

UPORABA ANTIKOAGULANTOV IN HEMOSTATIČNIH DEJAVNIKOV PRI KRITIČNO BOLNEM OTROKU

Majda Benedik-Dolničar, Lidija Kitanovski

Izvleček

Avtorici opisujeta uporabo nizkomolekularnih heparinov in drugih antikoagulantov. Prikazan je tudi pregled hemostatskih zdravil, kot so DDAVP, antifibrinolitiki, hormoni in fibrinska lepila.

Uvod

V zadnjem desetletju se je pogostost tromboze in embolije (TE) pri otrocih značilno povečala, predvsem zaradi vedno bolj uspešne terciarne oskrbe težkih primarnih bolezni, kjer so ti zapleti najpogostejši. Standardno antitrombotično zdravljenje pri otrocih je začetno kratkotrajno dajanje nefrakcioniranega heparina, čemur sledi dolgotrajno dajanje antikoagulantov v obliki tablet. Obe zdravili imata več slabih strani, kar moti optimalno zdravljenje in preprečevanje TE. Nepredvidljiva je farmakokinetika, potrebno je pogosto laboratorijsko spremljanje ob slabem venskem dostopu, težko je doseči in vzdrževati ciljno vrednost aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (APTČ) in predvsem INR-a. Obstojata tudi nevarnost za krvavitev in osteoporozo in za pojav heparinske trombocitopenije (1). Standardni heparin je idealen za preprečitev tromboze pri bolniku z veliko možnostjo za krvavitev in verjetnim nujnim kirurškim posegom, ker ga lahko hitro nevtraliziramo s protaminom zaradi kratke razpolovne dobe (2).

V zadnjih dveh desetletjih so iskali nove antikoagulate in odkrili nizko molekularni heparin (NMH), nato pa še heparinoide.

Pri bolnikih z diseminirano intravaskularno trombozo pa so v več študijah skušali ugotoviti učinkovitost in smiselnost uporabe koncentrata antitrombina III (AT), direktnega inhibitorja trombina.

Intenzivno terciarno oskrbo otrok lahko spremljajo tudi čezmerne krvavitve. Za preprečitev ali zaustavitev krvavitve lahko uspešno uporabljamo zdravila, ki delujejo hemostatsko, npr. novejšo varno obliko fibrinskega lepila ali pa starejše hemostatike, kot so DDAVP (desmopresin), antifibrinolitiki in hormoni.

Antikoagulanti

I. Nizko molekularni heparini

NMH tako kot nefrakcionirani heparin okrepi učinek naravnega inhibitorja antitrombina III (AT) na trombin in aktivirani faktor X (FXa). Ta učinek je pri NMH močnejši na FXa, pri nefrakcioniranem pa je na oba enak.

Učinki NMH na uravnavanje trombina so v plazmi novorojenčkov večji kot pri odraslih zaradi relativnega presežka AT v primerjavi s protrombinom. Pri novorojenčkih je to razmerje 1.5:1, pri odraslih pa 1:1.

NMH ima prednosti, ker je farmakokinetika in zato antikoagulantni odgovor bolj predvidljiv, ker ga dajemo s podkožno injekcijo, ker laboratorijsko spremljanje ni ali pa je le redko potrebno in ker je tveganje za pojav heparinske trombocitopenije in osteoporoze manjše (1).

Splošne indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje so pri otrocih podobne kot pri odraslih. Pogostost specifičnih stanj in osnovnih bolezni, ki tako zdravljenje potrebujejo, pa so različni. Npr. pri otrocih sta miokardni infarkt in cerebrovaskularni insult najredkejši

bolezni, ki zahtevata tako zdravljenje, pri odraslih pa najpogostejši. Pri otrocih tudi 95% tromboz in embolij nastane sekundarno zaradi prezgodnjega poroda, rakave bolezni, poškodbe, operacije, prirojene srčne napake, sistemskega eritematoidnega lupusa. Le v približno 10% so vzrok prirojene motnje, ki povečajo tveganje za trombozo. V 40% globokih tromboz pri otrocih in prek 80% pri novorojenčkih so neposredni vzrok TE namestitve centralnih venskih dostopov (3). V 2/3 od teh se pojavi TE v zgornjem venskem sistemu (4). Največja nevarnost za pojav tromboze je v obdobju dojenčka in pri mladostnikih (3,4). Navodila za uporabo antikoagulacijskega zdravljenja se nanašajo na odrasle, toda optimalno preprečevanje in zdravljenje TE pri otrocih se razlikuje zaradi še dozorevajočega sistema hemostaze (1,3,5). Npr. pri otrocih se odmerki warfarina/kg TT, da se doseže enak INR, zmanjšujejo z naraščanjem starosti. Dojenčki potrebujejo najvišje odmerke (0,32 mg/kg), mladostniki pa najnižje (0,09 mg/kg). Pri odraslih pa so potrebni odmerki warfarina od 0.04 do 0.08 mg/kg TT. Veljavna navodila za zdravljenje TE so vzdrževanje INR med 2,0 do 3,0, za otroke z umetnimi srčnimi zaklopkami pa med 2,5 do 3,5. Toda biološki in klinični podatki kažejo, da bi bil lahko optimalni INR pri otrocih nižji. Pri otrocih je namreč sposobnost tvorbe trombina znižana zaradi nizke koncentracije protrombina. Vrednosti protrombina pri podobnem INR so pri otrocih in odraslih podobne, povišana pa je inhibicija trombina zaradi vezave na α_2 makroglobulina. To je mehanizem, ki vodi do povečane regulacije trombina pri otrocih (3,6,7).

Pri dojenčkih in otrocih z NMH dosežemo 3 do 4 ure po prvem podkožnem dajanju terapevtsko raven anti-FXa. Ciljna terapevtska raven anti-FXa je 0.5 do 1.0 E/ml po podkožnem dajanju enoxaparina vsakih 12 ur v odmerku 1.0 mg/kg pri otrocih, starih nad 2 meseca, in po povprečnem odmerku 1.6 mg/kg pri dojenčkih, mlajših od 2 mesecev. Pri dajanju reviparina dosežemo enako terapevtsko raven po podkožnem dajanju 100 E/kg vsakih 12 ur pri otrocih, težjih od 5 kg, za nižjo telesno težo pa ni jasnih navodil (1,4).

Natančna farmakokinetika preventivnih odmerkov NMH je na voljo le za reviparin. Eno do 4 ure po prvem podkožnem dajanju 50 E/kg se doseže želena raven antiFXa (0,1 do 0,3 E/ml) pri otrocih lažjih od 5 kg in po 2 urah 30 E/kg pri otrocih, ki so težji od 5 kg. Pri ledvičnem popuščanju pa je bolje uporabiti nefrakcionirani heparin, ker se NMH izloči iz plazme le skozi ledvice (1,4).

Več študij z enoksaparinom, reviparinom in dalteparinom je pokazalo, da gre za učinkovito in varno antikoagulantno zdravljenje pri dojenčkih in otrocih različnih starosti in z različnimi vzroki za pojav TE ali za tveganje za razvoj TE. Težke krvavitve so redke in so običajno povezane z osnovno boleznijo. Pri težki klinični krvavitvi dajanje protamin sulfata popolnoma izniči antitrombinski učinek, a le v 30 do 60%, odvisno od vrste NMH, nevtralizira aktivnost anti-FXa (8). Vendar kljub temu študije pri živalih kažejo, da protamin sulfat popolnoma zaustavi krvavitev zaradi dajanja NMH (1). Osnova za odmerjanje protamin sulfata pa je količina NMH, ki ga je bolnik prejel v zadnjih 8 urah. Običajno je največji odmerek za nevtralizacijo 100 E aktivnosti anti-FXa 1 mg protamin sulfata, ki ga dajemo raje v obliki manjših ponovljenih odmerkov ali v infuziji (1,8). Najpogosteje pa se pojavijo le majhne krvavitve in sicer mezenje iz mest, kjer je vstavljen kateter (9,10).

