

Antikoagulantno liječenje duboke venske tromboze

Vukelić-Damijani, Nada; Vujaklija-Stipanović, Ksenija; Vukas, Duje

Source / Izvornik: **Medicina, 2001, 37, 17 - 21**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:909440>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



ANTIKOAGULANTNO LIJEČENJE DUBOKE VENSKE TROMBOZE

ANTICOAGULANT THERAPY OF DEEP VEIN THROMBOSIS

Nada Vukelić-Damijani¹, Ksenija Vujaklija-Stipanović¹, Duje Vukas²

SAŽETAK

Duboka venska tromboza (DVT) čest je klinički problem čija se incidencija unatoč napretku dijagnostike i liječenja ne smanjuje. Standardni način liječenja DVT-a započinje heparinom, a nastavlja se peroralnim antikoagulantima. Intenzitet antikoagulantne terapije dobro je definiran, ali optimalno trajanje terapije još je uvijek otvoreno pitanje. Terapijska heparinska razina iznosi 1,5 do 2,5 vrijednosti kontrolnog aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), a intenzitet peroralne antikoagulantne terapije izražava se vrijednošću INR-a (International Normalized Ratio) 2,0 do 3,0 za liječenje prve epizode bolesti, te 3,0 do 4,5 za liječenje recidivnih tromboza. Standardna preporuka za trajanje peroralne antikoagulantne terapije za prvu epizodu bolesti iznosi 3 do 6 mjeseci, a za recidiv bolesti najmanje 24 mjeseca. Dužina antikoagulantnog liječenja procjenjuje se za svakog bolesnika posebno na temelju postojećih čimbenika koji pogoduju nastanku trombotičkog procesa, ali i čimbenika koji mogu biti uzrok mogućih krvarenja tijekom liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: duboka venska tromboza, antikoagulantno liječenje

UVOD

Duboka venska tromboza (DVT) čest je i ozbiljan klinički problem koji unatoč napretku dijagnostike i liječenja ne pokazuje tendenciju smanjenja učestalosti, te je incidencija te bolesti danas u porastu i iznosi 1,6 oboljelih na 1000 stanovnika.^{1,2}

Za razumijevanje problematike liječenja DVT-a važni su patofiziološki mehanizmi te prateća stanja koja pogoduju nastanku trombotičkog procesa.

Patofiziološki mehanizam DVT-a poznat je više od stotinu godina. Virchow je 1856. godine uočio tri osnovna mehanizma koji zajedničkim djelovanjem uzrokuju duboku vensku trombozu.³ I danas je važeći tada opisani trijas, koji objašnjava etiologiju duboke venske

ABSTRACT

Deep vein thrombosis (DVT) is frequent problem in clinical medicine, and incidence of DVT does not show decreased tendency in spite of progress in management and therapy.

Standard treatment of DVT is heparin followed by oral anticoagulants. Intensity of this therapy is defined, but optimal duration of oral anticoagulant therapy is still uncertain.

Therapeutic heparin level are correlated with activated partial thromboplastin time (aPTT) that are 1,5 to 2,5 times higher than the control value, and intensity of oral anticoagulant therapy, that is expressed as INR (International Normalized Ratio), is 2,0 to 3,0 for first episode, and 3,0 to 4,5 for recurrent DVT.

Standard recommendation for duration of oral anticoagulant therapy for first episode of disease is three to six months, and for recurrent DVT is longer than 24 months.

The optimal duration of anticoagulant therapy must be determinate for any patients separately, and depends on the perceived risk of recurrence and risk of bleeding complication of anticoagulant therapy.

KEY WORDS: deep vein thrombosis, anticoagulant therapy

tromboze, a čine ga: 1. reducirana struja krvi, odnosno staza, 2. oštećenje endotela stijenke krvne žile i 3. promjene krvi u smislu hiperkoagulabiliteta.

