

Obsah

Syndrom DIC 1

SYNDROM DIC

Syndrom DIC (konzumpční koagulopatie, trombohemoragický fenomén, defibrinační syndrom) je závažným trombohemoragickým syndromem, doprovázejícím četná základní onemocnění, která jej iniciovala. Jedná se o aktivaci hemostatického potenciálu převážně v mikrocirkulaci s následnou konzumpcí faktorů enzymatických kaskád, inhibitorů i celulórních složek (hlavně krevních destiček a erytrocytů). Může jít o převážně **orgánově lokalizovanou formu konzumpce** (cirhóza jater, nefritida, rozsáhlá hemangioma aj.) nebo častěji o **generalizovanou konzumpci** v podobě DIC, přičemž je možný přechod od převážně lokálně akcentované formy do plně vyjádřeného, generalizovaného syndromu DIC (toto např. vidíme při dekompenzaci jaterní cirhózy).

Syndrom DIC lze z klinického a didaktického hlediska rozdělit na akutní, subakutní a chronickou formu, chronický DIC může akutně exacerbovat. Akutní forma může být v relativně kompenzovaném nebo dekompenzovaném stadiu (tj. s rozvojem „šokových orgánů“ a krvácivých příznaků).

Rozdělení syndromu DIC na akutní a chronickou formu je více či méně teoretické, konkrétní pacient se může nacházet kdekoli mezi těmito dvěma extrémy. Je též důležité si uvědomit, že mimo typické **mikrocirkulační změny** může dojít i k **trombóze ve velkých cévách, včetně následné embolizace**. Přesnou diagnostiku i léčbu tohoto velmi závažného syndromu ztěžuje jeho **značná klinická i laboratorní polymorfie**. Z této různorodosti pak vyplývá i nejednotnost diagnostických kritérií a názorů na optimální terapii v literatuře, kde navíc nacházíme velmi málo dobře postavených randomizovaných klinických studií. **Akutní DIC lze charakterizovat** jako systémový trombohemoragický syndrom, doprovázející řadu klinicky definovaných stavů (základních onemocnění) s laboratorním průkazem aktivace koagulace a fibrinolýzy, konzumpce inhibitorů a poškození nebo selhávání orgánů (end-organ damage or failure)^{4/}.

K **aktivaci nitrocévního srážení** s nežádoucí generalizací procesu může teoreticky dojít vždy, když základní patologický proces (pozor! DIC je vždy sekundárním syndromem a nikdy nejde o nozologickou jednotku) zapříčiní:

1. Zpomalení toku krve v mikrocirkulaci.
 2. Zvýšenou srážlivost krve.
 3. Porušení cévní stěny a/nebo přeladění endotelu do protrombotického stavu.
- K manifestaci DIC stačí přítomnost jednoho z výše uvedených faktorů.

Vidíme tedy, že i pro syndrom DIC plně platí pravidla **Virchowova triasu**, kterou tento geniální patolog postuloval již v roce 1854. Přehled nejčastějších příčin syndromu DIC je uveden v tabulce 1. Velmi vzácně nebylo vyvolávající onemocnění u pacientů nalezeno^{12/}.

Z uvedeného (ne zcela úplného) přehledu je jasné patrné, že syndrom DIC zasahuje prakticky do všech oborů klinické medicíny a klinický a laboratorní obraz u konkrétního pacienta je pak vždy okamžitým součtem projevů základního onemocnění, které DIC vyvolalo, a sekundárního hyperkoagulačního syndromu.

Rozsah a hloubka poruchy mikrocirkulace, která je následně vyvolána rozvojem syndromu DIC, je potom často bez ohledu na vyvolávající příčinu limitujícím faktorem reverzibility závažného klinického stavu pacienta. Nejčastější

příčinou vzniku DIC jsou septické stavy. **Sepsis** vzniká složitou interakcí invazivních mikroorganismů s imunitním systémem hostitele.

Vztahy mezi aktivací hemostázy a imunitního systému jsou velmi komplexní a pouze částečně známy, oba systémy jsou vzájemně těsně provázány a mohou se výrazně oboustranně ovlivňovat. Při sepsi jsou aktivovány celulórní systémy krve – polymorfonukleární leukocyty, lymfatický systém, monocytů, destiček; navíc je aktivován i endotel a hepatocyty. Aktivace T- a B-lymfocytů a monocytů má za následek produkci celé řady cytokinů, interleukinů a protilátek až k obrazu tzv. „cytokinové“ bouře, vedoucí zpětnou aktivací systému až k stavu **SIRS (systemic inflammatory response syndrome)**^{4/12/}. Následkem SIRS je další prokoagulační aktivace endotelu s expresí tkáňového faktoru, depresí endogenní produkce aktivovaného proteinu C^{13/}, po počátečním povzbuzení (vzestup tPA – issue Plasminogen Activator) i následná deprese fibrinolýzy (vzestup PAI – Plasminogen Activator Inhibitor), endotel rovněž produkuje řadu cytoadhezivních molekul, usnadňujících „rolling“ a pak i pevnou vazbu polymorfonukleárů na endotelie.