Študije pri odraslih kažejo, da laboratorijsko spremljanje učinka preventivnih in terapevtskih odmerkov NMH ni potrebno. Novorojenčki in dojenčki potrebujejo višje odmerke NMH kot starejši otroci, ker je farmakokinetika NMH odvisna od starosti in telesne teže. Velikokrat se NMH pri otrocih daje dalj časa kot pri odraslih. Tudi običajno pri otrocih z težkimi osnovnimi boleznimi, lahko pričakujemo pojav ledvičnega popuščanja ali pridobljene motnje koagulacije krvi. Zato je določitev anti-FXa 4 ure po podkožnem dajanju NMH pri otrocih, ki prejemajo terapevtske odmerke potrebno zgodaj v zdravljenju in nato ponovno, če je potrebno odmerek prilagoditi. Če pa je dosežena želena raven anti-Xa, ga kontroliramo redko, in če je stabilen, enkrat mesečno (1). Ker pa tudi NMH lahko, čeprav redkeje, povzročijo trombo-

citopenijo, preverimo pred uvedbo in 3 do 5 dni po uvedbi število trombocitov. Pri padcu števila trombocitov na polovico ali ob nastanku nove tromboze dajanje NMH prekinemo (8).

2. Heparinoidi

Danaparoid je heparinoid, sestavljen iz nizko molekularnih in neheparinskih glikozaminoglikanov. V 84% vsebuje heparan sulfat, ki reagira z AT in v glavnem učinkuje proti aktivnosti FXa, v 12% pa dermatan sulfat, ki deluje na heparinski kofaktor II. Daje se v obliki podkožnih injekcij 2-krat dnevno in je varen ter učinkovit pri preprečevanju in zdravljenju TE. Uspešno ga lahko uporabimo tudi pri otrocih in odraslih, pri katerih je NMH povzročil nastanek trombocitopenije, ki paradokсно poveča nagnjenje k trombozi (2,8).

Tudi za trombin specifična inhibitorja lepirudin (rekombinanta beljakovina, ki je podobna naravnemu inhibitorju trombina - hirudinu) in argatroban (sintetični analog arginina) lahko uporabljamo pri heparinski trombocitopeniji. Pri vseh treh pa je potrebno zelo natančno odmerjanje, ker ni specifičnega antidota (2).

Učinkovitost danaparoida ugotavljamo z določitvijo anti-FXa, učinkovitost lepirudina in argatrobana pa z APTČ (2).

3. Koncentrat antitrombina

Trenutno razpoložljivi koncentradi antitrombina (AT) so pridobljeni iz plazme in so virusno inaktivirani. AT v komercialnih preparatih ni enak naravnemu AT, saj so ugotavljali (11), da se v komercialnih preparatih približno 40% AT nahaja v neaktivni, latentni obliki (L-obliki), kar je najbrž posledica sprememb, ki nastopijo v proteinski konfiguraciji med procesom virusne inaktivacije. Klinični pomen uporabe tako spremenjenega materiala ni znan, vendar najbrž zniža učinkovitost nadomeščanja AT, zdi se tudi, da lahko L-oblike celo pospešijo vnetni odgovor (12).

Koncentrat AT se uporablja za zdravljenje prirojenega in pridobljenega pomanjkanja AT, slednje je povezano s stanjem diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). AT je edino zdravilo, ki so ga pri bolnikih z DIK-om preizkušali v prospektivnih randomiziranih študijah. Več študij o njegovi uporabi pri DIK-u na živalskih modelih je pokazalo izboljšanje koagulacijskih abnormalnosti in organske prizadetosti, nekatere pa tudi manjšo umrljivost (13-16). Sledilo je dokaj intenzivno proučevanje njegovega učinka na ljudeh (17-25). Dve meta analizi opravljenih študij (21,26) kažeta na manjšo umrljivost pri bolnikih s sepsa, kadar so uporabili AT. Na podlagi rezultatov študij pa *ni moč izdvojiti skupino bolnikov, pri katerih je korist zdravljenja z AT največja*. Čas eliminacije AT pri bolnikih z DIK-om je znatno krajši. Zdi se, da so za zmanjšanje umrljivosti potrebne visoke (supranormalne) doze AT (16) pri katerih dosežemo vsaj 120 % raven AT v plazmi in da je uporaba visokih doz AT varen pristop (19). V eni od študij (17) so ugotavljali večjo pojavnost krvavitev ob istočasni uporabi AT in heparina, kot pri samostojni uporabi heparina ali AT. Nedavno so začeli z veliko dvojno slepo placebo-kontrolirano multicentrično študijo (faza III), ki je zajela 2300 bolnikov. Kmalu bodo objavljeni končni rezultati te študije (27).

Ker trenutno ni dovolj dokazov, ki bi podpirali rutinsko uporabo AT pri DIK-u naj bo odločitev o njegovi uporabi pri posameznem bolniku individualna (tako kot naj bo individualen celoten pristop k zdravljenju bolnika z DIK-om) in naj temelji na klinični presoji (kliničnem stanju bolnika in pričakovani umrljivosti). Zaenkrat se zdi *njegova uporaba opravičena pri bolnikih s težkim DIK-om*, z znaki večorganske odpovedi in z visoko pričakovano umrljivostjo (12,28,29). Če se zanj odločimo, ga uporabimo čimprej v poteku zdravljenja. Cilj zdravljenja naj bo doseči vsaj 125 % ali višji serumski nivo AT. *Potrebno dozo izračunamo po sledeči formuli:*

$$\text{Potrebno število enot AT} = (\text{želeni nivo AT} - \text{izmerjeni nivo AT}) \times 0,6 \times \text{TT (kg)} \quad (30)$$

Zaradi premalo dokazov o uspešnosti AT, visoke cene zdravljenja z njim in nenazadnje možnosti njegovega neugodnega delovanja pa v skupini bolnikov z nizko pričakovano umrljivostjo in utemeljenim upanjem na dober izhod stanja njegova uporaba ni opravičena (12,29).

4. Koncentrat proteina C

Na voljo je iz plazme pridobljen, virusno inaktiviran in rekombinantni koncentrat proteina C. Uporablja se lahko pri prirojenem pomanjkanju proteina C in pridobljenih stanjih njegovega pomanjkanja, kot je sindrom DIK, kjer ima uporaba proteina C ugoden učinek tudi na fibrinolizo, saj močno inhibira PAI-1 (angl. plasminogen activator inhibitor; PAI), ki je inhibitor aktivatorja tkivnega plazminogena (t-PA) (31).

Zaenkrat njegovo uporabnost pri bolnikih z DIK-om še proučujejo v kliničnih študijah. Pri opicah je protein C preprečil koagulopatske in smrtne učinke infuzije *E. coli* (32). Poročajo o uspešni uporabi proteina C ali aktiviranega proteina C pri bolnikih s sepso (večinoma meningokokcemijo) (33-37). Nedavno objavljena multicentrična randomizirana, placebo kontrolirana študija (38) (faza III), ki je zajela 1690 bolnikov s sitemskim vnetjem in večorgansko odpovedjo (približno polovica jih je prejela protein C) je pokazala korist uporabe proteina C, vendar tudi večjo nevarnost krvavitve pri zdravljenih bolnikih.

