

Zastosowanie rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa w krwotoku poporodowym z powodu atonii mięśnia macicy

Recombinant factor VIIa for treatment of postpartum hemorrhage due to uterine atony

Michalska-Krzanowska Grażyna

Oddział Intensywnej Terapii SPSK Nr1 PAM, Szczecin-Police

Streszczenie

Wstęp: Krwotok okołoporodowy jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia matki i dziecka. Preparat NovoSeven jest to rekombinowany aktywny czynnik krzepnięcia VII coraz częściej stosowany do opanowywania masywnego krwawienia, przyspieszający hemostazę bezpośrednio działając na X czynnik krzepnięcia.

Materiał i metody: Autorka przedstawia własne doświadczenia z zastosowaniem preparatu NovoSeven w Oddziale Intensywnej Terapii PAM w Szczecinie w leczeniu krwawień nie ustępujących w wyniku zastosowania metod standardowych. Preparat podawany był pacjentkom w krwotoku z powodu atonii macicy, u których wcześniej nie występowały objawy zaburzeń w układzie krzepnięcia.

Wyniki: We wszystkich przedstawionych przypadkach w krótkim czasie od podania preparatu doszło do ustąpienia objawów krwawienia i normalizacji parametrów hemodynamicznych.

Wniosek: Preparat NovoSeven jest skutecznym narzędziem w leczeniu krwawień poporodowych.

Słowa kluczowe: **krwotok poporodowy / atonia macicy /
/ rekombinowany czynnik VIIa / hemostaza /**

Abstract

Background: Obstetric hemorrhage is a life-threatening situation for every mother and child. NovoSeven is a recombinant, activated factor VII which may be useful in the treatment of uncontrollable hemorrhage. It accelerates hemostasis by direct activation of the factor X.

Material and methods: The author presents her own experience with administration of NovoSeven at the Intensive Care Unit, Medical University Szczecin in the treatment of bleedings after standard methods failure. NovoSeven was given to patients in postpartum hemorrhage due to uterine atony, who did not present any signs of haemostatic disorders.

Results: In all presented cases, bleeding symptoms abated and hemodynamic stabilization was obtained shortly after the drug administration.

Conclusion: NovoSeven is a very effective agent in the treatment of postpartum hemorrhage.

Key words: **postpartum hemorrhage / uterine atony /
/ recombinant activated factor VII / haemostasis /**

Adres do korespondencji:

Grażyna Michalska-Krzanowska
Oddział Intensywnej Terapii SPSK Nr1 PAM,
70-110 Szczecin-Police ul. Siedlecka 2
tel. (+48)914829183
e-mail grazyna195@op.pl

Otrzymano: 08.12.2009
Zaakceptowano do druku: 20.06.2010

Wstęp

Krwotok poporodowy jest jednym z bezpośrednich stanów nagłego zagrożenia życia z jakimi spotyka się lekarz anestezjolog. Objawem często mu towarzyszącym są zaburzenia krzepnięcia. W 0.05% przypadków krwotok położniczy kończy się wycięciem macicy i jest trzecią w kolejności (po zatorach i zakażeniach) przyczyną zgonów pacjentek zarówno w krajach rozwijających się jak i uprzemysłowionych [1]. W Polsce krwotok poporodowy wciąż zajmuje niechlubne, pierwsze miejsce wśród wszystkich przyczyn umieralności okołoporodowej matek. W Europie odnotowana częstość poważnych krwotoków położniczych różni się znacząco w zależności od kraju [2]. Szacuje się, że z powodu krwotoku położniczego w krajach rozwijających się, rocznie, umiera około 125 000 kobiet [3]. Prawidłowa i wnikliwa ocena okołooperacyjnej utraty krwi oraz właściwa identyfikacja czynników ryzyka pozwala na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej i znacząco zwiększa szanse przeżycia chorej.