Hemokoagulace je aktivována expresí tkáňového faktoru (TF) na monocytech, endoteliích i v oblasti případného traumatu. Zároveň dochází k „downregulaci“ důležitých antitrombotických molekul TM (trombomodulinu) a EPCR (endoteliálního protein C receptoru)^{13/}. Vznikající trombin aktivuje trombocyty a pozitivní zpětnou vazbou (aktivace faktorů V, VIII, XI) podporuje svou další generaci. Trombocyty jsou aktivovány i v místech traumatu a dále

Tab. 1. Základní onemocnění, která mohou vyvolat DIC

Závažné infekce, sepsis	G+ i G- bakteriémie virózy (hepatitis, HIV) generalizované mykózy
Traumata	polytrauma, popáleniny, neurotrauma, rozsáhlé operační výkony
Malignity	akutní leukémie generalizace solidních tumorů tumor lysis syndrom po chemoterapii
Šok a oběhové selhání jakékoliv etiologie	
Porodnické komplikace	embolie plodovou vodou, abrupce placenty, odumrtí plodu, potrat (Pre)eklampsie
Vaskulopatie	sy. Kassabach-Merritt, hemoragická teleangiectazie Rendu-Osler kolagenózy, alergické vaskulitidy, trombotické mikroangiopatie (vzácněji)
Cizí povrchy	shunty, katetry, intraortální kontrapulzace
Intravaskulární hemolýza	inkompatibilní transfuze, popáleniny
Závažné alergicko-toxické reakce	
Orgánové nekrózy	akutní pankreatitida, fulminantní hepatitida, rejekce transplantátů
Těžké metabolické rozvraty s acidózou	

SYNDROM DIC

adherují na aktivovaný endotel se zvýšenou expresí cytoadhezivních molekul (např. P-selektin na endotelu i trombocytech).

Aktivaci cytokinové bouře s následným prokoagulačním přeladěním endotelu následuje další a hlubší aktivace hemostázy s potenciálně fatálním zhoršením mikrocirkulace v orgánovém oběhu (**MOF nebo MODS – multiorgan failure nebo multiorgan dysfunction syndrome**). Je dobré zde zmínit, že pacienti s DIC na bázi závažné sepse mohou mít jen mírné nebo téměř žádné krvácivé projevy a mohou umírat na selhání oběhu v rámci MODS/MOF, až u poloviny těchto nemocných lze detekovat normální nebo zvýšenou hladinu fibrinogenu, paralelně se vzestupem PAI^{11,19/}.

Zdravý organizmus disponuje několika obrannými mechanismy proti rozvoji SIRS, DIC a MODS/MOF.

Aktivovaný protein C (APC)^{13,14,15/} je jedním z hlavních regulačních faktorů hemostázy s prokázaným protizánětlivým a antiapoptotickým účinkem. **Trombomodulin (TM)** obsahuje ve své molekule několik domén, hrajících důležitou roli jak v regulaci hemostázy, tak i zánětu. Rekombinantní humánní TM (rhTM) se nyní s úspěchem zkouší v terapii DIC^{2,10,18/}. Liawová sledovala tvorbu endogenního APC u pacientů v sepsi a zjistila korelaci mezi obleněnou produkcí endogenního APC a špatnou prognózou těchto nemocných^{13/}.

Antitrombin (AT)^{21/} tvoří komplexy se serinovými proteázami koagulační kaskády. Tyto inhibiční reakce jsou mnohonásobně urychlovány po vazbě AT na glykosaminoglykany (GAG – jednak na endogenní GAG na povrchu endotelií, dále pak na GAG podávané léčebně – terapie hepariny). AT vykazuje i protizánětlivý účinek (nepřimo přes inhibici hemostázy, přímo po navázání na GAG endotelu dochází ke zvýšené generaci prostacyklinu). Podávání heparinů však urychluje destrukci AT elastázami leukocytů a neutralizuje protizánětlivý efekt AT zabráněním jeho vazby na GAG endotelií (heparin steal effect)^{15/}.

Logickou součástí komplexní péče o septické nemocné je snaha o **modulaci nežádoucí aktivace hemostázy**. Multicentrická randomizovaná prospektivní studie **PROWESS** prokázala statisticky významně nižší „all cause“ mortalitu pacientů léčených kontinuální infuzí rekombinantního humánního APC (rhAPC, drotrekogin alfaaktivovaný), studie byla předčasně ukončena pro jasný benefit ve skupině léčených rhAPC oproti placebo^{3/}. Podávání rhAPC ale vyústilo ve vyšší frekvenci závažných krvácení. V současnosti byl však **rhAPC stažen z trhu**, protože následné randomizované studie nepotvrdily jeho pozitivní efekt na mortalitu^{6/}.

