

АСПЕКТИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ УТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА

Лоскутов О.А., Марков Ю.І., Ткаченко Д.О.

*Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, Київ, Україна*

УДК 616.398:617-089.843:614.2
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.22.1-2>

АСПЕКТИ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОПЕРАТИВНИХ УТРУЧАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ФОН ВІЛЛЕБРАНДА

Лоскутов О.А., Марков Ю.І., Ткаченко Д.О.

У статті розглядаються особливості спадкових коагулопатій і найпоширенішого генетичного розладу згортання крові – хвороби фон Віллебранда, яка ускладнює хірургічні втручання через порушення гемостазу. Висвітлено етіологію, патогенез та клініку захворювання, а також особливості хірургічного лікування пацієнтів із хворобою фон Віллебранда, які потребують індивідуального підходу до лікування, зокрема оптимізації рівнів фактору фон Віллебранда та фактору VIII (FVIII), що є критичним для запобігання кровотечам у періопераційному періоді. Зазначено важливі аспекти анестезіологічного ведення пацієнта, що включає терапію антифібринолітичними препаратами, замісну терапію свіжозамороженою плазмою, кріопреципітатом, тромбоцитарною масою та концентратом FVIII. Підкреслено важливість ретельного моніторингу гемостазу, індивідуального підходу до кожного пацієнта та персоналізованого дозування замісної терапії для забезпечення ефективного лікування та зниження ризику тромбоемболічних ускладнень.

Ключові слова: хвороба фон Віллебранда, фактор фон Віллебранда, анестезіологічне забезпечення, хірургічне лікування.

UDC 616.398:617-089.843:614.2
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.22.1-2>

ASPECTS OF ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT DURING SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH VON WILLEBRAND DISEASE

Loskutov O.A., Markov Yu.I., Tkachenko D.O.

This article highlights the challenges associated with hereditary coagulopathies, focusing on von Willebrand disease (VWD) – the most prevalent inherited bleeding disorder, which significantly complicates surgical interventions due to impaired hemostasis. The review outlines the etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of VWD and highlights the importance of tailored perioperative management strategies. Emphasis is placed on the necessity of individualized treatment approaches, particularly the optimization of von Willebrand factor (vWF) and factor VIII (FVIII) levels, which are critical to minimizing bleeding risks in the perioperative period. Key anesthetic considerations include antifibrinolytic therapy, replacement therapy using fresh frozen plasma, cryoprecipitate, platelet

concentrates, and FVIII concentrates. The importance of meticulous hemostatic monitoring, patient-specific treatment planning, and personalized dosing regimens is underscored to improve outcomes and reduce the risk of thromboembolic complications.

Key words: von Willebrand disease, von Willebrand factor, factor VIII, anesthetic management, surgical treatment.

Вступ. Особливостями спадкових коагулопатій є те, що вони рідко зустрічаються, а пацієнти, яким постає необхідність проводити анестезіологічне забезпечення оперативних утручань, як правило, уже знають про своє захворювання. Для найпоширеніших типів коагулопатій відомі специфічні концентрати, і нерідко постає питання щодо їх доступності для своєчасної гемостатичної терапії. Серед найпоширеніших форм спадкових коагулопатій виокремлюють: дефіцит фактору VIII (гемофілія А), дефіцит фактору IX (гемофілія В), хвороба фон Віллебранда (von Willebrand disease (vWD)), дефіцит фактору XI, дефіцит фактору VII [1; 2].

vWD є найпоширенішим генетичним розладом згортання крові, що ускладнює хірургічні втручання через порушення гемостазу. vWD є вторинним захворюванням, зумовленим мутацією у 12-й хромосомі, і характеризується якісним та кількісним дефіцитом фактору фон Віллебранда (VWF). Різноманітність мутацій зумовлює кілька різних клінічних проявів, що дає змогу виділити кілька типів і підтипів захворювання. Коагулопатія проявляється переважно через дисфункцію тромбоцитів, пов'язану зі зниженням рівня фактору VIII у сироватці крові [3].

Під час інвазивних хірургічних утручань пацієнти з vWD потребують додаткового лікування для підтримання гемостазу, однак, зважаючи на складність vWD, немає єдиної думки щодо оптимального лікування. Тому набуває великого значення розгляд клінічних випадків із висвітленням періопераційного ведення хворих із vWD [4; 5].

