

Patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego

Pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation

Jerzy Windyga

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Istotą rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) jest uogólniona aktywacja krzepnięcia krwi z wytworzeniem dużej ilości fibryny, która, blokując przepływ krwi w mikrokrażeniu, przyczynia się do rozwoju niewydolności wielu narządów. W procesie tworzenia zakrzepów dochodzi do zużycia płytek krwi, fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia, objawiającego się skazą krwotoczną (koagulopatia ze zużycia). Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe nie jest odrębną jednostką chorobową, lecz zespołem wtórnym do wielu różnych chorób i stanów klinicznych. Nie ma jednego testu laboratoryjnego, którego wynik pozwoliłby jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie DIC. Dlatego w procesie jego rozpoznawania wykorzystuje się kilka powszechnie dostępnych laboratoryjnych testów hemostazy, które niedawno zgrupowano w punktowy algorytm diagnostyczny. Najważniejszą zasadą postępowania w DIC jest szybkie zwalczanie choroby podstawowej, w przebiegu której DIC się rozwinęło. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują substytucję składników krwi, hamowanie krzepnięcia (heparyna, aktywowane białko C) oraz, bardzo rzadko, stosowanie antyfibrynolityków.

Słowa kluczowe: DIC, heparyna, substytucja, testy krzepnięcia, D-dimer, antytrombina, białko C, antyfibrynolityki, składniki krwi

Hematologia 2011; 2, 4: 326–331

Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome characterized by systemic intravascular activation of coagulation, leading to widespread deposition of fibrin in the circulation. The fibrin deposition contributes to multiple organ failure. The massive and ongoing activation of coagulation may result in depletion of platelets, fibrinogen and other coagulation factors, which may cause bleeding (consumption coagulopathy). Disseminated intravascular coagulation is not a disease in itself but is a complication of a variety of disorders and clinical conditions. There is no single lab test sufficiently accurate to establish or reject a diagnosis of DIC. However, a combination of widely available haemostatic lab tests, may be helpful in making the diagnosis of DIC, according to a recently developed algorithm. The cornerstone of the treatment of DIC is the specific and vigorous treatment of the underlying disorder. Other therapeutic strategies comprise blood components replacement therapy, inhibition of coagulation activation (heparin, activated protein C) and — very rarely — antifibrinolytics.

Key words: DIC, heparin, replacement, coagulation tests, D-dimer, antithrombin, protein C, antifibrinolytics, blood components

Hematologia 2011; 2, 4: 326–331

Adres do korespondencji: Jerzy Windyga, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indyry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 61 58, faks: 22 349 61 59, e-mail: jwindyga@ihit.waw.pl

Wprowadzenie

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), określane także mianem koagulopatii ze zużycia, nie jest odrębną jednostką chorobową, lecz zespołem wtórnym do wielu różnych chorób i stanów klinicznych. Istotą DIC jest uogólniona aktywacja krzepnięcia krwi z wytworzeniem dużej ilości fibryny, która wiąże płytki krwi i formuje zakrzepy blokujące przepływ krwi w drobnych naczyniach krwionośnych, prowadząc do niedokrwiennego uszkodzenia wielu narządów. W procesie tworzenia zakrzepów dochodzi do zużycia płytek krwi, fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia. Niedobór tych składników w krążącej krwi objawia się skazą krwotoczną. Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe zalicza się do zespołów zakrzepowo-krwotocznych [1].