Hemostatična zdravila

Če je krvavitev posledica specifične motnje strjevanja krvi, je cilj zdravljenja popraviti to motnjo. Toda nadomestno zdravljenje vedno ni mogoče, ker je krvavitev morda posledica številnih motenj ali je vzrok sploh neznan. V takem primeru so potrebna oziroma uporabna zdravila, ki niso pridobljena iz krvi, in pomagajo pri zaustavitvi krvavitve (39). Uporabna pa so tudi pri bolnikih, ki odklanjajo transfuzijo krvi, in pri bolnikih, ki imajo operativni poseg, katerega spremljajo velike izgube krvi, kar zahteva transfuzijo več enot darovane krvi (40). Od teh zdravil so dokazano klinično učinkovita antifibrinolitična zdravila, desmopresin, hormoni in fibrinska lepila (2).

I. Antifibrinolitiki

Napačna tvorba ali prehitro raztapljanje fibrina privede do pretiranih in ponavljajočih se krvavitev. Nezaželeno razgradnjo fibrina lahko preprečimo z antifibrinolitičnimi zdravili, ki stabilizirajo fibrinske strukture. Antifibrinolitično aktivnost pri človeku imajo tri substance (tabela 1). Dve sta sintetična analoga aminokislina lizin. To sta **traneksamična kislina** (TA; 4-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid), poznana kot Cyklokapron in ϵ -**aminokaproična kislina** (EACA; 6-aminohexanoic acid) pod imenom Amicar. Tretji pa je naravni serinski proteazni inhibitor, **aprotinin**. Aprotinin je bil prvič izoliran leta 1930 iz bovinih bezgavk (41) EACA in traneksamična kislina pa sta bili sintetizirani leta 1957 in 1962 (42,43).

Tabela 1: Antifibrinolitiki (72).

| zdravilo | vir | mol.teža (daltoni) | struktura | mehanizem | razpol.čas (t 1/2)(h) | izločanje |
|-----------|---------------|--------------------|---|--|-----------------------|-----------|
| EACA | sintetski | 131 | 6-aminohexanoična kislina lizinski analog | kompetit. inhibitor plazmin(ogen)ske vezave | 2 | ledvica |
| TA | sintetski | 157 | 4 (aminomethyl) cyclohexane karboksilna kislina lizinski analog | kompetit. inhibitor plazmin(ogen)ske vezave | 2 | ledvica |
| aprotinin | bovina pljuča | 6.5 | 58 AK peptid | širokospek. serinska proteaza, vezava na aktivno mesto | 2 | ledvica |

I.I. Traneksamična kislina

Traneksamična kislina (angl. tranexamic acid; TA) doseže antifibrinolitično aktivnost z blokado lizinskih vezavnih mest na molekuli plazminogena in posledično inhibicijo interakcije plazminogena in težkih verig plazmina z lizinskimi ostanki na površini fibrina. Čeprav lahko tvorba plazmina poteka neokrnjeno, se je ta nesposoben vezati na fibrin in ga razgraditi. TA je 6 do 10-krat bolj učinkovita v sposobnosti vezave na plazminogen/plazmin kot EACA (44-46). Supresija fibrinolize, ki jo povzroči TA se kaže pri kirurških bolnikih z zmanjšano koncentracijo D-dimera, nima pa nobenega vpliva na parametre koagulacije krvi (47). Istočasna uporaba heparina ne vpliva na aktivnost TA (48). Maksimalna plazemska koncentracija TA nastopi 3 ure po zaužitju (49). Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na farmakokinetiko zdravila. Več kot 95% se je izloči nespremenjene v urinu (49). Celotno kumulativno izločanje po intravenski uporabi znaša 90% v 24 urah (44,45). Pri terapevtski plazemski koncentraciji (5-10 mg/L) se šibko veže na plazemske proteine (le 3%), pretežno na plazminogen (50). Prehaja preko hematoencefalne bariere (51) in placente (52,53), izločanje v materino mleko je minimalno (54). Po sistemski uporabi je ne zaznamo v slini, 2-minutno izpiranje ust s 5% vodno raztopino TA pa poveča njeno plazemsko koncentracijo na 2 mg/L (55).

TA se dobro prenaša. Stranski učinki so redki in običajno omejeni na slabost ali drisko, včasih povzročajo ortostatske reakcije. Teoretično je z njeno uporabo povezano povečano tveganje za nastanek tromboz in obstaja nekaj posameznih opisov primerov cerebralne tromboze (56,57) arterijske tromboze (58), akutne ledvične insuficience (59,60) in okluzije koronarnega grafta (61) pri bolnikih, ki so prejeli TA. Vendar pa rezultati kontroliranih kliničnih študij teh opažanj niso potrdili. Večja je bila le incidenca cerebralne ishemije pri bolnikih s subarahnoidalno krvavitvijo, ki so prejeli TA (62,63). Pri ženskah s krvavitvijo v nosečnosti niso ugotavljali trombogenega učinka TA (64). Ne poročajo o mutagenosti TA ali njenih škodljivih učinkih na plod (65,66). O retinalnih spremembah pri ljudeh ne poročajo (67). Opisani so primeri motenj barvnega vida (68) in v tem slučaju svetujejo ukinitvev zdravljenja s TA.

Doziranje in način uporabe TA

TA se nahaja v različnih oblikah za *peroralno* (tablete 500 mg, raztopina 500 mg/5 ml) in *intravensko* (ampule 500 mg/5 ml) uporabo. Čeprav so uporabo TA proučevali v različnih kliničnih situacijah so v različnih državah indikacije, pri katerih je njena uporaba dovoljena različne. Sledeča priporočila se nanašajo na doze, ki jih priporoča proizvajalec in na sheme doziranja, ki so jih najpogosteje uporabljali klinični raziskovalci v študijah: Za lokalno antifibrinolizo svetujejo 500 mg do 1 gram TA v počasni intravenski injekciji trikrat dnevno ali 1-1,5 gram per os 2 do 3 krat dnevno (68). Pri otrocih uporabljamo TA v dozi 25 mg/kg telesne teže (TT) /dozo (68). Za sistemsko antifibrinolizo se priporoča enkratna doza TA 10 mg/kg TT ali 1 gram (pri odraslih) v počasni intravenski injekciji (68).