Opće je prihvaćeno mišljenje da je reducirani tok krvi, odnosno staza, glavni čimbenik koji pokreće mehanizam razvoja tromboze. Staza krvi produžava kontaktno vrijeme koagulacijskih elemenata (aktiviranih trombocita i čimbenika zgrušavanja) s venskom zidom.⁴

Oštećenje venskog zida, odnosno direktna trauma u inicijaciji venske tromboze, ima razmjerno manje značenje.⁴ Upravo je nastanak postoperativnih venskih tromboza objašnjen oštećenjem venskog zida udaljenih vena indirektno, i to leukocitima i produktima tkivnog oštećenja nastalih na mjestu operativnog zahvata, a cirkulacijom otplavljenih na periferiju.⁵ Blaža oštećenja zida uočena su u abdominalnim operativnim zahvatima, a puno su veća i ozbiljnija u velikim ortopedskim zahvatima, posebno u zahvatima na kuku.⁶

Treći element u nastanku trombotičkog procesa čine promjene krvi u smislu hiperkoagulabiliteta, odnosno

Ustanove: ¹Zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, ²Kirurška klinika, Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 15. siječnja 2001.

Prihvaćeno: 16. ožujka 2001.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc, dr. Nađa Vukelić-Damijani, Zavod za transfuzijsku medicinu, Klinički bolnički centar, Ul. T.Štrižića 3, 51000 Rijeka, Telefon: 051-407-335

prokoagulantno ili trombofilno stanje krvi. Taj se patološki mehanizam temelji na dizregulaciji nekoliko razina koagulacijskog sustava u smislu smanjenja razine prirodnih inhibitora ili konstitucionalne hemostatske hiperaktivnosti, te oštećenja aktivnosti fibrinolitičkog sustava.⁷

Esencijalna trombocitemija stanje je povišenog rizika za nastanak arterijske i venske tromboze, mikrovaskularne poremećaje, ali je mogući i rizični faktor za nastanak krvarenja⁷. Za reaktivnu trombocitozu nije dokazana združenost s povišenim rizikom za trombozu.⁸

Deficit prirodnih inhibitora koagulacijskog sustava važan je čimbenik u razvoju trombotičkog procesa. Najvažniji je prirodni inhibitor antitrombin (prije antitrombin III), te njegov deficit, bilo nasljedni ili stečeni, povećava rizik za nastanak tromboze, ponajprije venske tromboembolije. Prema Pabingeru i suradnicima, u 90% slučajeva razvija se akutna venska tromboza donjih ekstremiteta i zdjelice, s plućnom embolijom ili bez nje. Povećan je rizik za mezenterijalnu trombozu i za trombozu centralnog venskog sinusa.⁹

Sustav protein C – protein S također djeluje kao prirodni inhibitor procesa zgrušavanja.

Protein C predstavlja o K-vitaminu ovisan protein, čiji deficit može biti nasljedni ili stečeni poremećaj. Stečeni deficit toga proteina javlja se kod K-avitaminoze, odnosno kod peroralne antikoagulantne terapije, kod jetrenih oboljenja, diseminirane intravaskularne koagulopatije i sepse. Prolazno stanje hiperkoagulabilneta karakteristično za inicijalno razdoblje peroralne antikoagulantne terapije, posljedica je nagla pada proteina C. Slično se stanje javlja i u slučaju nagla prekida iste terapije jer je za normalizaciju razine proteina C potrebno duže vrijeme.¹⁰

Protein S djeluje kao neenzimatski kofaktor aktiviranom proteinu C, a njegov je deficit također udružen s razvojem tromboembolijskih bolesti¹¹.

Najčešći je nasljedni trombofilni poremećaj rezistencija na aktivirani protein C (APCR) ili faktor V Leiden. Posljedica je točkaste mutacije na genu za faktor V, koja uvjetuje konfiguracionu promjenu molekule faktora V i nemogućnost njezine inaktivacije.¹² Prevalencija toga poremećaja u bijelaca je vrlo visoka i iznosi 5% za heterozigotni oblik. U bolesnika s venskom trombozom, prevalencija tog defekta iznosi 20 do 60%.¹³

Disfibrinogenemija, hiperhomocisteinemija te protrombin varijanta (FII G20210A) također čine nasljedne poremećaje u kojima nalazimo trombofiliju.

