

Aprotinin, Desmopressin ve Traneksamik Asitin Açık Kalp Ameliyatı Sonrası Kanamaya Etkileri

THE EFFECTS OF APROTININ, DESMOPRESSIN AND TRANEXAMIC ACID ON POSTOPERATIVE TIME BLEEDING AFTER OPEN-HEART SURGERY

Ahmet YILMAZ*, Mehmet ARSLAN*, Ufuk DEMİRKILIÇ*, Erkan KURALAY**, Ertuğrul ÖZAL'
Hakan BİNGÖL***, Bilgehan YILDIZ***, Harun TATAR —, Ömer YÖZTÜRK*****

Yrd.Doç.Dr.GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD,
** Dr.GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD,
** Uz. Dr.GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD.
**** Doç. Dr. GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD,
***** Prof. Dr. GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD, ANKARA

ÖZET

Koroner bypass ameliyatı olan dört grup hastanın postoperatif kanama ve banka kanı kullanımı miktarları üzerine aprotinin, desmopressin (DDAVP) traneksamik asit (TNA)'ın profilaktik kullanımlarının etkisi araştırıldı. Kontrol grubundaki 40 hastada (grup I) ortalama postoperatif kanama miktarı 780 cc, banka kanı kullanımı 1.3 ünite'dir. Aprotinin verilen 40 hastada (grup II) bu miktarlar 230 cc ve 0.1 ünite DDAVP verilen grup III'de (40 hasta) 500 cc ve 0.5 ünite, TNA verilen grup IV'de (40 hasta) 550 cc ve 0.6 ünite'dir. Postoperatif trombosit sayısı ve fibrin yıkım ürünleri miktarı grup I'de 85000/ml ve 1100 ng/ml, grup II'de; 140.000/ml ve 3775 ng/ml, grup III'de; 110.000/ml ve 740 ng/ml, grup IV'de; 90.000/ml ve 410 ng/ml'dir. Her üç ilacın profilaktik kullanımı da kontrol grubuna göre kanama ve kan transfüzyonu miktarını azaltmaktadır. DDAVP ve TNA'nın sonuçları arasında anlamlı fark yoktur. Aprotinin diğer iki ilaca ve kontrol grubuna göre postoperatif kanamayı belirgin olarak azaltmış, çoğu vakada banka kanı transfüzyonuna ihtiyaç duyulmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Aprotinin, DDAVP (Desmopressin),
TNA (Tranexamic acid),
Koroner arter cerrahisi

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:129-132

SUMMARY

We investigated the effects of prophylactic administration of aprotinin, desmopressin (DDAVP) and tranexamic acid (TNA) on postoperative bleeding and homologous blood transfusion in four groups of patients who underwent coronary artery bypass surgery. The mean of postoperative bleeding was 780 ml in control group (group I, n=40), 230 ml in group II (n=40) who received aprotinin, 500 ml in group III (n=40) who received DDAVP and finally 550 cc in group IV (n=40) in group I who received TNA 1.3 units of blood was required 0.1 units in group II, 0.5 units in group III and 0.6 units in group IV. Postoperative thrombocyte counts were 85.000/ml in group I, 140.000/ml in group II, 110.000/ml in group III, 90.000/ml in group IV. The amount of fibrin degradation products were 1100 ng/ml in group I, 375 ng/ml in group II, 740 ng/ml in group III and 410 ng/ml in group IV. These results showed that prophylactic administration of these three drugs decreased the postoperative bleeding and blood transfusion. There was no significant difference between group III and group IV. When compared with the other groups aprotinin decreased postoperative bleeding mostly and blood transfusion was not required.