W piśmiennictwie amerykańskim jako najczęstszą przyczynę krwotoków wymienia się atonię macicy [4]. W Polsce natomiast główną przyczynę krwotoków stanowią powikłania łożyskowe (nieprawidłowe zagnieżdżenie łożyska - łożysko przodujące, łożysko przerośnięte oraz przedwczesne oddzielenie się łożyska) [5].

O krwotoku poporodowym mówi się wtedy, gdy utrata krwi jest większa od 500ml/dobę (fizjologiczna utrata wynosi 200-300ml) po porodzie drogami rodnymi i powyżej 1000ml/dobę po cięciu cesarskim [6, 7, 8]. W innym ujęciu, za krwotok poporodowy uznaje się utratę krwi większą niż 150ml/min lub też nagłą utratę krwi w ilości 1500-2000ml [8].

Nowe możliwości leczenia groźnych dla życia krwotoków w położnictwie stworzyło wprowadzenie rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (czynnik rFVIIa, NovoSeven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dania) [9, 10, 11]. Obecnie coraz chętniej sięga się po lek NovoSeven w trudnych klinicznie sytuacjach, którym towarzyszą krwawienia o dramatycznym przebiegu [12, 13, 14].

Autorka przedstawia w pracy własne doświadczenia z zastosowaniem preparatu we wczesnym krwotoku poporodowym z powodu atonii mięśnia macicy.

Opisy przypadków

Przypadek nr 1

Pierwiastka 30-letnia (CI, PI, Hbd 40), przyjęta została do Kliniki Położnictwa i Ginekologii PAM, gdzie urodziła siłami natury noworodka płci żeńskiej o wadze 3050 gram i długości 52 cm, ocenionego na 9 punktów w skali Apgar. Kontrola po porodzie wykazała pęknięcie szyjki macicy, pęknięcie pochwy oraz nacięte krocze, które zaopatrzone zostało szwami typu Safil. Po upływie 40 minut po porodzie z powodu pogarszającego się stanu położniczy wezwany został zespół anestezjologiczny. Chora była przytomna, podspijająca w płytkim kontakcie słownym z objawami wstrząsu hipowolemicznego. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 50/0mmHg, częstość akcji serca (HR) była przyspieszona do 130/min., tętno na tętnicach obwodowych słabo wyczuwalne. Powłoki skórne były blade. Chora oddychała samodzielnie z tlenoterapią bierną i przepływem tlenu 6l/min; wysycenie krwi obwodowej tlenem wynosiło 90%. Chora została przewieziona w trybie pilnym na blok operacyjny. W znieczuleniu ogólnym

dożylnym z powodu krwawienia z dróg rodnych wykonana została rewizja jamy macicy. Wdrożona została intensywna resuscytacja płynowa. Trzon macicy sięgał początkowo do wysokości pępka. Wykonana została instrumentalna kontrola jamy macicy nie wykazująca obecności resztek łożyska. Podano w szybkim wlewie dożylnym 10 jednostek Oxytocyny (Oxitocin, Grindex, Łotwa) a następnie kontynuowano wlew kroplowy z 20 jednostkami leku. Pomimo wykonanych zabiegów krwawienie z jamy macicy było nadal obfite a macica sięgała dnem 3 palce powyżej pępka. Chorej podano 5 ampulek Enzaprostu (Enzaprost, Sanofi Synthelabo, Węgry) we wlewie dożylnym oraz zastosowano manualny ucisk na dno macicy uzyskując częściowe obkurczenie mięśnia macicy. Z uwagi na utrzymujące się o dużym nasileniu krwawienie zdecydowano o podaniu dożylnie rekombinowanego czynnika VIIa (NovoSeven, Novo Nordisk A/S, Dania) w dawce 2.4mg. W ciągu 15 minut po podaniu preparatu uzyskano zmniejszenie krwawienia. W trakcie zabiegu przetoczono chorej 4j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz 3j. osocza świeżo mrożonego (FFP), koloidy - 6%HES w ilości 1500ml. Utrzymany został dożylny wlew kroplowy Enzaprostu, uzyskując obkurczenie macicy, a chorą przekazano na Oddział Intensywnej Terapii (OIT).