Najvažnije stečeno trombofilno stanje čini antifosfolipidni sindrom (APLS). Karakterizira ga prisutnost lupus antikoagulant (LA) ili povišena razina antikardiolipinskih antitijela (ACA), povećan rizik za razvoj trombotičkog procesa, predispozicija za spontane pobačaje ili mrtvorođenčad, te trombocitopenija.¹⁴

Lupus antikoagulant predominantno je udružen s razvojem venskih tromboza, ponajprije trombozama donjih ekstremiteta i plućnom embolijom, a antikardio-

lipinska antitijela s razvojem venskih, ali i arterijskih tromboza.¹⁵ Prisutnost lupus antikoagulant u bolesnika s tromboembolijskom bolešću faktor je izrazito visoka rizika za recidiv trombotičkog procesa. Taj rizik iznosi do 60%.¹⁶

Povišena razina fibrinogena u krvi pokazuje značajnu udruženost s razvojem tromboembolijskih komplikacija.¹⁷ Osobe čija je razina fibrinogena iznad 5 g/l, imaju četverostruko veći rizik za razvoj tromboze.¹⁸

Oštećenje fibrinolize može uvjetovati i stanje povećanog rizika za razvoj tromboze. U tom smislu djeluje poremećaj stvaranja tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) i povišena razina inhibitora aktivatora plazminogena (PAI).⁴

FAKTORI RIZIKA ZA TROMBOZU

Venska tromboza je bolest multifaktorijalnog uzroka. Porter i suradnici¹⁹ kvantificirali su rizik od tromboze, a kao moguće faktore rizika navode:

1. raniji DVT u anamnezi predstavlja najveći rizik za sljedeću epizodu venske tromboze
2. imobilizacija i nepokretnost – trajanje i uzroci koreliraju s razvojem tromboze
3. okolnosti operativnog zahvata – trajanje zahvata, kao i vrsta anestezije utječu na razvoj DVT-a. Operacije zdjelice, kuka i drugi ortopedski zahvati donjih ekstremiteta visoko su rizični. U skupinu visokorizičnih spadaju i neurokirurški zahvati²⁰
4. starija životna dob
5. malignomi – značajan su faktor rizika. Posebno su rizični adenokarcinomi sluznica te gliomi mozga²¹
6. srčane bolesti
7. traume
8. trombofilna stanja
9. hormonalna terapija, u prvome redu estrogenska²²
10. trudnoća i postpartalni period
11. adipozitet.

PRINCIPI LIJEČENJA DVT-a

Liječenje DVT-a bilo je tema brojnih studija unatrag dvadesetak godina, ali su mnogobrojna pitanja u vezi s liječenjem te bolesti još uvijek nerazjašnjena.

Cilj je liječenja DVT-a trojaki. Na prvome je mjestu sprečavanje embolizacije pluća, slijedi čišćenje venskog sustava od nastalog tromba te uspostava normalnog protoka, i, na trećemu mjestu, očuvanje valvularne funkcije venskog sustava.

Mjere liječenja DVT-a dijele se na opće i specifične. Opće mjere liječenja obuhvaćaju mirovanje i graduiranu elastičnu kompresiju ekstremiteta, a specifične su mjere u prvome redu antikoagulantni lijekovi te, u posebnim slučajevima, trombolitički lijekovi i kirurško liječenje.

Osnovni je princip liječenja DVT-a antikoagulantna terapija. Liječenje se započinje heparinom, standardnim (nefrakcioniranim) ili niskomolekularnim, uz istodobno

uvođenje i nastavljane liječenja peroralnom antikoagulantnom terapijom.

Unatrag pedeset godina lijek izbora u liječenju DVT-a je standardni, nefrakcionirani heparin. Taj je lijek mješavina polisaharidnih lanaca različite dužine, a molekularna težina varira od 3000 do 30000 D. Antikoagulantno djelovanje ostvaruje se stvaranjem kompleksa s heparin-kofaktorom, antitrombinom, čime se ubrzano inaktiviraju trombin i ostali faktori zgrušavanja. Primjenjuje se u kontinuiranoj intravenoznoj infuziji, u dozi od oko 1000 jedinica na kilogram tjelesne težine. Iznimno se može primijeniti intermitentno intravenski ili subkutano. Dozu lijeka treba laboratorijski pratiti, za što se najčešće koristi test aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Terapijska doza heparina kreće se u rasponu 1,5 do 2,5 kontrolne vrijednosti aPTT-a.²³