Key Words: Aprotinin, DDAVP (Desmopressin),
TNA (Tranexamic), Coronary artery surgery

T Klin J Cardiol 1995, 8:129-132

Açık kalp ameliyatlarından sonra kanama problemi, kardiopulmoner bypass (CPK) tekniği ve cerrahi işlemlerdeki ilerlemelere rağmen hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Cerrahi nedenlere bağlı olmayan bazı ciddi kanamalarda tüm hemostatik ajanlara rağmen bol miktarda banka kanı transfüzyonuna ve revizyona gereksinim duyulabilmektedir (1,2). CPK'nın pıhtılaşma mekanizmasına etkisi konusunda pek çok araştırma vardır (1-5). Postoperatif dönemde cerrahi nedenli kanamalar dışında, CPK düzeneği, kullanılan anestezinin tipi, hipotermi ve hemodilüsyon kanamayı etkiler (2). CPK'nın trombosit kalite ve sayısına etkileri,

Geliş Tarihi: 26.1.1995

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet Tuna YILMAZ
GATA Lojmanı I. Blok Numan Apt. No.5
Etilik, ANKARA

T Klin J Cardiol 1995, 8

129

kanama miktarını belirleyen en önemli faktörlerdir (3,4). Ayrıca CPB sonrası %20 vakada önemli fibrinolitik oluşmaktadır (5). Bu nedenlerle, son zamanlarda, CPK sonrası kanamaları kontrol etmede trombosit fonksiyon bozukluğuna ve fibrinolitik yönelik tedaviler temel ilke olarak kabul edilmektedir (3-5).

Desmopressin acetate (DDAVP); antidiüretik hormon olan L-arginine vasopressine benzer sentetik bir ajandır. Faktör VIII:C, von Willebrand Faktör (vWF) ve doku plasminogen aktivatörün serum konsantrasyonlarını artırır (6,7).

Aprotinin bir serine protease inhibitörüdür. Plasmin, tripsin ve kallikrein üzerine inhibisyon etkisi vardır. Bu yolla fibrinolitik engeller (8). Ayrıca trombosit fonksiyonlarını koruyucu etkisi bildirilmiştir (9,10).

Traneksamik asid (TNA) antifibrinolitik aktiviteyi sentetik bir hemostatiktir. Plasminojen aktivatörlerinin ve plasminin aktivitelerini inhibe eder (11).

Biz bu çalışmamızda; aprotinin, DDAVP ve TNA'nın CPK sonrası kanama üzerine etkilerini araştırdık ve sonuçları birbirleriyle karşılaştırdık.

MATERYEL VE METOD

Son bir yıl içerisinde GATA Kalp ve Damar Cerrahi ABD'da koroner bypass ameliyatı olan hastalardan 160 tanesinde bu prospektif çalışma yapıldı. Çalışma dışı bırakılan hastaların özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Hastaların 136'sı (%85) erkek, 24'ü (%15) kadındı. Ortalama yaşı 61 (27-82)'dir. Perioperatif özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Ameliyat sabahı rastgele seçimle 4 gruba ayrılan hastalardan; grup I (40 hasta) içindekiler kontrol grubu olarak alındı ve hiçbir hemostatik ajan kullanılmadı. Grup II (40 hasta) içindeki hastalara Rys-ton protokolüne göre aprotinin uygulandı (10). Grup III (40 hasta) içindeki hastalara; heparin nötralizasyonunu takiben 30 dakikada gidecek şekilde infüzyonla 0.3 ng/kg dozda DDAVP verildi. Grup IV'deki 40 hastaya da heparin nötralizasyonundan sonra 30 dakikada gidecek şekilde infüzyonla 10 mgr/kg dozda TNA uygulandı.