W OIT zastosowano wentylację mechaniczną w trybie SiMV (zsynchronizowana przerywana wentylacja mechaniczna), PS 18cmH₂O, PEEP 7cmH₂O, FiO₂ 0.45. Kontynuowano postępowanie przeciwkrwotoczne, przeciwwstrząsowe obejmujące dalsze uzupełnianie łożyska naczyniowego roztworami koloidów i krystaloidów, pod kontrolą parametrów krążeniowych i bilansu ogólnego płynów. Przetoczono dodatkowo 2j KKCz i 2j FFP. Ciśnienie tętnicze krwi w chwili przyjęcia na OIT wynosiło 90/50mmHg, ośrodkowe ciśnienie żyłne (OCŻ) 3 cmH₂O a HR 110/min.

Po wdrożonej terapii stan ogólny chorej ulegał poprawie. W 2 dobie pobytu uzyskano stabilizację parametrów chorej pozwalającą na zaprzestanie wentylacji mechanicznej i rozintubowanie. W 3 dobie pobytu chorą wydolną krążeniowo i oddechowo, wyrównaną morfotycznie, bez zaburzeń parametrów krzepnięcia przekazano do Kliniki Położniczo-Ginekologicznej PAM celem dalszego leczenia.

Badania laboratoryjne, parametry układu krzepnięcia, leczenie uzupełniające elementów morfotycznych oraz dawkowanie NovoSeven przedstawione zostało zbiorczo w tabelach 1, 2, 3.

Przypadek nr 2

Ciężarna 23-letnia (CII, PI, Hbd 41), przyjęta została do Kliniki Położnictwa i Ginekologii PAM, gdzie siłami natury urodziła noworodka płci męskiej o wadze 2950 g i długości 51 cm, w skali Apgar ocenionego na 9 punktów. Popłód wydobyty został w całości bez widocznych zmian patologicznych. Nacięte krocze zaopatrzone zostało szwami typu Safil. Po około 1 godzinie po porodzie z powodu pogarszającego się stanu ogólnego chorej i nasilającego się krwawienia z dróg rodnych wezwany został zespół anestezjologiczny. Chora była w stanie ciężkim z objawami wstrząsu krwotocznego. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 60/0 mmHg., częstość akcji serca była przyspieszona do 145/min. Powłoki skórne były blade a w częściach dystalnych widoczna była sinica. Położnicę przewieziono na Blok Porodowy, wdrożono tlenoterapię bierną. Założono wkłucia dożylna i wdrożono intensywną resuscytację płynową.

Podczas badania macica była rozkurczona, sięgająca 2 palce powyżej pępka. Badaniem we wziernikach stwierdzono obecność około 1200ml krwi ze skrzepami wypełniającej jamę macicy i zalegającej w pochwie. Zlecono badania laboratoryjne (morfologię, układ krzepnięcia, elektrolity). Dodatkowym problemem utrudniającym walkę ze wstrząsem krwotocznym był fakt, że położnica nie wyraziła zgody na przetoczenie krwi i preparatów krwiopochodnych ze względu na wyznawaną wiarę (świadek Jehowy). W obliczu zagrożenia życia utrudniało to leczenie chorej. Włączono wlew amin katecholowych Noradrenalina (Léonor 0.5µg/kg/min) oraz Dobutaminę (5µg/kg/min). W krótkotrwałym znieczuleniu dożylnym, przez powłoki uciśnięto aortę brzuszną a następnie wykonano kontrolę ścian i sklepień pochwy oraz szyjki macicy. Nie stwierdzono obrażeń. Wdrożony został Enzaprost (Enzaprost, Sanofi Synthelabo, Węgry), który podany został bezpośrednio do macicy, a następnie 5 ampulek tego leku kontynuowanych było we wlewie dożylnym. Włączony został dożylny wlew 20 j. Oxytocyny (Oxitocin, Grindex, Łotwa) i dodatkowo podano dożylnie 2 ampulki Meterginy (Methylergometrin, Spofa Praha, Czechy). Przez cały czas kontrolowane było napięcie macicy i z powodu utrzymującego się rozkurczu, prowadzony był zewnętrznie jej masaż. Ponieważ działania nie przynosiły zadawalającego efektu profilaktycznie założone zostały szwy na lewe i prawe naczynia zstępujące szyjki macicy. Krwawienie zmniejszyło się, ale ze względu na objawy wstrząsu chora przyjęta została do OIT.