Zadnjih nekoliko godina alternativu nefrakcioniranom heparinu čini niskomolekularni heparin (Low Molecular Weight Heparin, LMWH). Građa ovog heparina čiji lanci su kraći (molekularna težina varira od 4000 do 6000 D), uvjetuje drukčije djelovanje. Učinak niskomolekularnog heparina je selektivna inhibicija aktiviranog faktora X (Xa), što uvjetuje antitrombotičko djelovanje uz reducirani rizik krvarenja.²³ Taj oblik lijeka ima nekoliko prednosti, uključujući duži plazmatski poluživot, manji se dio lijeka veže za plazmatske proteine, te je odgovor na danu dozu sigurniji i pouzdaniji. Primjena je subkutana, u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini. Laboratorijski monitoring nije potreban.

Heparinska terapija DVT-a nastavlja se peroralnim antikoagulantima kao oblikom sekundarne profilakse. Radi se o lijekovima koji su kompetitivni inhibitori K-vitamin reduktaze čime preveniraju regeneraciju aktivnog vitamina K, a time se inhibira intrahepatična karboksilacija faktora zgrušavanja II, VII, IX i X, proteina C i S.²⁴

Doziranje lijeka obavlja se individualno na osnovi laboratorijskog monitoringa. Terapijska efikasnost izražava se u vrijednosti INR-a (International Normalized Ratio), koji se temelji na vrijednosti protrombinskog vremena, ali omogućuje uniformnost bez obzira na laboratorij i korišteni reagens.

Intenzitet peroralne antikoagulantne terapije uvjetovan je indikacijom. Preporučena terapijska širina INR-a za liječenje i prevenciju venske tromboze iznosi 2,0 – 3,0, a za liječenje se rekurentnih venskih tromboza preporuča INR između 3,0 i 4,5.²⁵

Opći princip antikoagulantnog liječenja nije upitan, ali dužina liječenja i heparinom i peroralnim antikoagulantima još je uvijek otvoreno pitanje.

Najnovija istraživanja pokazala su da se heparinska terapija može prekinuti nakon pet do sedam dana, uz pravodobno uvođenje peroralne antikoagulantne terapije. Standardna preporuka za trajanje peroralne antikoagulantne terapije varira od tri do šest mjeseci za prvu epizodu bolesti,²⁶⁻³⁰ a za recidiv trombotičkog procesa liječenje ne bi smjelo trajati manje od 24 mjeseca.³¹

Izbor dužine liječenja, međutim, nije unificiran, već zahtijeva individualni pristup svakom bolesniku i ovisi o nizu čimbenika. To su priroda, opsežnost i lokacija procesa, tok bolesti, uključujući razvoj, tok i trajanje posttrombotskog sindroma, osobine bolesnika kao što su dob, raniji tromboembolijski događaji, obiteljska anamneza. Važno mjesto među tim čimbenicima zauzima i postojanje čimbenika rizika za trombozu, te njihove karakteristike, kao i postojanje rizičnih elemenata za pojavu krvarećih komplikacija.

Liječenje izolirane tromboze potkoljenice kraće je nego liječenje opsežnih proksimalnih tromboza nogu ili gornjeg ekstremiteta. Lošiji tok bolesti s razvojem posttrombotskog sindroma, ranije tromboembolijske komplikacije, te pozitivna obiteljska anamneza, također su razlog dužeg liječenja. Starija životna dob, uz postojanje rizičnih faktora za nastanak krvarećih komplikacija razlozi su za kraće trajanje liječenja.