Doziranje in način uporabe za posamezne specifične indikacije so sledeče:

- *srčne operacije z zunajtelesnim obtokom*: ni uradnih priporočenih shem doziranja. Najpogosteje so bolniki v kliničnih študijah prejeli TA v intravenskem bolusu 10 mg/kg TT v 20-30 minutni infuziji pred priključitvijo na zunajtelesni obtok in nato v infuziji s hitrostjo 1 mg/kg/uro med uporabo zunajtelesnega obtoka. Z višjimi dozami niso dosegli boljšega učinka (69).
- *oralna kirurgija*: pri bolnikih s hemofilijo in operativnim posegom v ustni votlini svetujejo 1-1,5 gram (25 mg/kg TT) TA vsakih 8 ur ali izpiranje ust z 4,8 do 5% raztopino TA v trajanju 2 minut 4-krat dnevno 7 dni (ta režim so najpogosteje uporabili pri bolnikih, ki so prejeli peroralne antikoagulate)

- *drugi operativni posegi:*
 - *kolenska artroplastika:* uporabljali so intravensko infuzijo TA 10-15 mg/kg TT pred popuščanjem manšete, z eno ali dvema dodatnima dozama v 3 urnih razmakih, kadar je bilo potrebno
 - *ortotopna transplantacija jeter:* uporabljali so intravensko infuzijo TA 40 mg/kg TT/uro (max. doza 20 gramov) z dobrim učinkom
 - *transuretralna operacija prostate:* uporabljali so peroralno perioperativno zdravljenje s TA v dnevni dozi 6 -12 gramov 4 dni oz. pri prostatektomiji perioperativno intravensko terapijo z 0,5 - 1 gramom TA 3 x dnevno in nato per os 1 gram 3 – 4 krat dnevno.
- *krvavitve iz zgornjega dela prebavil:* uporabljali so dnevno dozo 4,5 - 6 gramov TA (razdeljeno v 3 - 6 dnevni odmerki) 5-7 dni. Prve 2 - 3 dni so jo večinoma uporabljali intravensko, nato so nadaljevali s peroralnim zdravljenjem
- *ginekološke indikacije:*
 - *menoragija:* svetujejo 1-1,5 gram TA 3-4 krat dnevno, 3 do 5 dni
 - *konizacija cerviksa:* priporočajo peroralno 1,5 gram TA trikrat dnevno
- *druge indikacije:*
 - *travmatska hifema:* priporočajo peroralno 1-1,5 gram TA trikrat dnevno
 - *hereditarni angionevrotski edem:* svetujejo peroralno 1,5 gram TA 3 krat dnevno

Uporaba TA je *kontraindicirana* pri bolnikih s podatkom o *preboleli tromboembolični bolezni*. Svetuje se uporaba *nižjih doz pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem* (68). Antifibrinolitiki so pri *DIK-u običajno kontraindicirani*. Čeprav so sicer pri bolnikih s krvavitvijo uporabni, pa pri DIK-u še dodatno zavrejo že tako zavrt sistem fibrinolize in resno pospešijo nalaganje fibrina oziroma onemogočajo njegovo razgradnjo. *Izjema* so stanja DIK-a, pri katerih krvavitve pogojuje pretežno močno aktivirana sistemska fibrinoliza (70). Gre za *redke oblike koagulacijskih motenj* povezane z akutno promielocitno levkemijo (AML-M3) ali včasih s karcinomom prostate. Pri teh stanjih je namreč *v ospredju primarna hiperfibrinoliza*, ne toliko DIK v pravem pomenu besede, in zato je njihova uporaba lahko koristna (71).

1.2. ε - aminokaproična kislina

Mehanizem delovanja ε-aminokaproične kisline je enak kot pri TA. Zaradi njene manjše sposobnosti (za 6 -10 krat v primerjavi s TA) vezave na plazminogen/plazmin je potrebna uporaba višjih odmerkov. Obstaja v peroralni (tablete 500 mg, raztopina) in intravenski obliki. Povezana je z več stranskimi učinki kot TA, lahko povzroča ventrikularne aritmije, hudo hipotenzijo in hipokalemijo. Začetna peroralna doza EACA je 100-200 mg/kg TT (max. doza 10 gramov), ki ji sledi doza 50-100 mg/kg TT/dozo (max. doza 5 gramov) vsakih 6 ur. V različnih študijah so jo uporabljali za specifične indikacije po določenem dozirnem režimu, kot npr. pri operacijah srca v bolusni dozi 15 mg/kg TT, ki ji je sledila kontinuirana infuzija EACA s hitrostjo 1,5 mg/kg/h (72). Podobno kot TA se je tudi EACA izkazala za učinkovito pri zmanjšanju krvavitev po srčnih operacijah in drugih posegih oz. stanjih (72,73).

1.3. Aprotinin

Je naravni serinski proteazni inhibitor, ki z aktivnim mestom različnih serinskih proteaz (vključujoč komponente fibrinolitičnega, komplementnega, kinin-kalikreinskega in intrinzičnega koagulacijskega sistema) tvori reverzibilne inhibitorne komplekse in hkrati ščiti trombocite s tem, ko pomaga ohranjati njihove površinske glikoproteinske receptorje (74).

Aprotinin je neaktiven, če ga damo per os. Uporabljamo ga intravensko. Njegov odmerek je najpogosteje predstavljena v obliki kalikrein inaktivatorskih enot (KIU), pri čemer je 100.000 KIU ekvivalentno 14 mg ali 2,15 μmol/L čistega aprotinina (75). Pri

bolnikov z operacijo srca in zunajtelesnim obtokom je učinek aprotinina najpogosteje primerjan s TA in v številnih študijah so dokazali učinkovitost aprotinina pri zmanjšanju pooperativnih izgub krvi po operacijah srca (76-79).

Poročajo o povečani tvorbi trombusov na pljučnih arterijskih katetrih pri uporabi EACA in aprotinina (80,81) in o večji nagnjenosti k perioperativnemu miokardnemu infarktu pri bolnikih, ki so prejeli aprotinin (82). Kasnejše študije niso dokazale njegovega vpliva na odprtost graftov ali pooperativno umrljivost (83-85). Dodaten stranski učinek antifibrinolitikov je vpliv na ledvično funkcijo in poročajo o vplivu aprotinina na pojav pooperativnega ledvičnega popuščenja (86). Najverjetnejši vzrok za to je nezadostna medoperativna antikoagulacija v prisotnosti aprotinina. Zaradi z aprotininom posredovane inhibicije intrinzičnega koagulacijskega sistema se namreč parcialni tromboplastinski čas podaljša. Na glavne posrednike in vivo koagulacije, to je ekstrinzično pot in tkivni faktor pa aprotinin ne vpliva. Nepoznavanje vpliva aprotinina na laboratorijsko spremljanje antikoagulacije lahko povzroči nezadostno intraoperativno uporabo heparina. Dodatna neugodnost aprotinina je možnost anafilaktičnih reakcij. Aprotinin sproži imunski odgovor in pri kar 50% bolnikov, ki so prejeli visoke doze aprotinina znotraj 3 mesecev po izpostavitvi ugotavljajo prisotnost specifičnih IgG protiteles in pri kar polovici teh protitelesa zaznamo še po štirih letih (87,88). Diefenbach poroča o anafilaktičnem šoku ob ponovni uporabi aprotinina (89). Proizvajalec ocenjuje tveganje anafilaktične reakcije na 0,5 %, tveganje lahko naraste na 6-9 % po ponovni uporabi (90,91). Čeprav ima morda aprotinin prednost pred sintetskimi antifibrinolitiki zaradi ugodnega varovalnega učinka na trombocite pa možnost alergičnih reakcij, njegov vpliv na laboratorijsko monitoriranje antikoagulacijskega učinka istočasno uporabljenih antikoagulantov (heparina) in znatno višja cena aprotinina v primerjavi s sintetskimi antifibrinolitiki do neke mere omejujejo njegovo uporabo. Ni enotnih stališč o optimalni antifibrinolitiki terapiji pri srčnih operacijah, potrebne bodo obsežnejše analize.

2. Desmopresin (DDAVP)

1-deamino-8-D-arginin vasopresin, desmopresin ali DDAVP je sintetični analog fiziološkega hormona hipofize L-arginin vazopresina. Ne prenaša virusov, je poceni in ga je na trgu dovolj (92).