W chwili przyjęcia powłoki skórne były blade, ciśnienie tętnicze krwi było 80/40 mmHg, częstość akcji serca wynosiła 136/min. Chora oddychała samodzielnie z tlenoterapią bierną 4l/min, była przytomna a jej stanowisko dotyczące przetoczenia preparatów krwi uległo zmianie i było uzależnione od zgody męża. Wyrównywano łożysko naczyniowe przetaczaniem koloidów (Hiperhes, 6% HES, Tetrasmam) a ciśnienie tętnicze wzrosło do 110/60mmHg. Jednocześnie ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi pojawiło się masywne krwawienie z utratą przytomności. Chora została zaintubowana, wentylowana mechanicznie w trybie CMV, PEEP 6cmH₂O, FiO₂ 1. W trybie pilnym przewieziona została na blok operacyjny. Przed przewiezieniem na blok operacyjny uzyskano zgodę pisemną małżonka na przetaczanie krwi i preparatów krwiopochodnych. Przed wykonaniem laparotomii podano NovoSeven w ilości 2.4mg w szybkim wlewie dożylnym. Z dostępu pochwowego obustronnie zamknięto tętnice maciczne sposobem Kelvina-Chrobaka. Powtórzono dawkę preparatu NovoSeven w ilości 2.4mg w szybkim wlewie dożylnym. Podczas laparotomii stwierdzono atonię macicy upoważniającą do histerektomii położniczej. Chorej przetoczono 6j.KKCz, 6j.FFP oraz 6j krioprecypitatu. Powłoki brzuszne zostały zaszyte z pozostawieniem 2 grubych drenów lateksowych Redona oraz dren Kehra, który wyprowadzono przez pochwę. Po zabiegu operacyjnym położnicę przekazano na OIT z objawami rozwiniętego wstrząsu krwotocznego, wymagającego intensywnego leczenia. Pomimo dalszego uzupełniania łożyska naczyniowego preparatami krwi 6j KKCz, osocza (5j. FFP) oraz Masy Płytkowej 6j w drenach utrzymywało się krwawienie na poziomie 500ml/godzinę. Po licznych konsultacjach ginekologicznych w 6 godzinie od przyjęcia wykonano kolejną relaparotomię. Po stwierdzeniu masywnego krwawienia w polu operacyjnym (1500ml) zdecydowano o podaniu kolejnej dawki rFVIIa 20µg/kg/mc, uzyskując zaskakująco szybka normalizację hemostazy, pozwalającą

zidentyfikować przyczynę krwawienia (naczynia szczytu kikutu pochwy). Założono szwy, zaopatrzone pęknięcie idące w kierunku sklepienia pochwy i zakończono operację. Uzyskane wyniki monitorowania parametrów laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I, II, III.

W ciągu kolejnych dni leczenia kontynuowano intensywną farmakoterapię. W 6 dobie leczenia chorą wydolną krążeniowo i oddechowo, wyrównaną morfotycznie, z prawidłowymi parametrami układu krzepnięcia przekazano do Kliniki Położnictwa i Ginekologii do dalszego leczenia.