Ameliyatlarda fentanil-pavulon anestezisi altına median sternotomiyle standart CPB tekniği uygulandı. CPB'a girilmeden önce 300 ü/kg dozda heparin verildi. Perfüzyon sırasında aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 sn üzerined olacak şekilde ilave heparin yapıldı. Hastaların tümünde nonpulsatil roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. CPB'de 2.0-2.2 lt/m(2)/dk perfüzyon akımı ve orta sistemik hipotermi (25-28 derece) sağlandı. Kalp; hipotermik, hipoksik, kristaloid kardiopleji ile durduruldu. Topikal kardiyak hipotermi ve her 20 dakikada bir hipotermik kan kardioplejisi reinfüzyonu yapıldı. CPB'den çıkıldıktan sonra heparin 1.3/1 oranında protamine sülfat ile nötralize edildi. Yoğun bakım ünitesine geçişe kadar her 15 dakikada ACT kontrol edilerek, rezidüel heparin aktivasyonuna karşı A noktasına göre ilave protamine sülfat

Tablo 1. Çalışma dışı bırakılan hastalar

- Reoperasyonlar,
- Acil operasyonlar (PTCA komplikasyonları, AMI vs.),
- Operasyon öncesi 72 saat içerisinde warfarin veya heparin kullananlar,
- Operasyon öncesi 7 gün içerisinde trombolitik tedavi görenler,
- Operasyon öncesi 48 saat içerisinde fibrinolitik tedavi görenler,
- Operasyon öncesi kanama diyeti anamnezi olanlar.
- Internal torasik arter (ITA) grafi kullanılmayanlar,
- Koroner by-pass'a ilave cerrahi girişim, (anevrizmektomi, kapak, periferik damar vs.) yapılanlar.

Tablo 2. Periferatif özellikler

	Grup I 40	Grup II 40	Grup III 40	Grup IV 40
Ortalama yaş (yıl)	60	62	59	60
Cins (kadın-erkek)	4/36	6/34	9/31	5/35
Hipertansiyon	12	9	11	10
Endarterektomi	5	7	5	4
Distal anastomoz	2.4	2.9	3	2.6
CPB süresi (dk)	71	87	83	78
İlave herarini (mg)	40	55	50	50

yaşandı. Tüm gruplardaki hastalarda koagülasyon faktörlerinin dilüsyonunu ekarte etmek amacıyla heparin nötralizasyonunu takiben 3 ünite taze donmuş plazma verildi.

Yoğun bakım ünitesinde drenler düşük seviyeli (5-10 **cmH₂O**) vakum sistemine bağlandı. Kanama miktarı saatlik takip edildi. 150 ml/m²/saat üzerindeki veya postoperatif ilk 4 saatte 1000 ml üzerindeki kanaması olan hastalar revizyona alındı. Tüm hastalardan; hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit, protrombin zamanı (PT), ACT, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri (FDP) ölçümleri 4 saat aralıklarla drenler alınana kadar (ortalama 24-36) saat yapıldı. Son 6 saatlik kanama 50 ml altına düşen hastalarda drenler alındı. Drenler alınana kadar geçen süredeki kanama miktarı toplam kanama miktarı olarak kaydedildi.

Revizyona alınan hastalar dışında hiçbir hastaya ototransfüzyon yapılmadı. Revizyona alınanlarda ve Hb miktarı 8 gr/dl altına düşen çok kanamalı hastalarda banka kanı, taze donmuş plazma ve gerektiğinde diğer kan ürünleri (fibrinojen, trombosit süspansiyonu, albümin vs) kullanıldı. Postoperatif dönemde hastalara sıvı replasmanı, pulmoner arter diastolik basıncı 5-10 mmHg olacak şekilde kristalloid sıvı ile yapıldı.

Hastalar postoperatif dönemde tek kör sistem ile izlendi. Sonuçlar student-t testi ile incelenmiş ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Microstat-Ecosoft Inc. - istatistik test paketi).

BULGULAR

Ameliyat sonrası drenler alınana kadar geçen sürede ortalama kanama miktarı grup I'de 780 cc, grup II'de 230 cc, grup IH'de 500 cc, grup IV'de 550 cc'dir (Tablo 3). Grup I'de 4 (%10), grup IH'de 2 (%5), grup IV'de 3 hasta (%75) postoperatif erken dönemde kanama nedeniyle revizyona alınırken, grup II'de hiçbir hastaya revizyon gerekmedi ($p<0.05$). Birinci gruptaki 2 hastada, grup III ve grup IV'de ise birer hastada kanamayı izah edici cerrahi sebepler vardı. Grup I, grup III ve grup IV'de sırasıyla 2.1 ve 2 hastada revizyon nedenleri kanama diyatezidir. Revizyona alınan hastalara cerrahi girişim sonrası bir ünit taze kan ve gerektiğinde diğer kan ürünleri verildi.