Patofizjologia i występowanie

Kluczowym zjawiskiem patogenetycznym w DIC jest nadmierna generacja trombiny w szlaku zależnym od czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) i aktywowanego czynnika VII (FVIIa, *activated factor VII*) [2, 3]. Aktywacja czynników kontaktu (czynnik XI, czynnik XII, wielkocząsteczkowy kininogen, prekalikreina) nie odgrywa większej roli w inicjacji krzepnięcia krwi w przebiegu DIC [1, 3]. W przeprowadzonych przed 20 laty doświadczeniach u zdrowych ochotników wykazano, że już po upływie 3–5 godzin od wstrzyknięcia endotoksyny bakteryjnej lub czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) w osoczu ochotników obserwuje się wzrost generacji trombiny [4]. Do zwiększenia wytwarzania trombiny w przebiegu DIC przyczynia się także upośledzenie funkcjonowania endogennych inhibitorów krzepnięcia, przede wszystkim antytrombiny (AT, *antithrombin*), układu inhibitorowego białka C (PC, *protein C*) oraz inhibitora szlaku zależnego od czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) [3]. Ponadto w przebiegu DIC obserwuje się wzrost stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), przyczyniającego się do stłumienia aktywności układu fibrynolizy [3]. Bardzo rzadko DIC przebiega ze wzmożoną aktywnością fibrynolityczną, czego przykładem może być DIC na tle raka gruczołu krokowego.

W patogenezie DIC duże znaczenie mają interakcje między układem krzepnięcia krwi a mediatorami reakcji zapalnej [5]. Wyniki badań eksperymentalnych u zdrowych osób wykazały, że pobudzenie przez błonowych receptorów aktywowanych przez

proteazy (PAR, *protease activated receptors*), znajdujących się między innymi na komórkach endotelium i mononuklearach, przez rekombinowany FVIIa (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) prowadzi do wzrostu stężenia prozapalnych interleukin 6 i 8 (IL-6 i IL-8) w krwiobiegu [6]. Z kolei doświadczenia *in vitro* i eksperymenty przeprowadzone na zwierzętach udowodniły, że dożylny wlew aktywowanego białka C (APC, *activated protein C*) hamuje reakcję zapalną wywołaną podaniem bakteryjnej endotoksyny, prowadząc do zmniejszenia syntezy mediatorów zapalenia: IL-6, IL-8, interleukiny 1b (IL-1b) i TNF- α [7]. Trzeba przy tym pamiętać, że nie tylko proteazy krzepnięcia krwi pobudzają reakcję zapalną, ale także prozapalne cytokiny wpływają na reakcje krzepnięcia krwi i fibrynolizy, na przykład TNF- α i IL-1 wzmagają ekspresję TF i hamują ekspresję trombomoduliny (TM, *thrombomodulin*) na komórkach śródbłonna naczyniowego [6].

Z jednej strony, wymienione procesy prowadzą do wytworzenia dużej ilości trombiny przekształcającej fibrynogen w fibrynę. Fibryna tworzy w świetle drobnych naczyń zakrzepy, w których są uwięzione płytki krwi. Jeśli aktywacja krzepnięcia nie zostanie w porę zahamowana, powstające zakrzepy zablokują dopływ krwi do ważnych dla życia narządów, co objawi się ich niewydolnością. Z drugiej strony, wytworzenie dużej ilości zakrzepów „skonsumuje” czynniki krzepnięcia krwi i płytki, co objawi się skazą krwotoczną. Ponadto powstałe z rozpadu fibrynogenu i fibryny produkty ich degradacji (FDP, *fibrinogen/fibrin degradation products*) wykazują właściwości antykoagulacyjne, hamują funkcję płytek krwi, działają cytotoksycznie na śródbłonek naczyniowy i zwiększają przepuszczalność naczyń włosowatych, jeszcze bardziej zaburzając mechanizmy hemostazy.

Czynnikami wyzwalającymi DIC są najczęściej: uogólnione uszkodzenie komórek śródbłonna naczyniowego, aktywacja monocytów, rozległe urazy tkanek, przedwczesne odklejenie łożyska oraz bezpośrednia aktywacja krzepnięcia krwi przez rozmaite jady, głównie węży. W tabeli 1 wymieniono najważniejsze stany kliniczne, w przebiegu których może się rozwinąć DIC.

Częstość występowania DIC w dużym wieloprofilowym szpitalu oszacowano na 1:1000 hospitalizowanych pacjentów [1].

