Bolezen zdravimo z nadomeščanjem koncentrata F VIII in/ali F IX. Oba faktorja hemostaze lahko pridobimo iz plazme zdravih krvodajalcev. V zadnjih letih se vedno bolj uveljavljajo rekombinantni pripravki faktorjev strjevanja krvi, tako F VIII, kot F IX. Redkejše je prirojeno pomanjkanje F XI (poznano tudi kot hemofilija C) in FVII. Redko, vendar povsem mogoče je, da se pomanjkanje F VIII pojavi tekom življenja povsem na novo, pri prej zdravi osebi (»ne-hemofiliku«). Takrat govorimo a pridobljeni hemofiliji, ki sodi v skupino pravih avtoimunskih bolezni.

Pri zdravih ljudeh se manjša, nekirurška krvavitev, z v uvodu opisanimi fiziološkimi mehanizmi, praviloma ustavi že znotraj nekaj minut in zdravniško posredovanje ni potrebno. Pri okvari primarne ali sekundarne hemostaze, pa temu ni tako. Ker pri motnji primarne hemostaze ne bo nastal trombocitni čep, bo tak bolnik začel krvaveti takoj po poškodbi (npr. manjša ureznina). Krvavitev bo dolgotrajna in se ne bo sama ustavila. S kliničnim pregledom bomo pri bolniku na koži in vidnih sluznicah našli petehije, ekhimoze in sufuzije, lahko bo navajal pogostejše krvavitve iz sluznic (epistaksa, dlesni, hematurija, krvavo blato, ...). Za ženske v rodni dobi z okvaro primarne hemostaze so značilna dolga in obilna mesečna perila. Pogosto je pridružena mikrocitna anemija zaradi pomanjkanja železa. Če gre za motnjo na ravni sekundarne hemostaze, bo normalen in funkcionalen trombocitni čep hitro nastal in krvavitev po poškodbi se bo v nekaj minutah ustavila. Ker pa trombocitnega čepa ne bo učvrstila prečna in vzdolžna fibrinska mreža, ga bo hitro razgradil tok krvi in tak bolnik bo po nekaj deset minutah ponovno začel krvaveti in krvavitev se ne bo spontano ustavila. Za okvaro sekundarne hemostaze so značilne krvavitve v sklepe, mišične skupine in mehka tkiva.

V kolikor na že v osnovi prisotno motnjo primarne ali sekundarne hemostaze (ne glede na etiologijo le-te) dodamo zdravlilo z antikoagulacijskim delovanjem, potem se nevarnost krvavitve znatno poveča. Dejansko so krvavitve najpogostejši zaplet zdravljenja z antikoagulantami, vendar je zmotno prepričanje, da so drugi dejavniki redki in nepomembni.

2 UČINKOVINE, KI JIH UPORABLJAMO V SKLOPU ANTIKOAGULANTNEGA ZDRAVLJENJA

Antagonisti vitamina K (AVK). Njihova uporaba je zelo široka, po grobi oceni jih prejema okoli 1 % celotne populacije (1). Delujejo tako, da preprečujejo γ -karboksilacijo na mestu glutaminske kisline na od vitamina K odvisnih beljakovinah. To so faktorji strjevanja krvi II, VII, IX, X, pa tudi antikoagulacijski faktorji, kot so protein S, C in Z. Glavni neželeni učinek skupine zdravil je krvavitev in po navedbah v literaturi verjetnost velike krvavitve znaša 2,4-8,0 % na bolnika/leto (1).

Ukrepanje ob krvavitvi. Vitamin K, sveža zmrznjena plazma (SZP) ali koncentrat protrombinskega kompleksa (PCC).

Heparin in nizkomolekularni heparin (NMH). Z nefrakcioniranim heparinom najpogosteje zdravimo v obliki intravenske infuzije. Zdravilo močno pospeši oziroma poveča aktivnost antitrombina napram trombinu, v velikih odmerkih, pa lahko tudi okvari delovanje trombocitov.