Етіологія, патогенез та клініка vWD

Захворювання зумовлене порушенням синтезу або якісними аномаліями аутосомних компонентів фактору VIII – vWF (VIII:vWF) і зв'язаного з ним антигена (vWF:Ag). Як окреме захворювання цей геморагічний діатез уперше описаний у 1926 р. von Віллебрандом у мешканців Аландських островів і відомий у літературі під різними назвами: спадкова псевдогемофілія, ангіогемофілія, конституційна тромбоцитопатія. Захворювання не є однорідним геморагічним діатезом, є багато варіантів цієї патології [6].

vWD (кофактор ристоцетину) є глікопротеїном, який синтезується в ендотелії судин та мегакаріocyтах. Із мегакаріocyтів vWF поступає у тромбоцити, де зберігається в α -гранулах. Основна кількість vWF синтезується в клітинах ендотелію, звідки поступає у циркуляцію, субендотеліальний матрикс і частково зберігається в самих ендотеліальних клітинах (тільцях Weibel-Palade). У плазмі здорової людини vWF представлений мультимерами різної молекулярної маси. vWF сприяє адгезії та агрегації тромбоцитів шляхом зв'язування з рецепторами тромбоцитарної мембрани – глікопротеїном Ib на стадії адгезії та глікопротеїнами комплексу IIb-IIIa – на стадії агрегації. Цей фактор забезпечує адгезію тромбоцитів до волокон колагену субендотеліальних структур судинної стінки при пошкодженні ендотелію та агрегацію тромбоцитів. Дефіцит фактору vWF є причиною розладів первинного гемостазу, що проявляється подовженням часу кровотечі у цих хворих.

Окрім розладів судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на vWD спостерігаються розлади коагуляційного гемостазу, зумовлені дефіцитом VIII:C-фактору зсідання крові. vWF утворює білковий комплекс із фактором VIII:C, у зв'язку з чим настає своєрідна стабілізація останнього. За відсутності vWF фактор VIII:C стає доступним для протеолізу, і, незважаючи на його достатній синтез, активність VIII:C-фактору в плазмі знижується. Ген, відповідальний за vWD, локалізується в короткому плечі хромосоми 12 (12p12-ter).

vWD успадковується по аутосомно-домінантному типу, хворіють як чоловіки, так і жінки. Деякі варіанти захворювання можуть успадковуватися по аутосомно-рецесивному типу.

Виділяють три основні форми (типи) vWD: 1, 2, 3. Серед 1-го та 2-го типів описано 28 підтипів.

Класифікація vWD, запропонована J.E. Sadler у 1994 р.; розрізняють такі типи vWD [7]:

Тип 1. Характеристика: помірний кількісний дефіцит vWF.

Тип 2. Характеристика: Якісний дефіцит vWF.

Підтип 2 А. Характеристика: надмірний протеоліз, дефект звільнення.

Підтип 2 В. Характеристика: Збільшена спорідненість vWF до GP Ib

Підтип 2 М. Характеристика: Знижена спорідненість vWF до GP Ib

Підтип 2 N Характеристика: Знижена спорідненість мультимерів vWF.

Тип 3. Характеристика: Важкий кількісний дефіцит vWF.

Окремі варіанти захворювання відрізняються складом та вмістом плазменних та тромбоцитарних мультимерів vWF, умістом тромбоцитарного і плазменного антигенів фон Віллебранда, активністю тромбоцитарного та плазменного кофакторів ристоцетину та ін.

Найчастіше зустрічається 1-й тип vWD, так званий класичний тип (приблизно 75% хворих). Ретроспективно встановлено, що саме даний варіант захворювання спостерігався у перших описаних фон Віллебрандом пацієнтів.

1-й тип vWD характеризується однаковим ступенем зниження активності vWF, зв'язаного з ним антигену та прокоагуляційної активності фактору VIII, рівномірним зниженням умісту всіх мультимерів vWF за незмінної їх електрофоретичної характеристики. Час кровотечі при цій формі захворювання продовжений або нормальний.

Для 2-го типу захворювання характерне зниження активності vWF за незначно зменшених або навіть нормальних показників умісту антигену фон Віллебранда та прокоагуляційної активності фактору VIII. Відзначається знижений уміст макромолекулярних мультимерів vWF, час кровотечі здовжений.

Функціональний дефект vWF при підтипах 2 А, 2 В, 2 М проявляється розладами процесів адгезії тромбоцитів до місця ураження судинної стінки, а при підтипі 2 N – розладами утворення комплексів vWF – фактор VIII.

При 3-му типі захворювання активність vWF та вміст його антигену значно знижені (< 5% норми), прокоагуляційна активність VIII фактора – < 15% норми. Значно подовжений час кровотечі, різко знижений уміст усіх мультимерів vWF.