Obraz kliniczny

Przebieg DIC może być gwałtowny, z silnie zaznaczonymi objawami niedokrwiennego uszko-

Tabela 1. Stany kliniczne, w przebiegu których może się rozwinąć rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe**Table 1.** Clinical conditions associated with disseminated intravascular coagulation

Posocznica/ciężka infekcja (wszystkie drobnoustroje)
Rozległe urazy
Uszkodzenie narządu (np. ostre zapalenie trzustki)
Nowotwory złośliwe (w tym hematologiczne)
Powikłania położnicze (np. przedwczesne odklejenie łożyska, zator płynem owodniowym, zespół martwego płodu)
Malformacje naczyń (np. duże tętniaki)
Ciężkie choroby wątroby
Udar cieplny
Ostre zatrucia i reakcje immunologiczne (np. reakcje poprzetoczeniowe, reakcja odrzucenia przeszczepionego narządu, ukąszenia przez jadowite węże)

dzenia narządów i skazy krwotocznej (ostre DIC; *overt DIC*) bądź stosunkowo łagodny, z niezbyt nasilonymi objawami skazy krwotocznej, na przykład pod postacią nawracających krwawień z nosa, ale bez cech niedokrwienia narządów (przewlekłe DIC; *non-overt DIC*) [1–3, 8].

Kliniczny przebieg DIC zależy w głównej mierze od dwóch czynników: 1) choroby podstawowej, która z różną siłą upośledza procesy hemostazy oraz 2) funkcji fizjologicznych mechanizmów wyrównujących zaburzenia hemostazy, które można także określić mianem mechanizmów obronnych przed DIC. Ostre DIC obserwuje się przede wszystkim w uogólnionych zakażeniach, w następstwie powikłań położniczych i po operacjach chirurgicznych, po udarze cieplnym, po ukąszeniu przez jadowite węże oraz po przetoczeniu niezgodnej grupowo krwi, zaś przewlekłe DIC — w chorobie nowotworowej, zespole martwego płodu i u osób z zaawansowaną chorobą wątroby.

Najważniejszymi mechanizmami wyrównującymi zaburzenia hemostazy w przebiegu DIC są: zwiększona synteza czynników krzepnięcia krwi w wątrobie, wytwarzanie płytek krwi w szpiku oraz przyspieszone oczyszczanie krwi z produktów degradacji białek krzepnięcia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, głównie śledziona i wątroby. Wyczerpanie się tych mechanizmów obronnych i rozwinięcie się niewydolności wątroby czy niewydolności szpiku zaostża przebieg DIC.

Najbardziej charakterystyczną cechą ostrego DIC jest równoczesne krwawienie z wielu miejsc, na przykład z ran operacyjnych, błon śluzowych nosa, jamy ustnej, dróg rodnych i przewodu pokarmowe-

go, z miejsc nakłuć żył, któremu dodatkowo towarzyszą liczne sińce. Rozsiane zmiany zakrzepowe w mikrokrażeniu mogą się objawiać niewydolnością nerek, wątroby czy zaburzeniem wymiany gazowej w płucach. Nierzadko obserwuje się objawy upośledzonego przepływu krwi przez mózg, pod postacią drgawek, zaburzeń świadomości, a nawet śpiączki. Wynikiem niedokrwienia i wtórnej martwicy warstwy podśluzówkowej żołądka i dwunastnicy jest owrzodzenie, często wikłane poważnym krwotokiem. Klasycznym powikłaniem zespołu Waterhouse'a-Friderichsena, czyli piorunującej sepsy meningokokowej lub pneumokokowej, jest obustronna krwotoczna martwica nadnerczy, prowadząca do ich niewydolności i wstrząsu. W ostro przebiegającym DIC, zwłaszcza na tle ciężkich zakażeń i z towarzyszącą hipotensją, dość często obserwuje się objawy niedokrwienia skóry i jej krwotocznej martwicy [9].