Multicentrická dvojité zaslepená randomizovaná studie **KyberSept** zkoumající efekt vysokodávkovaného AT oproti placebo neprokázala jednoznačný benefit této léčby^{21/}.

Stádia syndromu DIC

Z klinického i didaktického hlediska je vhodné a užitečné rozlišovat několik stádií syndromu DIC. Je třeba zdůraznit, že někteří autoři rozlišují i více stádií, navíc se kritéria pro určitá stádia DIC mohou lišit^{4,12,15,16,17/}.

- Fáze aktivace neboli kompenzovaný DIC, „pre-DIC“.** Nejsou známky krvácení, jsou normální až zvýšené hladiny koagulačních aktivit, citlivými testy můžeme prokázat hyperkoagulaci. V klinickém obraze dominují **symptomy základního onemocnění**.
- Fáze **klinické manifestace** neboli sub- až dekompenzovaný DIC, ve kterou předchodí fáze plynule přechází (není ostrá hranice mezi fází 1 a 2). V klinickém obraze jsou právě v tomto stádiu různou měrou vyjádřeny někdy dosti pestré a někdy i kuriózní krvácivé projevy. Dochází většinou ke krvácení ze tří na sobě nezávislých lokalit (to bývá považováno za klinické kritérium) a krvácení má kombinovaný charakter povrchového i hlubokého krvácení, časného i pozdního, tedy jak z destičkových, tak i plazmatických příčin. Zároveň vystupují do popředí projevy poruch mikrocirkulace dané mikrotrombózou s fokálními nekrotázami, ale i jejich prokrvácením a s obrazem postupně se prohlubujících orgánových dysfunkcí s možností progresu až do obrazu plně vyjádřeného **syndromu multiorgánového selhání (MODS, MOF)**. Etiopatogeneticky se jedná o postupné selhávání již výše v textu uvedených obranných a kompenzačních mechanismů proti rozvoji DIC.
- Ireverzibilní fáze DIC** je dána vystupňováním poruch mikrocirkulace s akcemi syndromu MOF.
- Chronický „kompenzovaný“ DIC** – může být vyústěním akutního DIC, zaléčeného, s pokračující chronickou trombotizací v mikrocirkulaci (např. neoplazie).

Je nutno si uvědomit, že výše uvedené **schéma stádií DIC je jen schématem** a pacient může vykazovat klinické a/nebo laboratorní známky typické pro různá uvedená stádia. Navíc je někdy v klinice neostrá hranice mezi DIC akutním, subakutním a chronickým, „low-grade DIC“.

Někteří autoři dělí DIC dle převládající patologie **na asymptomatický, hyperfibrinolytický, masivně krvácivý a typ s orgánovým selháním**^{19/}. Při další progresi stavu pacient zmráá na nezvládnutelné krvácivé projevy, šokové orgány, základní onemocnění nebo kombinaci výše uvedených patologií.

Tab. 2. Skóre DIC (ISTH 2004)^{12/}

Základní onemocnění (seps, polytrauma, gynekologické komplikace apod.)		Neskóruje se. Není-li však přítomno, dále se nevyšetřuje
Počet destiček	nad 100 × 10 ⁹ /l pod 100 × 10 ⁹ /l pod 50 × 10 ⁹ /l	0 bodů 1 bod 2 body
Vzestup FDP, FM nebo DD	v normě středně zvýšené vysoké	0 bodů 2 body 3 body
Protrombinový čas delší	o < 3 sec delší o < 6 sec delší o > 6 sec	0 bodů 1 bod 2 body
Fibrinogen	nad 1 g/l pod 1 g/l	0 bodů 1 bod
SKÓRE:	≥ 5 < 5	Kompatibilní s dg DIC, „overt DIC“ DIC nepotvrzen, v případě klinického podezření opakovat denně po 1–2 dny

Tab. 3. Molekulární markery hyperkoagulace

F1+2	Prothrombinový fragment 1+2 , uvolněný při přeměně protrombinu na trombin
TAT	Trombin-antitrombin komplex
FPA, FPB	Fibrinopeptid A, B – uvolňuje se působením trombinu na molekulu fibrinogenu, kdy vzniká fibrinový monomer
fibrinové monomery, solubilní fibrin FM, SF	Etanol-gelifikační test , protaminsulfátový test, FM Behringer, kvantitativní testy (např. Enzymun-test FM Roche, Berichrom FM Dade aj.)
PAP, tPA/PAI	plasmin-antiplasmin komplex , komplex tPA/PAI
fibrinogen/fibrin-degradační produkty	FDP, DD, Bbeta1-42, Bbeta15-42
aktivace trombocytů	Betatromboglobulin (betaTG), PF4, metabolity eikosanoidů, flowcytometrie (CD62,63)
aktivace endotelu	von Willebrandův faktor (vWF)
poškození endotelu	cirkulující trombomodulin (TM), endotelin
aktivace RES, sepse	TNFalfa, endotoxin, interleukiny, prokalcitonin