DDAVP povzroči dvig koncentracije faktorja (F) VIII in von Willebrandovega faktorja (vWF) v plazmi pri zdravih ljudeh, pri bolnikih, ki že imajo zvišane vrednosti teh faktorjev, in pri bolnikih z lahko obliko hemofilije A (HA) in s von Willebrandovo boleznijo (vWB) tipa I. Terapevtski učinki DDAVP so bili pri lahki HA in vWB boleznini opisani že pred več kot 20 leti. Pri teh se koncentracija F VIII in vWF v plazmi poveča v povprečju 3-do 5-krat (razpon 1.5 do 20). Učinek je največji 30 - 60 minut po intravenskem oziroma 90 - 120 minut po podkožnem odmerku 0,3 μg DDAVP/kg telesne teže. Tudi po intranazalnem dajanju 300 μg DDAVP (1 izbrizg raztopine (200 μl) z 1,5 mg DDAVP /ml v vsako nosnico) pri odraslem (93) oziroma 150 μg pri otroku s telesno težo pod 50 kg (94-96) je učinek največji po 90 - 120 minutah. Učinek se razlikuje med posamezniki, pri bolnikih iste družine pa je vedno enak. Zato pri bolniku z lahko HA in vWB tipa I ob postavitvi diagnoze napravimo test z DDAVP 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v 20 minutni infuziji ali podkožno ter določimo raven F VIII (HA) ali F VIII in vWF (vWB) pred testom in eno uro po tem. Razpolovna doba F VIII je 5 - 8 ur, vWF pa 8-10 (93).

Ponovljeni odmerki DDAVP na kratke intervale povzročajo vedno slabši odziv (tahifilaksija), še posebej pri hemofilikih (97). Po 3-do 4-kratnem dajanju DDAVP v 24 urah je odgovor približno 30 % manjši kot po prvem dajanju (93). Po 3-4 dneh pa je DDAVP spet učinkovit.

Stranski učinki DDAVP so na splošno zelo majhni. Najpogosteje se pojavi rdečica obraza, blag in prehodni glavobol, rahlo znižanje krvnega tlaka oziroma porast srčnega utripa. Te težave minejo, če dajemo DDAVP v daljši infuziji (60 minut). Čeprav je

DDAVP močan antidiuretik, zadrževanje vode ni problem. Opisani pa so primeri hiponatremije in krčev pri otrocih, mlajših od 2 let. Vedno, kadar ga dajemo več kot trikrat zaporedoma, moramo nadzirati vnos tekočin in preverjati raven natrija v krvi (97).

Kratkotrajni učinek DDAVP je tudi sproščanje velikih količin tkivnega aktivatorja plazminogena v plazmo. Posledica je nastanek plazmina, ki pa v obtoku ne povzroči lize fibrina/fibrinogena, ker se večina hitro veže z α -antiplazminom.

DDAVP ne vpliva na število trombocitov ali agregacijo trombocitov, okrepi pa adhezijo trombocitov na žilno steno (93). Za ta učinek pa mora biti prisoten trombocitni vWF, pa tudi delovanje trombocitnega glikoproteinskega receptorja IIb/IIIa mora biti normalno (98). Zato ni učinkovit pri težki (tip 3) vWB in pri trombocitopatiji Glanzmann, pač pa pri drugih vrstah motenega delovanja trombocitov. Da DDAVP skrajša čas krvavitve in izboljša delovanje trombocitov pri različnih motnjah delovanja trombocitov, je prvič poročal Winckelman (99).

V veliki študiji za ugotavljanje učinkovitosti DDAVP so pri 133 bolnikih z vWB tipa I (91 bolnikov), lahke HA (20 bolnikov) in bolnikov z motnjo delovanja trombocitov (22 bolnikov) dokazali pri prvih 90, pri drugih 75 in pri tretjih 80-odstotno učinkovitost (100).

DDAVP tudi pri bolnikih s hemofilijo B značilno skrajša APTČ. Koncentracija F IX se dvigne le 1,4-krat, poraste pa koncentracija F VIII za 3-do 4-krat, vWF:Ag 2,5-krat, 5-krat se poveča aktivnost vezave vWF na kolagen. Zato se lahko po testiranju uporablja za preprečitev krvavitev ob manjših operativnih posegih pri bolnikih s srednjo in lahko hemofilijo B (101).

DDAVP se uporablja tudi pri bolnikih z drugimi prirojenimi ali pridobljenimi motnjami strjevanja krvi. Pri teh bolnikih se učinek lahko doseže, ker so koncentracije vWF po DDAVP supranormalne. Pojavijo se tudi ultraveliki multimeri tega faktorja, ki povzročijo bolj intenzivno adhezijo trombocitov na subendotel žil kot multimeri normalne velikosti. Povečano hemostazo pa lahko povzroči tudi visoka koncentracija FVIII v plazmi (40, 102).

Pri bolnikih z uremijo, ki imajo kompleksno motnjo hemostaze, ki se deloma izraža z podaljšanim časom krvavitve, se pri 75% bolnikov čas krvavitve po DDAVP skrajša. Zato je uporaben pri bolnikih z uremijo pred biopsijo ali operacijo. Klinična uporaba je odvisna od povezave med podaljšanim časom krvavitve (ČK) in nagnjenostjo h krvavitvi pri bolniku. Alternativa DDAVP pri bolniku z uremijo in krvavitvijo so konjugirani estrogene (40).

Pri bolnikih s cirozo se podaljšani ČK po DDAVP skrajša kljub že sicer visoki koncentraciji FVIII in vWF. Zato se DDAVP lahko uporablja preventivno, če bolnik potrebuje invazivne diagnostične posege in ima podaljšani ČK. Ni pa učinkovit pri zaustavitvi krvavitve iz prebavil (40).

Za zmanjšanje krvavitev ob zapiranju prsnega koša po kompleksni srčni operaciji so tudi dajali DDAVP. Izguba krvi in potreba po transfuziji se je zmanjšala za 30%. Pri enostavnih srčnih operacijah pa ni bilo bistvene razlike med placebom in DDAVP. Mogoče je nizka učinkovitost DDAVP pri srčnih operacijah posledica njegove fibrinolitične aktivnosti, kar je neugodno pri obravnavi stanja, ki ga spremlja hiperfibrinoliza (40).

Lahko DDAVP uporabimo tudi pri krvavitvah, ki jih je sprožila uporaba aspirina (40).

3. Hormoni

Konjugirani estrogene skrajšajo ČK in zmanjšajo ali ustavijo krvavitve pri bolnikih z **uremijo** (103,104). Mehanizem njihovega učinka ni znan, niti ni znano ali imajo tudi drugi estrogenski preparati podoben učinek. Njihova glavna prednost pred dezmpresinom je v njihovem daljšem učinku na ČK (10 do 15 dni v primerjavi z 6 – 8 ur pri dezmpresinu), zato je njihova uporaba smiselna zlasti kadar je potrebno dolgotrajno vzdrževanje hemostaze, kot npr. pri elektivnih kirurških posegih, preprečevanju ponavljajočih krvavitev iz prebavil in nosu. Nasprotno pa dezmpresin uporabimo, kadar je potreben takojšen učinek na hemostazo.