Przypadek nr 3

Położnica lat 27 (CII, PI, Hbd 41) została przyjęta do Kliniki Położnictwa PAM z powodu nadciśnienia tętniczego i obręzków w przebiegu ciąży. Ciśnienie tętnicze krwi wynosiło 200/120 mmHg a na podudziach i twarzy widoczne były uogólnione, ciastowate obrzęki. W zapisie kardiokokograficznym stwierdzono zawężenie zapisu z pojedynczymi deceleracjami, bez czynności skurczowej macicy. Podjęta została decyzja o zakończeniu ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu zamartwicy płodu. Urodzono noworodka płci męskiej o wadze 3190g i długości 50cm, okreczonego 1 raz pępownią wokół szyi, w skali Agar ocenionego na 6 punktów. W celu obkurczenia macicy podano dożylnie dwukrotnie po 5j oksytocyny. Z powodu braku reakcji skurczowej macicy podano we wlewie kroplowym 0.5mg Sulprostonu (Nalador, Schering, Niemcy). Obserwowano stałą utratę krwi w polu operacyjnym, uniemożliwiającą zakończenie zabiegu. Uzupełniano łożysko naczyniowe preparatami krwi, koloidami i krystaloidami. Zdecydowano o podaniu 1.2mg NovoSeven w szybkim wlewie dożylnym. Uzyskano wyraźne zmniejszenie krwawienia. Umożliwiło to lepszy wgląd w pole operacyjne, ocenę przyczyny krwawienia i wykonanie hemostazy chirurgicznej. Ze względu na ograniczenie krwawienia odstąpiono od hysterotomii. W trakcie zabiegu pacjentce przetoczono 4j KKCz, 2j FFP, 6j krioprecypitatu, 1500 ml krystaloidów, 1000 ml koloidów. Uzyskano obkurczenie macicy oraz zadawalający stan kliniczny chorej. Po operacji chorą przekazano na OIT, gdzie wyrównywane były niedobory elektrolitowe. Chora wentylowana była mechanicznie w trybie oddechu SiMV, FiO₂ 05, PEEP +7cmH₂O. W 3 dobie uzyskano poprawę stanu ogólnego, zaprzestano wentylacji mechanicznej i rozintubowano chorą. W 4 dobie wydolną krążeniowo i oddechowo przekazano do Kliniki Położniczej celem dalszego leczenia.

Dyskusja

Krwotoki położnicze w wielu przypadkach mają dramatyczny przebieg i niejednokrotnie stanowią zagrożenie dla dwóch osób – matki i dziecka. Często towarzyszą im zaburzenia krzepnięcia. Postępowanie lecznicze w krwotoku poporodowym zależy od przyczyny krwotoku i wielkości krwawienia. Przedstawione w niniejszej pracy przypadki skutecznego leczenia krwotoków z zastosowaniem rekombinowanego aktywnego czynnika VII u pacjentek z wyjściowym prawidłowym układem krzepnięcia są przykładem możliwości wykorzystania tego preparatu w położnictwie. Po podaniu tego preparatu obserwowano zahamowanie krwawienia z dobrym, trwałym skutkiem, pozwalające na uzupełnienie powstałego ubytku krwi preparatami krwiopochodnymi, co uwidocznione zostało w normalizacji parametrów laboratoryjnych. (Tabela I, II, III).

Tabela I. Wyniki badania morfologii przed i po podaniu rFVIIa.

Parametry Przypadki	WBC (G/L)	RBC (T/l)	HBG (g/dl)	HT (%)	PLT (G/L)
Przypadek 1					
Przed operacją	8,2	2,3	5,2	15,1	275,0
2h po podaniu rFVIIa	19,8	2,6	5,0	20,1	227,0
12h po podaniu rFVIIa	17,9	4,1	11,6	34,5	97,0
Przypadek 2					
Przed operacją	9,9	1,7	5,8	16,2	59,0
2h po podaniu rFVIIa	17,8	1,8	7,2	28,5	40,6
12h po podaniu rFVIIa	20,3	3,7	10,2	33,4	172
Przypadek 3					
Przed operacją	10,4	1,8	6,2	17,5	60,9
2h po podaniu rFVIIa	12,6	2,0	6,0	20,6	58,9
12h po podaniu rFVIIa	16,8	3,8	11,5	36,5	120,0

Tabela II. Parametry układu krzepnięcia.