Typowe objawy kliniczne przedwczesnego odklejenia łożyska to krwotok z dróg rodnych oraz hipofibrynogememia z towarzyszącą małopłytkowością i niewydolnością narządów, najczęściej nerek [10]. Niewydolność narządów jest w tym przypadku wypadkową wewnątrznaczyniowego wykrzepiania i hipotensji wywołanej krwotokiem z dróg rodnych. Zator płynem owodniowym, którego częstość szacuje się na 1:8000–1:80 000 porodów, objawia się początkowo ostrą niewydolnością oddechową, sińcą, wstrząsem i drgawkami. Krwotok pojawia się u tych pacjentek, które przeżyją szczególnie dramatyczną pierwszą fazę tej patologii, trwającą 1–4 godzin. Śmiertelność w przebiegu zatoru płynem owodniowym przekracza 60%.

Przewlekłe DIC przebiega znacznie łagodniej niż ostra postać zespołu [1]. Dość typowe są krwawienia śluzówkowe (nos, jama ustna), skłonność do powstawania sińców. Nierzadko przewlekłe DIC przebiega całkowicie bezobjawowo, a jego potwierdzeniem są jedynie charakterystyczne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych. Przykładem przewlekłego DIC jest zespół martwego płodu [1]. Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe pojawia się zwykle w 4.–5. tygodniu obecności martwego płodu w macicy, a dowodem na jego istnienie jest hipofibrynogememia oraz małopłytkowość. Do poważniejszego krwawienia może dojść w trakcie porodu i po porodzie, jeśli zaburzenia hemostazy nie zostaną w porę wyrównane.

Rozpoznanie

Warunkiem *sine qua non* rozpoznania DIC jest wykrycie choroby, w przebiegu której doszło do uogólnionej aktywacji krzepnięcia krwi [1–3, 8, 11–

–13]. Nie ma jednego testu laboratoryjnego, którego wynik pozwoliłby jednoznacznie potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie DIC [11–13]. Dlatego w procesie diagnostycznym DIC wykorzystuje się panel kilku testów laboratoryjnych. Trzeba także pamiętać, że na wyniki badań laboratoryjnych może wpływać choroba podstawowa (np. małopłytkowość w nowotworach hematologicznych) i że DIC jest często procesem niezwykle dynamicznym, w którym wyniki badań laboratoryjnych mogą się zasadniczo zmieniać w ciągu godzin. Jednak najczęściej ostry DIC przebiega z małopłytkowością, zwiększoną zawartością produktów degradacji fibryny, przedłużonym czasem protrombinowym (PT, *prothrombin time*), przedłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) i hipofibrynogenią (tab. 2). W około połowie przypadków ostrego DIC liczba płytek jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$. Oznaczenie liczby płytek krwi jest pomocne nie tylko przy rozpoznaniu, ale także przy monitorowaniu leczenia DIC.

W przebiegu DIC najczęściej stwierdza się zwiększoną zawartość produktów degradacji fibryny. Powszechnie stosowanym testem laboratoryjnym służącym do wykrywania tych produktów jest ilości-

we oznaczenie D-dimeru, który jest fragmentem fibryny powstałym po jej degradacji przez plazminę. Ponieważ zwiększona zawartość D-dimeru występuje w bardzo wielu stanach klinicznych, na przykład po operacji chirurgicznej, u osób z zakrzepicą dużych naczyń krwionośnych, w następstwie urazu, u kobiet w ciąży, u osób w starszym wieku itd., należy pamiętać, by zwiększoną zawartość D-dimeru we krwi interpretować w kontekście określonej sytuacji klinicznej i wyników innych testów laboratoryjnych. Izolowany wzrost stężenia D-dimeru nigdy nie uprawnia do rozpoznania DIC i nie może stanowić automatycznego wskazania do zastosowania jakiegokolwiek leczenia. Czasy krzepnięcia PT i APTT są przedłużone w ponad połowie przypadków DIC. Przedłużenie to wynika z niedoboru w osoczu czynników krzepnięcia, które są zużywane do wytworzenia fibryny. Ostre DIC zwykle przyczynia się do przedłużenia czasu trombinowego. Stężenie fibrynogenu, należącego do białek ostrej fazy, może u znacznego odsetka pacjentów z DIC pozostawać w normie, mimo jego zużywania do wytworzenia fibryny. Tym niemniej oznaczenia fibrynogenu są rekomendowane w procesie rozpoznawania i monitorowania przebiegu DIC.