NMH za razliko od standardnega, nefrakcioniranega heparina v mnogo večji meri zavira FXa kot trombin. Z njim zdravimo praviloma v obliki podkožnih injekcij. Zdravilo se izloča preko ledvic z razpolovno dobo 4-12 ur, kar je odvisno od vrste zdravila. Nevarnost krvavitve je za NMH približno polovico tiste pri standardnem heparinu, z izjemo nekoliko povečanega tveganja pri bolnikih s koronarnim sindromom (1, 2).

Ukrepanje ob krvavitvi. Heparin prvo ukinemo. Za nefrakcionirani heparin je zdravilo izbire protaminijev sulfat, ki pa le delno učinkuje kot antidot pri NMH. Protaminijev sulfat s heparinom tvori ionski kompleks, ki nima antikoagulacijskega učinka. Protaminijev sulfat kot antidot pri NMH najbolje učinkuje pri tinzaparinu, slabše pri daltaparinu in najslabše pri enoksaparinu (2).

V primeru neučinkovitega zdravljenja s protaminom in življenje ogrožajoče krvavitve ob uporabi NMH je ena od možnosti zdravljenje z rFVIIa.

Pentasaharidi. Sem sodita fondaparinuks in idraparinuks. Gre za sintezne analoge pentasaridnih struktur, ki jih najdemo v heparinu in ki se vežejo na antitrombin. Povečajo

učinkovanje antitrombina na FXa (za razliko od nefrakcioniranega heparina in NMH pa ne povečajo učinkovanja antitrombina na sam trombin).

Ukrepanje ob krvavitvi. Specifičnega antidota v primeru večje krvavitve ni na voljo.

Direktni inhibitorji trombina (DIT). DIT delujejo na trombin neodvisno od antitrombina. V Sloveniji poznamo hirudin in njegovo rekombinantno obliko lepirudin, bivalirudin, argatroban in dabigatran. Z naštetimi je verjetnost večje krvavitve od 1,6% do 5% (3, 4).

Ukrepanje ob krvavitvi. Specifičnega antidota v primeru večje krvavitve ob zdravljenju z DIT ni na voljo. Ker je razpolovna doba intravensko danih hirudina, bivalirudina in argatrobana kratka, lahko zadošča že samo ukinitve zdravila. Hirudin je mogoče odstraniti tudi z dializo oziroma hemofiltracijo, čeprav je očistek počasen. Do neke mere lahko dializa pomaga tudi pri dabigatranu (4).

Direktni inhibitorji FXa (DIFXa). DIFXa rivaroksaban in apiksaban selektivno in neodvisno od antitrombina zavirata FXa. V Sloveniji je v zadnjih letih vedno pogosteje uporabljan rivaroksaban. V grobem velja, da je tveganje za veliko krvavitev relativno majhno (4).

Ukrepanje ob krvavitvi. Tako kot za DIT tudi za DIFXa ne poznamo primerne antidota za slučaj velike krvavitve.

3 NAGNJENOST H KRVAVITVAM PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

Nagnjenost h krvavitvam. Glavni neželeni učinek zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili, tako »novimi« kot stari, kamor sodita varfarin in heparini je krvavitev. Pogostnost slednje se med različnimi antikoagulacijskimi zdravili razlikuje, odvisen pa je tudi od odmerka zdravila in medicinske indikacije zaradi katere je bilo zdravljenje z antikoagulacijskimi zdravili uvedeno (**VTE** – preventiva in zdravljenje venskih tromboemboličnih zapletov; **AKS** – akutni koronarni sindrom).

Pri **AVK**, s katerimi se po grobi oceni zdravi v razvitem svetu kar okoli 1 % populacije je nevarnost velike krvavitve



ALI STE VEDELI?