Hormonsko zdravljenje uporabljamo tudi pri ženskah z **menoragijo** (obilna menstruacijska krvavitev, pri kateri izguba krvi presega 80 ml), katere prevalenca v populaciji žensk znaša 9-13 %, še večja pa je pri ženskah z motnjo v hemostazi (105), med katerimi je najpogostejša vWB. Najpogosteje uporabljeno zdravljenje je uporaba *kombiniranih kontracepcijskih tablet* (angl. oral contraceptives; OC), ki vsebujejo sintetske estrogene in progestin. Zavirajo sproščanje hipofiznih gonadotropinov in tako zavirajo ovulacijo, posledica tega je kontraceptivni učinek. Hkrati pa zavirajo rast endometrija in povečajo serumsko raven FVIII in vWF, ter tako zmanjšajo menoragijo (106). Ni placebo-kontroliranih študij o uporabi OC (107,108), splošno sprejeto pa je, da uporaba hormonov izboljša simptome menoragije. Poročila o uspešnosti hormonskega zdravljenja menoragije, zlasti pri ženskah s hemostatsko motnjo, so različna, in ker je menoragijo težko objektivizirati je tudi rezultate študij, v katerih niso bile za oceno izgub krvi uporabljene dovolj objektivne metode, težko vrednotiti.

Alternativno hormonsko zdravljenje predstavlja uporaba *levonorgestrel-sproščujočega intrauterinega sistema*, ki je polydimethylsiloxanski rezervoar, ki sprosti 20 µg levonorgestrela (progestina) v 24 urah in je uporaben vsaj 5 let. Zavira rast endometrija in zmanjša obseg menstrualnih krvavitev (109, 110). Njegova uporaba je povezana s kar nekaj stranskimi učinki, pridobivanje na telesni teži, glavobol, bolečina, depresija, akne, kar kaže na njegov sistemski učinek in omejuje njegovo uporabo. Tudi *danazol* (inhibira ovulacijo) je v dveh študijah pomembno zmanjšal obseg izgub menstrualne krvi (111, 112). Njegova slaba lastnost je toksičnost (atrofija dojk, akne, iritabilnost/agresivnost, glavobol, slabost, bruhanje, mišičnoskeletne bolečine) in odsotnost kontraceptivnega učinka. *GnRH analogi* (angl. gonadotrophin-releasing hormone; GnRH) povzročijo hipogonadotropni hipogonadizem in amenorejo. Stranski učinki so menopauzalni simptomi in osteoporoza, kar omejuje njihovo uporabo, če pa se kljub temu za njih odločimo, je potrebno nadomestno estrogensko zdravljenje.

Z izjemo OC, ki so najpogosteje uporabljen način zdravljenja menoragije, uporabo drugih oblik hormonskega zdravljenja omejujejo pogosti stranski učinki njihove uporabe. Zato ima prednost pred alternativnimi oblikami hormonskega zdravljenja uporaba drugih hemostatikov, kot so antifibrinolitiki in dezmozpresin.

4. Fibrinska lepila

Fibrinska tkivna lepila ali fibrinska tesnila oziroma fibrinska lepila (FL) oponašajo zadnjo stopnjo fiziološke koagulacije krvi. Stvorijo fibrinski strdek na mestu dajanja in tako okrepijo hemostazo na mestu poškodbe (113).

FL so sestavljena iz dveh glavnih delov: trombina, raztopljenega v kalcijevem kloridu, in koncentrata fibrinogena. Nekateri pripravki so obogateni še s FXIII (ni dokazov, da je to potrebno) in z antifibrinolitiki. Trombin cepi fibrinogen. Nastanejo fibrinski monomeri, katere aktivni FXIII (FXIIIa) (aktiviran s trombinom ob prisotnosti Ca) poveže s prečnimi vezmi v čvrst strdek. FXIIIa pa ne deluje le na fibrin, ki se direktno poveže s kolagenom v rani, ampak tudi na adhezivne glikoproteine, kot je fibronektin, na trombospodin, vitronektin in vWF. Sledi boljša učvrstitev strdka na mestu poškodbe. Ker pa se na fibrin vežejo tudi inhibitorji plazmina, to povzroči, da se strdek tudi bolj upira proteolitični razgradnji (113).

Ti pripravki so učinkoviti za hemostazo, za tesnitev rane in za adhezijo tkiva.

FL, ki so sedaj v uporabi, so narejena iz humane plazme, so visoko prečiščena in virusno inaktivirana tudi z dvojno metodo. Možna pa je tudi rekombinantna oblika FL, ker so razvili že rekombinantni trombin in fibrinogen (113).

Konvencionalna oblika FL je v tekoči obliki, katero je težko in zamudno pripravljati, ker je sestavljena iz dveh liofiliziranih delov. Učinkovita je za zaustavitev večine kirurških krvavitev, ki imajo majhen volumen, in so pod nizkim pritiskom. Nove oblike FL so povojni oziroma preveze iz fibrinskega lepila. Zelo so uporabni za zaustavitev krvavitve iz velike rane na terenu pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno motnjo strjevanja krvi

pred dokončno oskrbo v bolnišnici. Med operacijo se učinkovito uporablja absorbirajoča preveza za zaustavitev krvavitev iz arterije in pri jetrni poškodbi. Poznano je tudi fibrinsko lepilo v obliki razpršila za zaustavitev krvavitev iz manjših površinskih in večjih ran, iz ustne sluznice ter v obliki pene za zaustavitev krvavitev na težko dosegljivih mestih, ki niso dostopna pritisku, npr. na terenu za zaustavitev krvavitev iz težke penetrantne poškodbe (113,114).

Z vsemi naštetimi oblikami FL se zmanjša izguba krvi, dajanje koncentrata zaradi prirojenega ali pridobljenega manjkajočega faktorja strjevanja krvi pa je manj pogosto. Omogočajo hitro kontrolo in zmanjšajo strah zaradi neobvladljive krvavitve. Zmanjšajo izgubo krvi med operacijo. Če ga uporabljamo pri ortopedskih operacijah hemofilikov ob nepretrgani infuziji manjkajočega faktorja, je izguba krvi manjša kot pri osebah z normalno hemostazo. Zato občutno zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentrata in še dodatno poceni obravnavo, ker je možno napraviti več operativnih posegov hkrati (24). Ob uporabi FL v obliki razpršila na površino rane pred zaprtjem kože pri totalni kolenski artroplastiki oseb brez motnje strjevanja krvi so v randomizirani, prospektivni in multicentrični študiji pri 58 bolnikih dokazali, da je bila postoperativna izguba krvi pri skupini, kjer so uporabili FL le, 360 +/- 287ml, pri skupini brez FL pa 878 +/- 403 ml. Povprečna razlika je bila 518 ml ($p < 0.001$). Zato je verjetno uporaba FL pri totalni kolenski artroplastiki učinkovita in varna in zmanjša izgubo in potrebo po nadomeščanju krvi (115).

V randomizirani prospektivni študiji so dokazali uspešno uporabo FL pri novorojenčkih z zunajtelesno membransko oksigenacijo na mestih vstavitve žilnih dostopov.

Uspešnost FL pri potrebni ponovni srčni operaciji ali nujni ponovni sternotomiji je bila v randomizirani študiji 92.6-odstotna v primerjavi z 12.4-odstotno uspešnostjo običajnih topičnih dejavnikov. Včasih pa je krvavitev, npr. po poškodbi jeter ali vranice težko zaustaviti le s kirurško hemostazo. Tudi tedaj jo lahko uspešno zaustavimo s FL. Uporablja se tudi v nevrokirurgiji za zamašitev poškodb dure, za popravilo kostnih defektov in po izdrtju zoba (2).