Faktori rizika za nastanak venske tromboze važan su čimbenik pri odluci o dužini liječenja. S obzirom na njihove karakteristike, mogu se podijeliti na tranzitorne i kontinuirane. Tranzitorni faktori rizika (trauma, operativni zahvati, pogotovo ortopedski, imobilizacija i nepokretnost bolesnika, hormonalna terapija, trudnoća) udruženi su s manjom stopom recidiva bolesti te uvjetuju kraće liječenje.^{28,32} Naprotiv, prisutnost kontinuiranog faktora rizika u bolesnika s DVT-om (životna dob iznad 70 godina, trombofilni premećaji, maligna bolest, šećerna bolest, policitemija, ranije tromboembolijske bolesti, varikoziteti) uvjetuju izbor dužeg liječenja, ponekad i doživotnog.

Posebno mjesto pri odabiru dužine liječenja svakako zauzimaju bolesnici s trombofilnim poremećajem. Neki poremećaji, kao nasljedni deficit AT, proteina C ili S, homozigotni oblik faktora V Leiden ili antifosfolipidni sindrom, praćeni multiplim tromboembolijskim događajima, uvjet su odluke o doživotnoj antikoagulantnoj terapiji. Za ostale trombofilne poremećaje pitanje dužine liječenja još uvijek nije definirano.^{33,34}

Trajno liječenje, osim za već spomenute bolesnike s trombofilnim poremećajima, predodređeno je i za bolesnike s aktivnim malignomom, pogotovo ako su na kemoterapiji, za bolesnike s rekurentnim epizodama idiopatskih venskih tromboza, s izrazito opsežnim trombozama te teškim, za život ugrožavajućim, plućnim embolijama.^{33,34}

Doprinos problemu definiranja dužine liječenja venske tromboze pokušali su dati mnogi autori. Pokušaj skraćivanja antikoagulantne terapije na vrijeme kraće od tri mjeseca, nije dao dobre rezultate. U svim opisanim slučajevima četverotjedno ili šestotjedno liječenje imalo je značajno veću incidenciju recidiva bolesti, u odnosu na tromjesečno ili šestomjesečno liječenje.^{24,26-30,35} Ni produženje liječenja na razdoblje duže od standardno preporučenog (duže od 6 odnosno 12 mjeseci), nije pokazalo značajno smanjenje incidencije recidiva.³⁶

Trudnoća i puerperij stanja su posebno visokog rizika za nastanak venske tromboze, pogotovo ako pos-

toji neki drugi predisponirajući čimbenik kao ranija tromboembolijska bolest, pozitivna obiteljska anamneza ili perzistiranje nekog od trombofilnih poremećaja.

Liječenje akutnog procesa tijekom trudnoće provodi se heparinom, standardnim u intravenskoj infuziji, ili niskomolekularnim, a liječenje se nastavlja subkutanom primjenom heparina tijekom cijele trudnoće, intrapartalno, te postpartalno tri do sedam dana. Sljedećih šest tjedana liječenje se nastavlja subkutanom primjenom heparina ili peroralnom antikoagulantnom terapijom.³⁷

U specifičnim slučajevima, kod opsežnih proksimalnih tromboza, tromboza zdjelice, gornje šuplje vene, aksilarne vene ili tromboza centralnoga venskog katetera, liječenje može započeti tromboliticima, a nastavlja se heparinom i peroralnom antikoagulantnom terapijom.

Kirurško liječenje DVT-a u obliku trombektomije zbog mogućih komplikacija rijetko je indicirano, i to isključivo u slučajevima prijeteće venske gangrene.

ZAKLJUČAK

Postojeći principi liječenja DVT-a nisu se mijenjali gotovo pola stoljeća. Čine ih antikoagulantni lijekovi, i to inicijalno heparin uz nastavak peroralnim antikoagulantima kao oblikom sekundarne profilakse. Intenzitet liječenja je definiran, a otvoreno pitanje čini dužina ovakva liječenja. Na izbor dužine antikoagulantnog liječenja utječu mnogobrojni čimbenici, te odluka o tome zahtijeva individualnu prosudbu.

Pojavom niskomolekularnog heparina, jednostavnije i sigurnije primjene, te pojavom novih oblika antikoagulantnih i antitrombotičkih lijekova nazire se budućnost liječenja ove bolesti. "Home-treatment" ili kućno liječenje, uz odgovarajuću edukaciju liječnika i bolesnika, koje u nekim bogatijim sredinama već perzistira, rezultat će jednostavnijim i jeftinijim liječenjem. Nama za sada preostaje adekvatna primjena profilaktičkih mjera, što ranija dijagnostika bolesti, uz primjereno antikoagulantno liječenje.