Диференціація окремих типів захворювання має значення для вибору лікувальної тактики.

Для vWD характерний мікроциркуляторно-гематомний тип кровоточивості. Залежно від варіанта захворювання в окремих хворих може переважати мікро-

циркуляторний або гематомний характер геморагічних проявів. Інтенсивність геморагічного синдрому в окремих хворих різна – від легких форм до надзвичайно важких. У значної частини хворих захворювання протікає скрито, і не всі його форми діагностуються, тому деякі дослідники вважають, що vWD зустрічається частіше, ніж гемофілія.

Важкі форми захворювання проявляються уже в перші роки життя. Характерними є кровотечі зі слизових оболонок, носові кровотечі, а у жінок – рясні, тривалі місячні. Шкірні геморагії частіше характеризуються невеликими синяками, і лише за важкого протікання захворювання можуть виникати більші гематоми. Рідко захворювання ускладнюється шлунково-кишковою кровотечею і гематурією. Одним із характерних проявів vWD є значні й тривалі кровотечі після навіть незначних травм та операцій (екстракції зубів).

У хворих на vWD кровотеча починається відразу після травми (у хворих на гемофілію – через певний час).

Під час вагітності вміст vWF зростає, тому у деяких жінок при пологах не виникає загрозливих для життя кровотеч, але у частини хворих пологи ускладнюються важкими, тривалими кровотечами. Крововиливи у суглоби спостерігаються лише за значного зниження рівня фактору VIII:C. У таких хворих переважає гематомний тип кровоточивості.

Описано випадки набутого синдрому фон Віллебранда, зокрема при аутоімунномунних захворюваннях, коли з'являються антитіла до vWF. Диференційну діагностику проводять із гемофілією А, набутими формами синдрому фон Віллебранда, тромбоцитопатією Бернарда – Сульє, а також псевдосиндромом фон Віллебранда (легка форма геморагічного діатезу, зумовлена патологією тромбоцитів, які мають на своїй поверхні рецептори, легко доступних для великих мультимерів vWF, у зв'язку з чим кількість останніх у крові значно зменшується).

Аспекти анестезіологічного забезпечення хірургічного лікування пацієнтів та vWD

Оптимальне хірургічне лікування пацієнтів із vWD залежить від багатьох чинників включно з типом операції та типом vWD, базовими рівнями vWF і F VIII, які потрібно корегувати [8]. Інструменти оцінки кровотечі були розроблені як для кількісного вимірювання, так і для визначення симптомів кровотечі, тяжкості захворювання і сімейного анамнезу кровотечі. Поточні опубліковані рекомендації щодо цільових рівнів обох vWF і FVIII відрізняються залежно від типу інвазивної процедури; усі рекомендації радять проводити операції у спеціальних центрах із можливістю достатньої кількості лабораторних досліджень із відповідною можливістю стежити за гемостазом. У рекомендаціях США терапевтичною метою є підтримувати мінімальний рівень F VIII >50 МО/дл протягом 7–14 днів у пацієнтів, які перенесли велике хірургічне втручання, і 3–5 днів для тих, хто переніс невелике хірургічне втручання. Таким чином, навантажувальні дози vWF становлять 40–60 МО/кг для великих операцій та 30–60 МО/кг для невеликих хірургічних втручань із додатковими підтримуючими дозами 20–40 МО/кг через 8–24 або 12–48 годин (для підтримки активності кофактору ристоцетину vWF [VWF:RCo] і FVIII рівні >50 МО/дл) відповідно [9].

Час введення навантажувальної дози залежить від використовуваного продукту та підтримуючої дози і базується на лабораторному визначенні рівнів VWF:RCo та FVIII після інфузії концентрату, який слід регулярно контролюва-

ти, оскільки тривалість підвищення VWF дуже варіабельна під час хірургічного втручання. Навпаки, керівні принципи Великобританії не містять рекомендацій на дозах VWF і FVIII, але рекомендують під час великих хірургічних процедур підтримувати рівні FVIII ≥ 100 МО/дл протягом післяопераційного періоду, а також FVIII і VWF:RCo повинні бути зберігається вище 50 МО/дл протягом 6–10 днів після операції [10].

Для безпечнішої анестезії та зниження частоти ускладнень рекомендуються деякі попередні заходи. Серед них варто вказати на огляд пацієнта гематологом у передопераційному періоді. Це допомагає як при онтологічних операціях, так і за великих хірургічних втручань.