Hastaların hiçbirinde kanama nedeni mortalité olmadı. 8 vakada (%4) intraaortik balon pompası kullanıldı. Bunların 5 tanesi perioperatif dönemde, 3 tanesi postoperatif dönemde yerleştirildi. Mekanik veya farmakolojik inotropik desteğin kanama miktarına etkisi gözlenmedi.

Aprotinin ve TNA uygulaması sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmezken; DDAVP uygulanan hastaların 17'sinde (%42.5) infüzyon sırasında hipotansiyon atakları oldu (Sistolik arter basıncında ortalama 30+5 mmHg düşme), infüzyon kesilince hipotansiyon atağı düzeldi. Daha sonra düşük infüzyon hızında ilaç verilmeye devam edildi.

Postoperatif 6. saate yapılan hematolojik ölçümler Tablo 3'de gösterildi. Grup II'de banka kanı kullanımına göre ortalama Hb ve Hct değerleri diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grup I'de ortalama 1.3 ünite banka kanı kullanılması rağmen Hb ve Hct değerleri diğer gruba göre daha düşüktür ($p<0.05$).

Trombosit sayıları grup II'de en yüksek, grup I'de en az değerdedi ($p<0.05$). Grup III ve IV'de Hb, Hct değerleri birbirleriyle anlamlı farklılık göstermedi. Ancak bu grupların değerleri grup I'e göre daha yüksek grup II'den daha azdır ($p<0.05$). Grup IV'de trombosit miktarı grup II ve III'den daha azdır ($p<0.05$). Grup I ve IV arasında trombosit sayısı açısından fark yoktur. Hastalarda fibrinolitik aktiviteyi göstermek için FDP ölçümleri yapıldı. Grup II ve IV'de, diğer gruplardan farklı olarak normal değerlerde bulundu ($p<0.05$) (Fibrocrition kitinde FDP'nin üst sınırı 500 ng/ml'dir). Grup I'de FDP

değeri en yüksektir ($p<0.05$). Grup IH'de ise bu ölçüm grup I'e göre düşük, grup II ve IV'e göre yüksektir ($p<0.05$).

Perioperatif myokard enfarktüsü insidensi grup I, II, III ve IV'de sırasıyla 3, 3, 2, 2'dir. Gruplar arasında akut greft tıkanıklığını düşündürecek myokard iskemisi açısından fark yoktur. Bütün hastalarda postoperatif belirgin renal ve hepatik fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

TARTIŞMA

Açık kalp ameliyatlarında postoperatif dönemde genellikle 2-4 ünite banka kanı transfüzyonuna gereksinim duyulmaktadır (11). Ayrıca kanama nedeniyle yapılan revizyonlar %3-5 civarındadır (2). Kardiak hemodinamisi stabil olmayan hastalarda revizyon stresi mortallite için bir risk faktörüdür. Banka kanı kullanımının başta viral hastalıkları (hepatit, AIDS vs) bulaştırma olmak üzere sayısız komplikasyonları vardır (10,12). Bu nedenlerle açık kalp cerrahisinin başlangıcından beri, postoperatif kanama miktarını azaltmak amacıyla pek çok ilaçlarla profilaktik tedavi protokolleri denenmiştir. Aprotinin, DDAVP ve TNA'nın aynı çalışmada incelendiği ve sonuçlarının kıyaslandığı bir çalışmaya literatürde rastlanmadık.