- Za učinkovito delovanje primarne hemostaze so ključni dejavniki krvna žila, trombocit in von Willebrandov faktor. Na moteno delovanje primarne hemostaze kažejo nepojasnjene krvavitve v koži, sluznicah dihal in prebavil ter obilna mesečna perila pri ženskah v rodnem obdobju.
- Nevarnost krvavitve je pri zdravljenju z nizkomolekularnimi heparini povečana pri bolnikih s koronarnim sindromom, kar je posledica antiagregacijskih učinkovin, ki jih ti bolniki sočasno prejemajo.
- Za »nove antikoagulacijske učinkovine« (pentasaharidi, direktni inhibitorji trombina, direktni inhibitorji FXa), v primeru velike krvavitve ne poznamo učinkovitega antidota.
- Skoraj 2% populacije ima lahko blago, prirojeno obliko trombocitne disfunkcije in von Willebrandtovo bolezen, kar lahko vpliva na pogostnost krvavitev pri antikoagulantnem zdravljenju.

med 2,4 do 8 % na bolnika na leto. Tveganje se okvirno podvoji za vsako enoto INR, ki je večja od 3 (2, 4).

Za **nefrakcioniran heparin** v sklopu zaščite oziroma zdravljenja globoke venske tromboze (GVT) meta-analize navajajo incidenco velike krvavitve v 3,5 % oziroma 2,0 %. V kolikor je indikacija akutni koronarni sindrom, je incidenca večja, 4,5% (2, 4).

Za **NMH** metaanalize pogostnosti velikih krvavitev zavisijo od vrste uporabljenega NMH; enoksaparin, dalteparin, tinzaparin kot tudi od indikacije za zdravljenje. V kolikor je indikacija VTE je pogostnost krvavitve za različne NMH OD 1,5 do 3,5 %, pri AKS pa je odstotek večji, od 3,3 - 4,7 % (2, 4).

Za **DIT**, lepirudin in bivalirudin, ki ju uporabljamo v sklopu HIT (s heparinom povzročene trombocitopenije), navajajo pogostnost velike krvavitve 18,8 % in 6,1 %, za bivalirudin v kontekstu AKS s posledično koronarno intervencijo pa v 3,5 % (2, 4).

Pri **pentasaharidu** fondaparinuxu v kontekstu VTE beležijo pogostnost krvavitve od 1,2 – 2,7%, v sklopu AKS pa v 2,2% (2, 4).

Za **DIFXa** rivaroksaban v sklopu preventive trombemboličnega zapleta pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo (AF) je klinična

raziskava razkrila pogostnost velike krvavitve 3,6% na letni ravni (2, 4).

Praktično pri vseh antikoagulacijskih zdravilih, kjer imamo na voljo podatke o krvavitvah tako v kontekstu VTE kot AKS je moč zaključiti, da je delež krvavitev večji pri bolnikih, ki so prejeli zdravlilo v sklopu zdravljenja AKS. Jasne patofiziološke razlage ni, zaključiti pa je mogoče, da je dobršen del bolnikov z AKS prejel sočasno tudi antiagregacijsko zdravljenje (acetilsalicilna kislina, tienopiridini). Vemo, da sočasno antiagregacijsko in antikoagulantno zdravljenje značilno poveča tveganje za nastanek velike krvavitve. Slednje pomeni, da s takšnim terapevtskim pristopom povzročimo motnjo tako primarne kot sekundarne hemostaze.

4 PRIDRUŽENI DEJAVNIKI TVEGANJA ZDRAVLJENJA Z ANTIKOAGULACIJSKIMI ZDRAVILI

Kot rečeno motnjo primarne hemostaze na ravni trombocitov (trombocitopatijo) najpogosteje povzročimo iatrogeno z zdravili (5). Poleg že omenjenih antiagregacijskih učinkovin gre praviloma za nesteroidne antirevmatike (NSAR), kot sta ibuprofen in naproksen, redkeje pa za druge učinkovine kot so veliki odmerki beta laktamskih antibiotikov, nitrati, propranolol in zaviralci kalcijevih kanalčkov. Prav je, da smo pri bolnikih na antikoagulantnem zdravljenju pozorni, da ne predpišemo zdravila, ki dodatno lahko vpliva na hemostazo.