Наступний важливий фактор – попереднє введення десмопресину. За показаннями при типах I і 2A препарат слід вводити за 60 хвилин до операції [11]. Оскільки типи 1 і 2A становлять 95% усіх пацієнтів, цей підхід є фундаментальним як для малих, так і для великих хірургічних втручань. При пологах, при проведенні епідуральної анестезії також вводять попередньо десмопресин [12]. Важливі вимоги до обережності рутинних маніпуляцій анестезіолога з уникненням травмування тканин при ендотрахеальній інтубації чи пункції-катетеризації центральних вен. Також необхідно пам'ятати про ризик тромбозу та тромбоемболії під час введення концентратів факторів згортання [13]. Слід також уникати внутрішньом'язового введення лікарських препаратів, які перешкоджають функціонуванню тромбоцитів.

Передопераційна оцінка стану гемостазу включала лабораторні аналізи на визначення кількості тромбоцитів, активованій частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, активований час утворення згустка. Важливо визначати рівень фібриногену у плазмі крові та рівень FVIII, а також рівень антигену vWF (vWF:Ag), показник ристоцитин кофактору VWF (vWF:RcoF), показник одноетапного згортання FVIII (FVIII:C).

Анестезіологічне забезпечення включає також моніторинг ЕКГ, пульсоксиметрію, капнографію, вимірювання інвазивного артеріального тиску, центрального венозного тиску черезстраховідну ехокардіографію, церебральну оксиметрію та моніторинг BIS.

Установлення периферичного венозного доступу, центрального венозного доступу, артеріального доступу важливо проводити під контролем ультразвуку для зменшення ризику ненавмисних пошкоджень судин та попередження виникнення гематом.

Велике значення має застосування екстракорпоральних технологій під час оперативних втручань (наприклад, у кардіохірургії). Незважаючи на медичний і технологічний прогрес, головною проблемою при цьому залишається складна взаємодія між людським тілом, кров'ю та штучними матеріалами. Вплив крові на штучні поверхні призводить до незбалансованої активації каскаду коагуляції, що призводить до геморагічних і тромботичних подій [14].

Висновки. Хвороба фон Віллебранда є найпоширенішим спадковим геморагічним розладом, який потребує індивідуального анестезіологічного підходу до хірургічного лікування, зокрема оптимізації рівнів фактору фон Віллебранда та фактору VIII, що є критичним для запобігання кровотечам у періопераційному періоді. Важливими є такі аспекти анестезіологічного ведення пацієнта, як терапія антифібринолітичними препаратами, замісна терапія свіжозамороженою

плазмою, кріопреципітатом, препаратами тромбоцитів та концентратом FVIII. Для забезпечення ефективного лікування та зниження ризику тромбоемболічних ускладнень велике значення мають моніторинг гемостазу, індивідуальний підхід до кожного пацієнта та персоналізованого дозування замісної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):301–325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326
2. Miesbach W, Berntorp E. Von Willebrand disease – the ‘Dos’ and ‘Don’ts’ in surgery. *Eur J Haematol.* 2017 Feb;98(2):121–127. doi: 10.1111/ejh.12809. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27622750
3. James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McIntock C, McRae S, R Montgomery R, O'Donnell JS, Scappe N, Sidonio R, Flood VH, Husainat N, Kalot MA, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021 Jan 12;5(1):280–300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265. PMID: 33570651; PMCID: PMC7805340
4. Miesbach W. Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. *Eur J Haematol.* 2020 Oct;105(4):365–377. doi: 10.1111/ejh.13462. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32496614
5. Schinco P, Castaman G, Coppola A, Cultrera D, Ettorre C, Giuffrida AC, Marchesini E, Marino R, Milan M, Molinari C, Siboni SM, Zanon E, Federici AB. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. *Blood Transfus.* 2018 Jul;16(4):371–381. doi: 10.2450/2017.0354–16. Epub 2017 May 26. PMID: 29313798; PMCID: PMC6034771
6. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24;375(21):2067–2080. doi: 10.1056/NEJMra1601561. PMID: 27959741
7. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 1994 Apr;71(4):520–5. PMID: 8052974.
8. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, Rothschild C, Berntorp E, Henriot C, Tellier Z, Bridey F, Mannucci PM. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1115–24. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02562.x. PMID: 17403090
9. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008 Mar;14(2):171–232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x. PMID: 18315614
10. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014 Nov;167(4):453–65. doi: 10.1111/bjh.13064. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25113304; PMCID: PMC4283483.
11. Persson J, Flisberg P, Lundberg J. Thoracic epidural anesthesia and epidural hematoma. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Oct;46(9):1171–4. doi: 10.1034/j.1399-6576.2002.460921.x. PMID: 12366518