Podejrzewając DIC, zawsze warto ocenić rozmaz krwi obwodowej pod kątem obecności fragmentów krwinek czerwonych, nazywanych fragmentocytami albo schistocytami. Ich wykrycie jest pośrednim dowodem na obecność zakrzepów w mikrokroążeniu, albowiem w DIC schistocyty powstają z erytrocytów ulegających uszkodzeniu w trakcie „przeciskania się” przez drobne naczynia krwionośne wypełnione skrzeplinami. W DIC odsetek schistocytów zwykle nie przekracza 10% wszystkich erytrocytów [1, 8].

W przewlekłym DIC wyniki wyżej wymienionych testów laboratoryjnych najczęściej pozostają w granicach normy. W takiej sytuacji niekiedy pomocne może się okazać zastosowanie bardzo czułych, choć mało swoistych testów oceniających stopień aktywacji krzepnięcia krwi, takich jak pomiary stężenia AT, PC, fragmentu protrombiny F_{1+2} lub zawartości kompleksów trombina–antytrombina. Jednak w opinii większości badaczy i klinicystów najlepszym sposobem laboratoryjnego rozpoznawania przewlekłego DIC jest śledzenie dynamiki zmian podstawowych parametrów hemostazy — liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu i produktów degradacji fibryny [11–13].

Leczenie

Najważniejszą zasadą postępowania w DIC jest zwalczanie choroby podstawowej, w przebiegu

Tabela 2. Punktowy algorytm rozpoznania ostrego rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) (źródło: [11–13])

Table 2. Diagnostic scoring system for overt disseminated intravascular coagulation (DIC) (source: [11–13])

A. Wykrycie choroby (podstawowej) sprzyjającej rozwojowi ostrego DIC:		
• obecna choroba podstawowa — <i>można zastosować poniższy algorytm punktowy</i>		
• brak choroby podstawowej — <i>nie można zastosować poniższego algorytmu</i>		
B. Punktacja wyników badań laboratoryjnych		
Badanie	Wynik	Punktacja
Liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$)	> 100	0
	> 50, ale ≤ 100	1
	≤ 50	2
Stężenie markerów degradacji fibrynogenu/fibryny (FDP, D-dimer)	W normie	1
	Umiarkowany wzrost	2
	Znaczny wzrost	3
Przedłużony czas protrombinowy	$o < 3$ s	0
	$o \geq 3$ s, ale < 6 s	1
	$o \geq 6$ s	2
Stężenie fibrynogenu [g/l]	> 1,0	0
	$\leq 1,0$	1
Rozpoznanie ostrego DIC		≥ 5

FDP (fibrinogen/fibrin degradation products) — produkty degradacji fibrynogenu/fibryny

której się rozwinął (np. szybkie zakończenie ciąży przy przedwczesnym odklejeniu łożyska praktycznie od razu prowadzi do ustąpienia DIC) [1–3, 8]. Jednak w wielu przypadkach DIC, oprócz leczenia choroby podstawowej, konieczne jest podjęcie działań zmierzających do wyrównania zaburzeń hemostazy.