Aprotinin kalp cerrahisinde 1960'dan beri kullanılan bir ilaçtır (13,14). Başlangıçta düşük dozda kullanılması nedeniyle fibrinolizis azaltmasına rağmen postoperatif kanama miktarını etkilemediği bildirildi (13). Daha sonraları yüksek doz aprotininin postoperatif kanamayı azaltıcı etkisinde fibrinolitik aktiviteyi azaltmak yanında, trombosit fonksiyonlarını da korumasının etkili olabileceği ileri sürüldü (8-10,15). Bizim çalışmamızda aprotinin alan hastalarda, diğerlerinden anlamlı olarak kanama miktarı daha azdı. Çoğu hastada banka kanı kullanımına ihtiyaç duyulmadı. Sayıca trombositlerin en iyi korunduğu ve FDP'nin en az olduğu grup aprotinin kullanılan hastalardır. Yüksek doz aprotinin kullanımının erken dönem safen ven grefti tıkanıklığına sebep olduğu bildirilmektedir (16). Biz çalışmamızda, postoperatif iskemik EKG değişikliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulmadık. Aprotinin kullanımında bazen allerjik reaksiyon, renal toksisite ve heparin rezistansı görülebilir (15). Hastalarımızda bu tip komplikasyonlara rastlanmamıştır.

DDAVP'nin CPB sırasında vVVF ve trombosit miktarlarında azalmayı engellediği ve kontrol grubuna göre postoperatif kanamayı ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada ise, DDAVP'nin doku plazminojen aktivatörlerinin endotelden salınımını artırdığını ve kontrol grubuna göre daha fazla kan kaybına neden olduğu bildirilmektedir (18). Bizim sonuçlarımızda DDAVP uygulanan grupta; postoperatif kan kaybı kontrol grubuna göre daha az, TNA uygulanan grubunkine benzer miktarda ve aprotinin uygulanan grubunkinden daha fazlaydı. Bu grupta trombosit sayısı grup I ve IV'e göre nisbeten daha iyi korunmuş, grup II'ye nazaran daha düşüktür. Ayrıca FDP aprotinin ve TNA verilen gruplarinkine göre daha yük-

Tablo 3. Postoperatif hematolojik değerler

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Hb	8.3	10.5	9.3	9
Hct	24	32	28	27
Trombosit (-/ml)	85.000	140.000	110.000	90.000
FDP (ng/ml)	1100	375	740	410
Banka kanı kullanımı (ünite)	1.3	0.1	0.5	0.6
Postoperatif kanama (cc)	780	230	500	550

sek, ancak kontrol grubununkinden düşük düzeyde idi. Bu sonuçlar DDAVP'nin postoperatif kanamaya etkisinin aprotinine göre anlamlı olarak daha az, kontrol grubuna göre nisbeten daha iyi ve TNA'dan farksız olduğunu göstermektedir.

Literatürde DDAVP'nin konjenital trombosit disfonksiyonuna, kronik karaciğer hastalığı ve üremili hastalara faydalı olabileceği belirtilmiştir (19,20,21). Acil ya da elektif açık kalp ameliyatı yapılacak üremili ve karaciğer hastalığı olan vakalarda DDAVP ilk planda düşünülebilir. Çünkü vWF'yi direkt olarak artıran tek ilaç DDAVP'dir.

TNA, izole olarak hiperfibrinolize etkili olmaktadır. Trombositler üzerine kalitatif ve sayısal etkisi yoktur. CPB sonrası kanamalarda; izole veya DDAVP ile birlikte kullanımıyla ortalama kanama ve kan transfüzyonu miktarını azalttığı bildirilmiştir (22,23). Bizim çalışmamızda TNA'nın FDP'yi azalttığı gösterilmiş ancak trombosit sayısı ve kanama miktarı üzerine etkisi aprotinine göre daha az bulunmuştur. Kanama miktarı ve banka kanı kullanımı kontrol grubuna göre daha az, DDAVP uygulanan grubununkinden farksız idi.