Po pogostnosti drugi vzrok za motnje primarne hemostaze so trombocitopenije in trombocitopatije (5, 6). Vedeti moramo da obe motnji ne pomenita zaščite oziroma varnosti pred trombotičnimi zapleti. O trombocitopeniji govorimo, ko je raven trombocitov manjša od $140 \times 10^9/L$. V kolikor je le mogoče, je prav, da opredelimo vzrok za trombocitopenije, saj ga je v nekaterih primerih moč odpraviti. V klinični realnosti trombocitopenija postane problem, ko je raven manjša od $50 \times 10^9/L$. Slednje je potrebno upoštevati, ko določamo odmerek bodisi preventivnega ali terapevtskega antikoagulantnega zdravljenja. Le tega praviloma ukinemo, v kolikor je vrednost trombocitov manjša od $20 \times 10^9/L$, saj je tveganje za krvavitev preveliko. Tveganja ni mogoče podati v številkah, saj kliničnih podatkov, ki bi temeljili na



raziskavah ni. Druga, v klinični praksi redkeje uporabljana možnost je, da kljub vrednosti trombocitov manjši od $20 \times 10^9/L$ nadaljujemo z zmanjšanim/prilagojenim odmerkom antikoagulacijskega zdravila, sočasno pa dnevno zdravimo z nadomestnimi transfuzijami trombocitne plazme. V kolikor predpostavimo, da poraba trombocitov ni povečana (kar je realno redko), potem je okvirni porast števila trombocitov po eni enoti trombocitne plazme $30-50 \times 10^9/L$. Kot rečeno, jasnih smernic v strokovni literaturi, kako postopati v teh primerih ni, tako da je to v veliki meri odvisno od lastnih izkušenj zdravnika, ki takšno zdravljenje vodi. Terapevtski izhod v sili, v primeru življenje ogrožujoče krvavitve pri bolniku s hudo trombocitopenijo, ki prejema antikoagulantno zdravljenje je lahko rFVIIa (7, 8, 9, 10).

Pogosto spregledan klinični problem je tudi prirojena trombocitopatija, kar pomeni okrnjeno delovanje trombocitov. Po nekaterih epidemioloških podatkih je prevalenca le te v populaciji skoraj 1%. Motnjo opredelimo z laboratorijskim testiranjem trombocitne agregacije. Gre za bolnike, ki od rojstva v anamnezi navajajo nagnjenost k podplutbam, krvavijo iz sluznic nosne in ustne votline in imajo zelo obsežna mesečna perila, v kolikor gre za ženske v rodnem obdobju. Primer takšne motnje je Glanzmannova trombastenija, kjer je okvarjen receptor za fibrinogen na trombocitni membrani. Seveda imajo ljudje s trombocitopatijo večjo verjetnost krvavitve v primeru dodatka antikoagulacijskega zdravila. Zato je ključno pred uvedbo zdravljenja opraviti dobro anamnezo in klinični pregled, oboje usmerjeno v ciljano iskanje morebitnih nepravilnosti primarne hemostaze.

Med motnjami primarne hemostaze velja omeniti še bolnike s prirojeno pa tudi pridobljeno obliko von Willebrandtove bolezni (vWB). Incidenca blage oblike prirojene vWB je okvirno nekoliko manjša kot 1%, pridobljeno obliko vWB pa srečamo lahko pri boleznih srčnih zaklopk (huda aortna stenoza), sindromu diseminirane intravaskularne koagulacije (sindrom DIK), hipotiroidizmu, pri avtoimunskih in raka-vih boleznih v sklopu paraneoplastičnega dogajanja. Tudi za osebe z vWB, še toliko bolj, v kolikor je ta neprepoznana velja, da je tveganje za krvavitev v primeru zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili večje kot sicer. Natančnih številčnih podatkov v strokovni literaturi ni na voljo.