Leczenie substytucyjne

Przy znacznym ubytku krwi trzeba przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych. Jeżeli zawartość fibrynogenu w osoczu wynosi poniżej 1,0 g/l i występują krwawienia, wskazana jest dożylna infuzja świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) (15–30 ml/kg mc. co 12–24 h) lub krioprecypitatu (1–2 opakowania/10 kg mc. co 24 h), lub koncentratu fibrynogenu (20–40 mg/kg mc.; u dorosłych zwykle podaje się 3,0 g/dawkę). Transfuzję koncentratu krwinek płytkowych należy rozważyć u pacjentów, u których objawom nasilonej skazy krwotocznej towarzyszy małopłytkowość poniżej $50 \times 10^9/l$. W celu uzupełnienia niedoboru czynników krzepnięcia przetacza się FFP w dawce 15–30 ml/kg mc. co 12–24 godziny. Źródłem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX i X) jest ich koncentrat (PCC, *prothrombin complex concentrate*). W 20–40 ml PCC znajduje się taka ilość czynników zespołu protrombiny, jaka jest zawarta w ponad 1000 ml FFP. Niestety, PCC nie zawiera między innymi czynnika V, którego deficyt jest typowy dla ostrego DIC. Dane z piśmiennictwa wskazują ponadto, że stosowanie PCC może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Heparyna

Podstawą wiedzy na temat podawania heparyny w DIC są jedynie opisy pojedynczych przypadków oraz wyniki badań obserwacyjnych, obejmujących stosunkowo małe liczebnie grupy chorych i dlatego rola heparyny w leczeniu DIC pozostaje nierozstrzygnięta [1, 8].

Przeciwwskazaniami do włączenia heparyny w DIC są: krwawienie zagrażające życiu, szybko narastająca niewydolność wątroby, objawy sugerujące krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego oraz głęboka małopłytkowość, zwłaszcza jeśli towarzyszy jej aktywne krwawienie.

Potencjalnymi wskazaniami do zastosowania heparyny w DIC są: zespół martwego płodu, zespół Kasabacha-Merritt (olbrzymie naczyńniaki), tętniak aorty, lite guzy nowotworowe i wybrane przypadki ostrej białaczki promielocytowej oraz zatoru płynem owodniowym. Stosowanie heparyny zwykle nie przynosi korzyści u pacjentów z DIC w przebiegu

uogólnionego zakażenia, u pacjentek w ciąży z DIC na innym tle niż zespół martwego płodu i zator płynem owodniowym oraz u osób z DIC w przebiegu chorób wątroby.

Sposób podawania heparyny i jej dawki zależą od sytuacji klinicznej. U kobiet z zatorem płynem owodniowym zaleca się dożylny zastrzyk heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) w dawce nasycającej (*bolus*) około 5000 j., a następnie ciągły dożylny wlew UFH w dawce 1000 j./h pod kontrolą APTT, który powinien wydłużyć się 1,5–2,5-krotnie w stosunku do oznaczenia wyjściowego. Zastosowanie terapeutycznych dawek UFH może być zasadne również w DIC ze współistniejącą zakrzepicą dużych tętnic i żył, a także u osób z plamicą piorunującą. U pacjentów z DIC obciążonych dużym ryzykiem krwawień lepiej zastosować mniej intensywną antykoagulację, której przykładem jest schemat podawania UFH w DIC na tle zespołu martwego płodu — w tym przypadku nie podaje się w ogóle dawki nasycającej, tylko od początku stosuje ciągły dożylny wlew UFH w dawce około 10 j./kg mc./h.

W zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie (stan kliniczny i wyniki testów laboratoryjnych, głównie liczby płytek krwi i stężenia fibrynogenu) dawkę UFH można zmniejszyć, zwiększyć lub pozostawić bez zmian. U osób z DIC w starszym wieku, po przebytej operacji chirurgicznej, w przypadku długotrwałego unieruchomienia bądź z pozytywnym wywiadem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) i bez aktywnego krwawienia warto rozważyć podskórne wstrzyknięcia profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular weight heparin*) lub UFH, gdyż u tych pacjentów występuje bardzo duże ryzyko rozwoju lub nawrotu VTE. Podskórne wstrzyknięcia profilaktycznych dawek UFH lub LMWH mogą także zmniejszyć nasilenie skazy krwotocznej u pacjentów z przewlekłym DIC, na przykład wtórnym do guza nowotworowego.