12. Pérez-Barrero P, Gil L, Martínez C, Bueno AB, Casado AI, Oro J. Tratamiento con desmopresina (DDAVP) previo a la analgesia epidural del parto a una paciente con enfermedad de von Willebrand tipo I [Treatment with desmopressin before epidural anesthesia in a patient with type I von Willebrand disease]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003 Dec;50(10):526–9. Spanish. PMID: 14737779.
13. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173–87. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02758.x. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22335611.
14. Willers A, Arens J, Mariani S, Pels H, Maessen JG, Hackeng TM, Lorusso R, Swol J. New Trends, Advantages and Disadvantages in Anticoagulation and Coating Methods Used in Extracorporeal Life Support Devices. *Membranes* (Basel). 2021 Aug 12;11(8):617. doi: 10.3390/membranes11080617. PMID: 34436380; PMCID: PMC8399034].

REFERENCES

1. Connell, N.T., Flood, V.H., Brignardello-Petersen, R., Abdul-Kadir, R., Arapshian, A., Couper, S., ... Mustafa, R.A. (2021). ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*, 5(1), 301–325. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>
2. Miesbach, W., & Berntorp, E. (2017). Von Willebrand disease – the «Dos» and «Don'ts» in surgery. *European Journal of Haematology*, 98(2), 121–127. <https://doi.org/10.1111/ejh.12809>
3. James, P.D., Connell, N.T., Ameer, B., Di Paola, J., Eikenboom, J., Giraud, N., ... Mustafa, R.A. (2021). ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*, 5(1), 280–300. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>
4. Miesbach, W. (2020). Perioperative management for patients with von Willebrand disease: Defining the optimal approach. *European Journal of Haematology*, 105(4), 365–377. <https://doi.org/10.1111/ejh.13462>
5. Schinco, P., Castaman, G., Coppola, A., Cultrera, D., Ettorre, C., Giuffrida, A.C., ... Federici, A.B. (2018). Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: An expert meeting report. *Blood Transfusion*, 16(4), 371–381. <https://doi.org/10.2450/2017.0354-16>
6. Leebeek, F.W., & Eikenboom, J.C. (2016). Von Willebrand's disease. *New England Journal of Medicine*, 375(21), 2067–2080. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1601561>
7. Sadler, J.E. (1994). A revised classification of von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 71(4), 520–525. PMID: 8052974
8. Borel-Derlon, A., Federici, A.B., Roussel-Robert, V., Goudemand, J., Lee, C.A., Scharrer, I., ... Mannucci, P.M. (2007). Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): A prospective study of 50 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(6), 1115–1124. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02562.x>
9. Nichols, W.L., Hultin, M.B., James, A.H., Manco-Johnson, M.J., Montgomery, R.R., Ortel, T.L., ... Yawn, B.P. (2008). Von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the NHLBI Expert Panel report (USA). *Haemophilia*, 14(2), 171–232. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>
10. Laffan, M.A., Lester, W., O'Donnell, J.S., Will, A., Tait, R.C., Goodeve, A., ... Keeling, D.M. (2014). The diagnosis and management of von Willebrand disease: A UK guideline. *British Journal of Haematology*, 167(4), 453–465. <https://doi.org/10.1111/bjh.13064>
11. Persson, J., Flisberg, P., & Lundberg, J. (2002). Thoracic epidural anesthesia and epidural hematoma. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(9), 1171–1174. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460921.x>

12. Pérez-Barrero, P., Gil, L., Martínez, C., Bueno, A.B., Casado, A.I., & Oro, J. (2003). Tratamiento con desmopresina (DDAVP) previo a la analgesia epidural del parto a una paciente con enfermedad de von Willebrand tipo I [Treatment with desmopressin before epidural anesthesia in a patient with type I von Willebrand disease]. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación – Spanish Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 50(10), 526–529. [in Spanish]
13. Coppola, A., Franchini, M., Makris, M., Santagostino, E., Di Minno, G., & Mannucci, P. (2012). Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: A systematic review of prospective studies. *Haemophilia*, 18(3), e173–e187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02758.x>
14. Willers, A., Arens, J., Mariani, S., Pels, H., Maessen, J.G., Hackeng, T.M., ... Swol, J. (2021). New trends, advantages and disadvantages in anticoagulation and coating methods used in extracorporeal life support devices. *Membranes*, 11(8), 617. <https://doi.org/10.3390/membranes11080617>