Trombocitna funkcija je okrnjena tudi pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi oziroma uremijo. Vzroki so uremični toksini kot so sečnina, povečane ravni dušikovega oksida (NO), cGMP in drugi, slabše funkcionalen pa je lahko tudi vWF.

Dodatno nagnjenost k krvavitvi poveča mala raven hematokrita, saj anemija praviloma spremlja napredovalo ledvično bolezen. Želena raven hematokrita je 27-32%, zdravimo pa lahko s transfuzijami krvi in eritropoetinom. Vse omenjeno vpliva na pogostejšo verjetnost krvavitev, v kolikor tak bolnik potrebuje antikoagulantno zdravljenje. Podobno velja tudi za bolnike z napredovalo jetrno boleznijo. Te pogosto spremlja trombocitopenija, pa tudi trombocitopatija zaradi (neprekinjenega) uživanja alkohola. V kolikor je jetrno delovanje hudo okrnjeno, je lahko zmanjšano nastajanje dejavnikov koagulacije II, VII, IX, X, v nadaljevanju pa tudi fibrinogena.

24-48 ur po zunajtelesnem obtoku je zmanjšano število trombocitov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni kirurško na odprtem srcu. Okvirno zmanjšanje dosega 50% izhodiščne vrednosti. Dodatno k krvavitvam pripomore tudi hemodilucija in porabna koagulopatija, v kolikor je krvavitev obsežna. Zato je antikoagulantno zdravljenje lahko tvegano.

5 SKLEP

Potrebno se je zavedati, da nova antikoagulacijska zdravila, kamor prištevamo pentasaharide, DIT in DIFXa, v primerjavi z z varfarinom, nimajo zgolj prednosti in ne pomenijo vedno dobrobiti za bolnika, kot pogosto slišimo s strani farmacevtske industrije. Njihova glavna pomanjkljivost je, da v primeru velike, življenje ogrožajoče krvavitve zanje ne poznamo specifičnega antidota. Slednje je še toliko bolj pomembno, v kolikor imamo bolnika, ki ima motnjo na ravni primarne ali sekundarne hemostaze in pri katerem obstaja indikacija za uvedbo antikoagulacijskega zdravila. Menim, da je v teh primerih ustreznejše zdraviti z antikoagulacijskim zdravilom, za katerega obstaja učinkovit antidot.

6 LITERATURA

1. Bhaginath VC, O'Malley L, Crowter MA. Management of bleeding complications in the anticoagulated patients. *Semin in Hematology* 2011; 48(4): 285-94.
2. Makris M, VanVeen JJ, Tait CR, et al. Guideline of the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Brit J Haematology* 2012; 160: 35-46.

3. Bauer KA. *Pros et cons of new oral anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 464-70.
4. Crowther MA, Warkentin TE. *Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. Blood* 2009; 111(10): 4871-9.
5. Baglin T. *Acquired bleeding disorders. Clin Med* 2005; 5: 326-8.
6. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. *Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ* 2002; 325: 828-34.
7. Roberts HR, Monroe DM, White CG. *The use of rFVIIa in the treatment of bleeding disorders. Blood* 2004; 104: 3858-64.
8. *Review and Recommendations for the Off Label Use of Recombinant Activated Human Coagulation Factor VII (Novoseven®), VA MedSafe, Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel, February 2007.*
9. Zver S, Andoljšek D. *Rekombinantni faktor VIIa – nova možnost obvladanja neobvladljive krvavitve pri kirurških bolnikih, poškodovancih in drugih motnjah hemostaze. Zdrav Vestn* 2004; 73: Suppl. 1: 115-21.
10. Zver S. *Ali je mogoče ustaviti neobvladljivo krvavitev ? 11. mednarodni simpozij o urgentni medicini, Portorož 9.-12. 6. 2004. Izbrana poglavja 2004, zbornik predavanj, str. 116-21.*