Zaključek

Nizkomolekularni heparin je učinkovito in varno zdravilo za preprečevanje in zdravljenje tromboze. Uporabo koncentrata antitrombina III svetujejo pri bolnikih s težkim DIK-om, z znaki večorganske odpovedi in z visoko pričakovano umrljivostjo. Antifibrinolitična zdravila, predvsem traneksamična kislina, so uporabna pri bolnikih z različnimi nagnjenji k krvavitvi, predvsem, če bolnik krvavi iz sluznic.

DDAVP je zdravilo izbire za zdravljenje krvavitev pri lahki HA in pri VVB tipa I. Uspešno pa ga lahko uporabljamo tudi pri večini prirojenih motenj delovanja trombocitov, pri kronični jetrni bolezni, pri uremiji, pri krvavitvah zaradi aspirina. Za zdravljenje menoragije se najpogosteje uporabljajo oralni kontraceptivi, redkeje druge oblike hormonskega zdravljenja. Pri menoragiji zaradi sistemskih motenj v hemostazi so zelo učinkovita antifibrinolitična zdravila.

Tudi fibrinska lepila so zelo uporabna pri neobvladljivih krvavitvah ali pri posegih s pričakovano veliko izgubo krvi pri bolnikih brez motenj strjevanja krvi in pri osebah z znano motnjo poleg nadomestnega zdravljenja.

REFERENCE:

1. Albisetti M, Andrew M. Low molecular weight heparin in children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 71-7.
2. Alving BM, Spivak JL, DeLoughery G. Consultative hematology: hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. http://www.hematology.org/education/hematology_98.cfm: 320-341
3. Andrew M. Indications and drugs for anticoagulation therapy in children. *Thromb Res* 1996; 81: S61-73.
4. Massicote MP. Low-molecular-weight heparin therapy in children. *J Ped Hematol Oncol* 2001; 23: 189-94.
5. Monagle P, Michelson AD, Bovill E s sod. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119: 344-70S.
6. Andrew M, Marzinotto V, Brooker LA s sod. Oral anticoagulation therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 71: 265-9.
7. Massicote P, Leaker M, Marzinotto V s sod. Enhanced thrombin regulation during Warfarin therapy. *Thromb Haemost* 1998; 80: 570-4.
8. O'Shea S, Ortel TL. Issues in the utilization of low molecular weight heparins. *Semin Hematol* 2002; 39: 172-8.
9. Dix D, Andrew M, Marzinotto V s sod. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 439-45.
10. Massicote P, Adams M, Marzinotto V s sod. Low molecular weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128: 313-31.
11. Chang WS, Harper PL. Commercial anti-thrombin concentrate contains inactive I-forms of antithrombin. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 77: 323-328.
12. White B, Perry D. Acquired antithrombin deficiency in sepsis. *British Journal of Haematology* 2001; 112: 26-31.
13. Taylor FBJ, Emerson TEJ, Jordan R s sod. Antithrombin-III prevents the lethal effects of *Escherichia coli* infusion in baboons. *Circulatory Shock* 1988; 26: 227-35.
14. Minnema MC, Chang AC, Jansen PM s sod. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood* 2000; 95: 1117-23.
15. Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM s sod. The suprapharmacologic dosing of antithrombin concentrate for *Staphylococcus aureus* induced disseminated intravascular coagulation in guinea pigs; Substantial reduction in mortality and morbidity. *Blood* 1997; 89: 4393-401.
16. Dickneite G. Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 61-9.
17. Blauhut B, Kramar H, Vinnazer H s sod. Substitution of antithrombin III in shock and DIC: A randomized study. *Thromb Res* 1985; 39: 81-9.
18. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemoat* 1989; 15: 347-52.
19. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ s sod. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104: 882-8.
20. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F s sod. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: A controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive care Med* 1998; 24: 336-42.
21. Eisele B, Lamy M, Thijs LG s sod. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 663-72.
22. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH s sod. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998; 10: 90-96.
23. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH s sod. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: Beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997; 8: 328-34.
24. Vinazzer H. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 257.
25. Vinazzer H. Antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1: 62.
26. Levi M, de Jonge E, van der Poll T s sod. Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 695-705.
27. Riess H. Antithrombin in severe sepsis - "new" indication of an "old" drug? *Intensive Care Med* 2000; 26: 657-659 (Editorial).
28. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation: A Review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management: Guidelines for Care. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2002; 8: 1-31.
29. De Jonge E, van der Poll T, Kesecioglu J. Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: Rationale for the use and clinical experience. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 776-74.
30. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1259.
31. Yasuhiro K, Kumiko A, Hirofumi T s sod. Characteristic effects of activated human protein C on tissue thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. *Thromb Res* 1994; 76: 353-62.
32. Taylor Jr FB, Chang A, Esmon CT s sod. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of *Escherichia coli* infusion in the baboon. *J Clin Invest* 1987; 79: 918-25.
33. Ettingshausen CE, Valdmann A, Beeg T s sod. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537-41.

34. Rintala E, Kaupilla M, Seppala OP s sod.. Protein C substitution in sepsis –associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000; 28: 2373-8.
35. Rivard GE, David M, Farrell C s sod. Treatment of purpura fulminans in meningococemia therapy with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; 126: 646-52.
36. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG s sod. Severe acquired protein C deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: Treatment with protein C concentrate. *Pediatrics* 1993; 91: 418-22.
37. Smith OP, White B, Vaughan D s sod Use of protein C concentrate, heparin and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350: 1590-3.
38. Bernhard GR, Vincent JL, Laterre PF s sod.. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
39. Verstraete M. Haemostatic drugs. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and thrombosis*. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone 1994; 2:1057-73.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339:245-53.
41. Kraut E, Frey EK, Werle E. Über die Inaktivierung des Kallikreins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1930; 192:1.
42. Okamoto S, Nakajima T, Okamoto U s sod. A suppressing effect of E-aminocaproic acid on the bleeding of dogs produced with the activation of plasmin in the circulatory blood. *Keio J Med* 1959; 8: 247.
43. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis. *Keio J Med* 1962; 11: 105.
44. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn JE s sod. Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p- amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid. *Scand J Haematol* 1965; 2: 230-47.
45. Andersson L, Nilsson IM, Coleen S s sod. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146: 642-58.
46. Dubber AH, McNicol GP, Douglas AS s sod. Some properties of the antifibrinolytically active isomer of amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid. *Lancet* 1964; II: 1317-9.
47. Shore-Lesserson L, Reich DL, Vela-Cantos F s sod. Tranexamic acid reduces transfusion and mediastinal drainage in reoperate cardiac surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 18-26.
48. van Riper DF, Horrow J, Strong MD s sod. Tranexamic acid is hemostatic when administered only during heparinization (abstract). *Anesthesiology* 1993; 79 Suppl: abstr. 93.
49. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 65-72.
50. Widlund L, Strömberg S, Hellström H et al. The disposition of tranexamic acid (AMCA) in various animal species and in man after oral dosage. Stockholm, Sweden: Kabi AB, 1979. (Data on file).
51. Tovi D, Thulin CA. The ability of tranexamic acid to cross blood-brain barrier and its use in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurol Scand* 1972; 48: 257.
52. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (ACMA). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 241-2.
53. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *Arch Toxicol* 1982; 5 Suppl: 214-20.
54. Eriksson O, Kjellman H, Nilsson L. Tranexamic acid in human milk after oral administration of Cyklokapron to lactating women. Stockholm, Sweden; Kabi AB, 1971 (Data on file).
55. Sindet-Pederson S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 1005-8.
56. Fodstad H, Liliequist B. Spontaneous thrombosis of ruptured intracranial aneurysms during treatment with tranexamic acid (AMCA): report of three cases. *Acta Neurochir Wien* 1979; 49: 129-44.
57. Rydin E, Lundberg PO. Tranexamic acid and intracranial thrombosis (letter). *Lancet* 1976; II: 49.
58. Davies D, Howell DA. Tranexamic acid and arterial thrombosis (letter). *Lancet* 1977; I: 49.
59. Albronda T, Gökemeyer JDM, van Haeften TW. Transient acute renal failure due to tranexamic acid therapy for diffuse intravascular coagulation. *Neth J Med* 1991; 39: 127-8.
60. Fernandez-Lucas M, Liano F, Navarro JF s sod. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 1995; 69: 478-9.
61. Roblee J. Graft occlusion following administration of tranexamic acid, *Anesth Analg* 1995; 80 Suppl: SCA 141.
62. Vermuelen M, Lindsay KW, Murray GD s sod. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1984; 311: 432-7.
63. Kassell NF, Torner JC, Adams Jr HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1984; 61: 225-30.
64. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993; 70: 238-40.
65. Ekwärn S. Summary and evaluation of toxicological data. Stockholm, Sweden; Kabi Vitrum AB, 1983 (Data on file).
66. Melander B, Gleniecki G, Granstrand B s sod. Biochemistry and toxicology of Aminokapron: the antifibrinolytic active isomer of AMCHA. (A comparative study with epsilon-aminocaproic acid). *Acta Pharmacol Toxicol* 1965; 22: 340-52.
67. Theil PL. Ophthalmological examination of patients in long term treatment with tranexamic acid. *Acta Ophthalmol Copenh* 1981; 59: 237-41.