Koncentraty endogennych inhibitorów krzepnięcia

Opublikowane przed 10 laty wyniki randomizowanej, podwójnie ślepej próby klinicznej z kontrolą placebo wykazały, że dożylny wlew rekombinowanego aktywowanego ludzkiego białka C (drotrekogin alfa) istotnie statystycznie zmniejsza odsetek zgonów w grupie pacjentów z ciężką posocznicą (względna redukcja ryzyka 19,4%, 95-procentowy przedział ufności: 6,6–30,5) [14]. Korzystny efekt był najsilniej wyrażony w podgrupie pacjentów z DIC. Lek podaje się w ciągłym wlewie dożylnym

w dawce 24 $\mu\text{g/kg mc.}/\text{d.}$ przez 4 doby [14, 15]. Drotrekogin alfa wydłuża APTT i zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Przeciwwskazaniem do jego podania jest między innymi małopłytkowość poniżej $30 \times 10^9/\text{l}$.

Koncentrat antytrombiny jest dostępny w lecznictwie od około 30 lat i w tym czasie był wielokrotnie przedmiotem badań u pacjentów z DIC, zwłaszcza wywołanym ciężkim zakażeniem. Wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego nie potwierdziły korzystnego wpływu AT na przeżycie chorych z DIC w przebiegu sepsy [16]. Zapewne dlatego większość badaczy jest zdania, że obecnie brakuje dostatecznie silnych dowodów naukowych, by zalecać stosowanie koncentratu AT u pacjentów z DIC [1, 3, 8].

Inhibitory fibrynolizy

W bardzo rzadkich przypadkach DIC z równoczesną nasiloną fibrynolizą, na przykład w ostrej białaczce promielocytowej, raku gruczołu krokowego, niekiedy w zespole Kasabacha-Merritt, korzystne może się okazać zastosowanie inhibitorów fibrynolizy, na przykład kwasu traneksamowego (u dorosłych 1,0 g co 8 h dożylnie lub doustnie) [1, 8]. Inhibitory fibrynolizy są przeciwwskazane u chorych z objawami niedokrwiennej uszkodzenia narządów, w przewlekłym DIC, w przypadku krwimoczu i w niewydolności nerek.

Piśmiennictwo

1. Marder V.J., Feinstein D.I., Colman R.W., Levi M. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. W: Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., George J.N., Goldhaber S.Z. (red.). Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006: 1571–1600.
2. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N. Engl. J. Med. 1999; 341: 586–592.
3. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haematol. 2004; 124: 567–576.
4. van der Poll T., van Deventer S.J., Buller H.R., Sturk A., ten Cate J.W. Comparison of the early dynamics of coagulation activation after injection of endotoxin and tumor necrosis factor in healthy humans. Progr. Clin. Biol. Res. 1991; 367: 55–60.
5. van der Poll T., de Jonge E., Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. Semin. Thromb. Hemost. 2001; 27: 639–651.
6. de Jonge E., Friederich P.W., Levi M., van der Poll T. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin-6 and interleukin-8 release in healthy human subjects. Clin. Diagn. Lab. Immun. 2003; 10: 495–497.
7. Yuksel M., Okajima K., Uchiba M., Horiuchi S., Okabe H. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production by inhibiting activation of both nuclear factor- κ B and activator protein-1 in human monocytes. Thromb. Haemost. 2003; 88: 267–273.
8. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. Br. J. Haematol. 2009; 145: 24–33.
9. Wheeler A.P., Bernard G.R. Treating patients with severe sepsis. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 207–214.
10. Weiner C.P. The obstetric patient and disseminated intravascular coagulation. Clin. Perinatol. 1986; 13: 705–717.
11. Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb. Haemost. 2001; 86: 1327–1330.
12. Toh C.H., Hoots W.K.; on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J. Thromb. Haemost. 2007; 5: 604–606.
13. Toh C.H., Downey C. Performance and prognostic importance of a new clinical and laboratory scoring system for identifying non-overt disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul. Fibrinolysis 2005; 16: 69–74.
14. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. i wsp. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 699–709.
15. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E. i wsp. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J. Thromb. Haemost. 2004; 2: 1924–1933.
16. Warren B.L., Eid A., Singer P. i wsp. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869–1878.