LITERATURA

- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of venous thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
- Prandoni P, Lensing A, Cogo A, Cupponi S, Villata S, Carta M i sur. The long-term clinical course of acute venous thrombosis. *Ann Int Med* 1996; 125:1-6.
- Virchow R. Neuer Fall von todlicher Emboli der Lungenarterie. *Arch Pathol Anat* 1856;10:225
- Rutherford RB. The management of venous disorders. *Vascular surgery*. Fourth Edition, W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace & Co Philadelphia. 1995. Volume II, 1792-1814.
- Schaub RG, Lynch RP, Stewart GJ. The response of canine veins to three types of abdominal surgery: A scanning and transmission electron microscopic study. *Surgery* 1978;83:411.
- Stewart GJ, Alburger PD, Stone EA, Soszka TW. Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. *J Bone Joint Surg* 1983; 65A:97.
- Lothar T. Thrombophilia, *Clinical Laboratory Diagnostic. Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. First Edition. Th-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, 1997; 579-586.
- Schafer AI. Bleeding end thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64:1-12.
- Pabinger I, Schneider B, and The GTH Study Group on Natural Inhibitors. The thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency: a cooperative retrospective study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1996; 16:742-748.
- Bertina RM. Specificity of protein C and protein S assay. *Res Clin Lab* 1990; 20:127-138.
- Malm J, Laurell M, Nilsson IM, Dahlback B. Thromboembolic disease - critical evaluation of laboratory investigation. *Thromb Haemost* 1992; 68:7-13.
- Dahlback B. Physiological anticoagulation - resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *J Clin Invest* 1994;94:923-927.
- Rosen SB, Sturk A. Activated protein C resistance - a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:501-516.
- Bick RL. Antiphospholipid thrombosis syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Haematol* 1997; 65:193-213.
- Triplet DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res* 1995; 78:1-38.
- Khamashata MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid - antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
- Doutremepuich F, Aguejof O, Beloungue ME, Doutremepuich C. Fibrinogen as a factor of thrombosis: experimental study. *Thrombosis Research* 1998;90:57-64.
- Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, Van Der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen level, as risk factor for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71:719-722.
- Porter JM, Moneta GL, and An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: An update. *J Vascul Surg* 1995; 21:635-645.
- Hartscuk JM, Greenfield LV. Postoperative thromboembolism: a clinical study with 125I fibrinogen and pulmonary scanning. *Arch Surg* 1973; 107:733-739.
- Coon WW, Coller FA. Some epidemiologic consideration of thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109:487-501.
- Sartwell PE, Masi AJ, Arthes FG. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case - control study. *Aust Ann Med* 1969; 90:365-380.
- Kandrotas RJ. Heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22:359-374.
- Fennerty AG, Thomas P, Backhouse G, Bentla DP, Campbell IA, Routledge PA. A comparison of 3 and 6 weeks

- anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. *Clin Lab Haemat* 1987; 9:17-21.
25. British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation. *J Clin Pathol* 1990; 43:177-183.
 26. Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E i sur. 1 month versus 6 months therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985; 218:279-284.
 27. O Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972; 2: 1104-1107.
 28. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340:873-876.
 29. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelta. The duration of oral anticoagulant after deep vein thrombosis - a randomized study. *Acta Med Scand* 1985; 217:547-552.
 30. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P. i sur. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-1665.
 31. Schulman S, Granovist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P. i sur. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-397.
 32. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128-1133.
 33. Pechet L. Oral anticoagulants. *Biomedical Progress* 1999; 12:8-12.
 34. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1708- 1711.
 35. Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinol* 1996; 7:507-514.
 36. Vukelić-Damijani N. Uspješnost antikoagulantnog liječenja duboke venske tromboze ekstremiteta. Rijeka: Medicinski fakultet, 2000; 77-78.str. Magistarski rad.
 37. Girling JC, de Swiet M. Thromboembolism in pregnancy: an overview. *Current Opinion Obstet Gynecol* 1996; 8:458-463.