	AT III (%)	APTT (s)	PT (s)	INR	Fibrynogen (mg/dl)	D-Dimery (ng/ml)
Przypadek 1						
Przed operacją	87,5	39,9	9,9	0,97	129	718
2h po podaniu rFVIIa	80,2	41,9	7,5	1,1	165	896
12h po podaniu rFVIIa	207	35,8	8,6	1,2	196	520
Przypadek 2						
Przed operacją	78,9	48,6	16,9	1,43	137	896
2h po podaniu rFVIIa	80,5	55,2	11,0	0,95	129	1789
12h po podaniu rFVIIa	187	46,8	12,8	1,09	158	2560
Przypadek 3						
Przed operacją	112	44,2	12,9	1,15	156	698
2h po podaniu rFVIIa	92	39,9	11,2	1,07	149	1230
12h po podaniu rFVIIa	220	36,8	10,5	0,8	198	987

Nie u wszystkich położnic wykonana została histerektomia. W jednym przypadku zastosowanie NovoSeven pozwoliło oddalić decyzję o histerektomii u młodej kobiety. Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia zaleca się postępowanie w krwotoku poporodowym mające na celu opanowanie krwotoku pozostawiając macicę [15]. Niestety nie w każdym przypadku jest to możliwe. W 2 pozostałych przypadkach, pomimo intensywnej walki z krwotokiem konieczne było usunięcie macicy.

W opisanych trzech przypadkach, przed podaniem czynnika rFVIIa, zastosowano tradycyjne metody postępowania w krwotokach uwzględniając uzupełnienie niedoborów morfotycznych krwi, osoczowych czynników krzepnięcia, które nie dały oczekiwanych rezultatów. Krwotok nie tylko nie ustępował ale nasilał się. Po włączeniu do terapii czynnika rFVIIa ustąpił całkowicie. W jednym przypadku dawkę preparatu powtarzano 3-krotnie. Wynikać to może z krótkiego okresu półtrwania rFVIIa w osoczu (średnio 2 godziny i 40 minut). Wartość ta odznacza się jednak zmiennością w zależności od obecności cech krwawienia [16].

Tabela III. Leczenie preparatami krwi w opisywanych przypadkach.

	1	2	3
KKCz	6	10	4
FFP	5	11	2
KKP	0	6	0
Dawkowanie NovoSeven	2,4mg	7,2mg	1,2mg

W pozostałych 2 przypadkach jednorazowa dawka preparatu NovoSeven okazała się skuteczna. Należy podkreślić fakt, że jednoczesne podawanie KKCz, FFP przyczynia się do uzupełnienia czynników krzepnięcia utraconych na skutek masywnego krwawienia, co mogło wpływać na zmniejszenie dawki preparatu w 2 przypadkach.

Nie obserwowano niepożądanych następstw po daniu preparatu. Jednym z ciężkich następstw może być zakrzepica żylna i tętnicza. Wysokie wartości D-Dimerów są wskaźnikiem aktywacji układu fibrynolizy. Ich niskie stężenie wyklucza powikłania zakrzepowe. Skalski pisze o nielicznych powikłaniach zakrzepicy żylny, udaru mózgu, zawału serca i śródnaczyniowej aktywacji krzepnięcia [17].

Przypadek zakrzepicy żylny autorka obserwowała we wcześniejszych doświadczeniach własnych [18].

W operacjach położniczych z założenia obarczonych ryzykiem zaburzeń hemostazy, zastosowanie rFVIIa daje nie tylko jednoznaczne korzyści związane z zahamowaniem krwotoku [19, 20]. Redukuje również wymogi przetoczeniowe płynów i preparatów krwi, a w tym zagrożenia immunizacyjne i infekcyjne oraz ograniczenie rozwoju wczesnych i odległych powikłań związanych z masywną utratą i przetaczaniem krwi. W istocie pozwala na wczesne przerwanie błędnego koła związanego z koagulopatią hemodilucyjną oraz zmniejszenie kosztów poniesionych z tytułu przetoczonych jednostek KKCz i FFP a co za tym idzie posiada korzystne przełożenie ekonomiczne.