68. Pharmacia & Upjohn. Cyklokapron. ABPI Compendium of Data Sheets and Summaries of Product characteristics 1998-1999. London: Datapharm Publications Ltd.
69. Horrow JC, van Riper DF, Strong MD s sod. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 383-92.
70. Okajima K, Kohno I, Soe G s sod. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired α_2 - plasmin inhibitor deficiency. *Am J Hematol* 1994; 45: 16-24.
71. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR et al. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1989; II (8655): 122-4.
72. Slaughter TF, Greenberg CS. Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *Am J Haematol* 1997; 56: 32-36.
73. del Rossi AJ, Cernaianu AC, Botros S s sod. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989; 96:27.
74. W van Oeveren, Harder MP, Roozendaal KJ s sod. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788.
75. M Verstraete. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236.
76. van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP s sod. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640.
77. Dementieva A, Dzemeshevich SL, Charnaya MA s sod. The use of high doses of aprotinin to decrease blood loss in aortocoronary bypass surgery. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 185.
78. Royston D. High-dose aprotinin therapy: A review of the first five years experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 76.
79. Dietrich W, Barankay A, Hahnel C s sod. High dose aprotinin in cardiac surgery : Three years experience in 1784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 324.
80. Dentz ME, Slaughter TF, Mark JB. Early thrombus formation on heparin- bonded pulmonary arterial catheters in patients receiving epsilon aminocaproic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 583.
81. Bohrer H, Fleischer F, Lang J s sod. Early formation of thrombi on pulmonary arterial catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 222.
82. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW s sod. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1031.
83. Bidstrup BP, Underwood SW, Sapsford RN s sod. Effect of aprotinin (Trasyolol) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 147.
84. Lemmer J, Stanford W, Bonney S s sod. Aprotinin for coronary bypass operations: Efficacy, safety, and influence on early saphenous graft patency. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 543.
85. Havel M, Grabenwoger F, Schneider J s sod. Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:807.
86. Sundt TM III, Kouchoukos MD, Saffitz JE s sod. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1418.
87. Pfannschmidt J, Steeg D, Jugert F. Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults: Antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 1995; 13: 282.
88. Dietrich W, Spath P, Ebell A s sod. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: Analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194.
89. Diefenbach C, Abel M, Limpers B. Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 80: 830.
90. Freeman JG, Turner GA, Venables CW s sod. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 1983; 8: 559.
91. Schulze K, Graeter T, Schaps D s sod. Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following aortic replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 495.
92. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI s sod. 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand disease. *Lancet* 1977; I: 869-72.
93. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000; 6: 60-67S.
94. Foster P. Von Willebrand disease. In: Canadian Hemophilia Society. Toronto: Current challenges in the Care of Hemophilia and von Willebrand Disease. 1997: 27-33.
95. Lethagen S, Harris AS, Sjom E s sod. Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility. *Thromb Haemost* 1987; 58:1033-6.
96. Kohler M, Hellstern P, Miyashita C s sod. Comparative study of intranasal, subcutaneous and intravenous administration of desamino-D- arginine vasopressin (DDAVP). *Thromb Haemost* 1986; 55:108-11.
97. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. The development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992, 82: 87-93.
98. Lethagen S, Nilsson JM. DDAVP induced enhancement of platelet retention. Its dependence on platelet - von Willebrand factor and the platelet receptor GP IIb/IIIa. *Eur J Haematol* 1992; 49: 7-13.
99. Winckelman G, Augustin R. Improvement of primary haemostasis by DDAVP in patients with various platelet function defects. *Thromb Haemost* 1985; 54:12.

100. Nolan B, White B, Smith S s od. Desmopressin: therapeutic limitations in children and adults with inherited coagulation disorders. *Br J Haematol* 2000; 109: 865-9.
101. Ehl S, Severin T, Sutor AH. DDAVP (desmopressin; 1-deamino-cys-8-D-arginine-vasopressin) treatment in children with haemophilia B. *Br J haematol* 2000; 111: 1260-1262.
102. Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F s od. Desamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308:8-12.
103. Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogens. *Lancet* 1984; 2: 887-90.
104. Livio M, Mannucci PM, Vigano G s od. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 731-5.
105. Lee CA. Women and inherited bleeding disorders: Menstrual issues. *Seminars in Hematology* 1999; 36: (Suppl 4): 21-27.
106. Mishell DR. Noncontraceptive health benefits of oral steroidal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 809-16.
107. Duckitt K. Menorrhagia. *Clin Evidence* 2001; 5: 1311-25.
108. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 15-8.
109. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J s od. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
110. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 614-6.
111. Chimbira TH, Anderson ABM, Cope E s od. Preliminary results on clinical and endocrine studies on the treatment of menorrhagia with danazol. *Postgrad Med J* 1979; 55: 90-4.
112. Need JA, Forbes KL, Milazzo L s od. Danazol in the treatment of menorrhagia: the effect of a 1 month induction dose (200 mg) and 2 month's maintenance therapy (200 mg, 100 mg, 50 mg or placebo). *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 346-52.
113. Martinowitz U, Varon D, Heim M. The role of fibrin tissue adhesives in surgery of haemophilia patients. *Haemophilia* 1998; 4: 443-8.
114. Tock B, Drohan W, Hess J s od. Haemophilia and advanced fibrin sealant technologies. *Haemophilia* 1998; 4: 449-55.
115. Martinowitz U, Levy O, Oran A s od. Fibrin tissue adhesive reduce blood loss and blood transfusion requirements after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, multicenter study. *Haemophilia* 1998; 4: 186 (abstract).