Bu çalışmada kullandığımız üç ilaç da CPB sonrası fibrinolitik aktivite ve trombosit fonksiyonlarının birini veya her ikisine birden değişik derecede etki yaparak kanama miktarını ve banka kanı kullanımını azaltmaktadır. TNA fibrinolitik aktivitedeki artışı engellemesine rağmen trombositler üzerine koruyucu etkisi yoktur. DDAVP trombosit sayısını rölatif olarak korumasına rağmen fibrinolize etkili değildir. Her ikisinde izole olarak kullanımlarında birbirlerine üstünlüğü görülmemiştir. Aprotinin hem trombosit fonksiyonlarına ve sayısına olumlu etkisi, hem de fibrinolitik aktiviteyi azaltıcı etkisi nedeniyle TNA ve DDAVP'ye göre postoperatif kanama ve transfüzyon miktarını anlamlı olarak düşürmektedir.

KAYNAKLAR

- Bachman F, Mc Kennal R, Cole ER et al. The hemostatic mechanism after open-heart surgery studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:76-85.
- Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with CPB. *Blood* 1990; 76:1680-87.
- George JN, Pickett EB, Soucerman S et al. Platelet surface glycoproteins: Studies on resting and activated platelets and platelet membrane microparticles in normal subjects and observations in patients during adult respiratory distress syndrome and cardiac surgery. *J Clin Invest* 1986; 78:340-8.
- Kestin AS, Valeri ER, Khuri SF et al. The platelet function defect of CPB. *Blood* 1993; 82:107-17.
- Lambert CJ, Morengo-Rowe AJ, Leveson JF et al. The treatment of post-perfusion bleeding using EACA, cryoprecipitate, fresh-frozen plasma and protamine sulphate. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:440-5.
- Rocha E, Porama JA, Liorens R et al. Desmopressin in cardiac surgery with extracorporeal circulation. In: Mariani G, Monnucci PM ed. *Desmopressin in bleeding disorders*. New York: NY Plenum Press, 1993: 191-202.
- Rocha E, Liorens R, Parama JA et al. Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on CPB. *Circulation* 1988; 77:1319-23.
- Van-Oeveren W, Jonsen NJG, Bidstrup BP et al. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:640-5.
- Blauhut B, Grass C, Necek S et al. Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal functions after cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:958-67.
- Royston D, Distrup BP, Taylor KM et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987; 2:1289-91.
- Dodsworth H, Dudley HAF, Increased efficiency of transfusion practice in routine surgery using preoperative antibody screening and selective ordering with an abbreviated cross-match. *Br J Surg* 1985; 72:102-4.
- DeiRossi AS, Cernaianu AC, Botros S et al. Prophylactic treatment of post-perfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989; 96:27-30.
- Tice DA, Reed GE, Clauss RH et al. Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46:673-9.
- Tice DA, Worth MH, Clauss RH et al. The inhibition of trypsinolytic activity associated with cardiovascular operations. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 119:71-4.
- Mohr R, Goor DA, Lusky A et al. Aprotinin prevents cardiopulmonary by-pass induced platelet dysfunction: A scanning electron microscopy study. *Circulation* 1992; 86 (Suppl II):405-II-409.
- Cosgrove DM, Heric B, Lytle BW et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 34:1031-38.
- Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986; 314:1402-06.
- Lo Cicero J, Massed M, Matano J. Effect of desmopressin on hemorrhage with out identifiable cause in coronary by-pass patients. *Ann Surg* 1991; 57:165-71.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) for treatment disorders of haemostasis. In: Colter B ed. *Progress in haemostasis and thrombosis*. New York: Grune and Stratton 1986; 19-45.
- Agnelli G, Berrettini M, De Cunto M. Desmopressin induced improvement in abnormal coagulation in chronic liver disease. *Lancet* 1983; I. 645-7.
- Mannucci PM, Remussi C, Puslnen F et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uraemia. *N Engl J Med* 1983; 308:8-12.
- Horror JC, Hlavacek J, Strong MD. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 90:70-4.
- Horror JC, Van Riper DF, Strong MD et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84:2063-70.