Wniosek

Preparat rFVIIa nie jest substytutem zaopatrywania krwawień. Jest jedną z opcji niestandardowego postępowania ratowniczego, po wyczerpaniu wszelkich dostępnych tradycyjnych możliwości postępowania przeciwkrwotocznego.

Piśmiennictwo

- Hoveyda F, MacKenzie I. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *BJOG*. 2001, 108, 927-930.
- Zhang W, Alexander S, Bouvier-Colle M, [et al.]. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG*. 2005, 112, 89-96.
- Selo-Ojeme D. Primary postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2002, 22, 463-469.
- Dildy G. Postpartum hemorrhage – New management options. *Clin Obstet Gynecol*. 2002, 45, 330-344.
- Uszyński M. Klasyczne i nowo poznane koagulopatie położnicze. W: Walka z krwotokiem poporodowym. Wrocław: *Urban Partner*, 2003.
- Spaczyński M. Wybrane problemy kliniczne współczesnej ginekologii i położnictwa. Warszawa: *ADAMED*. 2005.
- Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Lublin: *Biforium*, 2002.
- Sobieszczuk S, Bręborowicz G. Rekomendacje postępowania w krwotokach poporodowych. Część I. Protokół postępowania. *Klin Perinatol Ginekol*. 2004, 40, 60-63.
- Bielanów T, Sidor M, Maciejewski M, [i wsp.]. Przydatność rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIIa (NovoSeven) w przypadkach ciężkich powikłań położniczych z zaburzeniami hemostazy. *Ginekol Pol*. 2003, 74, supl. tom II, 17.
- Michalska-Krzanowska G, Stasiak-Pikuta E, Sajdak R. Krwotok położniczy - nowe możliwości leczenia. *Anest Intens Ter*. 2003, 35, 110-112.
- Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Brit J Anaest*. 2005, 94, 592-595.
- Sajdak S, Moszczyński R, Opala T. Bleeding from endometrial and vaginal malignant tumors treated with activated recombinant factor VII. *Eur Gynaecol Oncol*. 2002, 23, 325-326.
- Bręborowicz GH, Sobieszczuk S. Przydatność rekombinowanego aktywowanego czynnika VIIa (rFVIIa, NovoSeven) w praktyce położniczej – doświadczenia własne. *Klin Perinatol Gin*. 2001, 34, 7-12.
- Hebertson M. Recombinant activated factor VII In cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinol*. 2004, 15, 31-32.
- Poręba R. Krwotok poporodowy-algorytm postępowania. *Ginekologia i Położnictwo Medical Project*. 2006, 1, 7-19.
- Jurlander B, Thim L, Klausen N. Recombinant activated factor VII (rFVIIa): characterization, manufacturing and clinical development. *Sem Thromb Hemost*. 2001, 27, 373-384.
- Skalski J, Czajla J, Nadziakiewicz P. Nowe możliwości w walce z krwawieniem pooperacyjnym w kardiochirurgii. Czy rekombinowany aktywowany czynnik VII jest w stanie poprawić wyniki leczenia? *Przegl Lek*. 2002, 59, 941-951.
- Michalska-Krzanowska G, Sajdak R, Stasiak-Pikuta E. Effects of recombinant VIIa In haemorrhagic complications of urological operations. *Acta Haematologica*. 2003, 109, 158-160.
- Sobieszczuk S, Bręborowicz GH, Platcanov V. Recombinant factor VIIa In the management of postpartum bleeds: In audit of clinical use. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006, 85, 1238-1247.
- Wytyczne postępowania dotyczące stosowania ludzkiego rekombinowanego czynnika VII w postępowaniu terapeutycznym u chorych z zagrażającym życiu krwawieniem z przyczyn urazowych i/lub okołoperacyjnych. Komisja pod kier. prof. dr hab. med. Ewy Mayzner-Zawadzkiej. www.anest.wum.edu.pl/konsultant.php