Diagnóza syndromu DIC

Diagnóza je obtížná a není celosvětově sjednocena, existují různé **skórovací systémy DIC**. Největší význam má přítomnost základního onemocnění (DIC je syndrom!), **dynamické hodnocení** změn krevního obrazu, základní koagulace, aktivity antitrombinu a dynamika koncentrace molekulárních markerů koagulace (nejdostupnější D-dimerů, výzkumné laboratoře sledují i vývoj aktivity trombocytů, protrombinu, fibrinolýzy, štěpy, související s působením trombinu na molekuly fibrinogenu apod.). Skórovací systém ISTH z roku 2004 je zobrazen v tabulce 2.

Stojí za zmínku, že globální koagulační testy jsou v tomto ohledu nejméně spolehlivé, ač na nich stává většina skórovacích schémat. Nutno si ale uvědomit, že žádný jednotlivý laboratorní test není specifický pro DIC, vždy je nutno hodnotit komplexně kliniku a sledovat dynamiku vývoje prováděných vyšetření. Hypokoagulace zjištěná vyšetřením **generace trombinu** má horší prognózu¹¹.

Diferenciální diagnóza DIC může být obtížná, zvláště musíme vyloučit skupinu příbuzných **trombotických mikroangiopatií (TTP/HUS a HELLP syndrom) – souhrně TMA⁹**.

(TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets v gravitě).

U TMA jsou zpravidla normální koagulační testy (aPTT, PT, FBG – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, protrombinový čas, fibrinogen).

Je však nutno zdůraznit, že **všechny trombotické mikroangiopatie mohou v dalším průběhu přejít v DIC** (alterace koagulačních testů, konzumpce inhibitorů koagulace atd.). U **primární hyperfibrinolýzy**, která je vzácná, jsou v první řadě negativní D-dimery.

Od DIC je třeba odlišit příbuzný syndrom **traumatem indukované koagulopatie (TIC)**, doprovázející polytraumata⁵. Mechanismus TIC není zcela objasněn, jedná se o kombinaci hypotermie, acidózy, hemoragického šoku s hypoperfuzí, dilucí a konzumpcí koagulačních faktorů a zvýšenou aktivitou fibrinolýzy v důsledku aktivace PC (váže PAI-1). Terapeuticky je nutná snaha o udržení normální teploty, podání erytrocytární, trombocytární a plazmatické složky v poměru 1:1:1 a samozřejmě chirurgické intervence. Jsou většinou indikována antifibrinolytika a při závažném neztížitelném krvácení i rhFVIIa. TIC však může vyústit v DIC a hranice mezi oběma syndromy je proto neostrá.

Souhrn terapie DIC

Terapie je zaměřena na:

1. základní onemocnění,
2. život ohrožující okolností a
3. samotnou DIC.

Liší se podle **specifického charakteru DIC** v závislosti na vyvolávající příčině a podle fází, v nichž se rozvoj DIC v daném okamžiku nachází, a podle příznaků z dalších klinických komplikací vyvstávajících.

Návrh léčebného postupu dle fází DIC^{15,16}

Počáteční fáze – heparin nefrakcionovaný (UFH, unfractionated heparin) 10 000–20 000 j./24 hodin, či nízkomolekulární (LMWH) < 100 IU/kg tělesné hmotnosti/24 hodin; antitrombin při průkazu jeho deficitu. V případě meningokokových sepsí s přesně definovanými okolnostmi oběhového selhání je indikováno podání proteinu C (neaktivovaný z plazmy vyráběný PC).

Časná fáze konzumpce – čerstvě zmrazená plazma – ČZP (FFP), popřípadě **kryoprotein**;

antitrombin s cílem dosažení jeho normálních hodnot, heparin (0–600 j./hod. nefrakcionovaného heparinu – UFH (=unfractionated heparin) či LMWH < 100 IU anti Xa/kg tělesné hmotnosti/24 hod), nejlépe v kontinuální infuzi.

Neexistují randomizované klinické studie, prokazující jednoznačné zlepšení klinických parametrů DIC terapií hepariny.

Pozdní fáze konzumpce – rozvinutý krvácivý DIC – FFP (10–40 ml/kg tělesné hmotnosti/24 hod.), dále lze podat **antitrombin** (dle výpočtu: % hodnoty požadovaného vzestupu – % výchozí hodnoty x kg tělesné hmotnosti x 0,6 = počet j.), **fibrinogen** (2 a více g/24 hod.), **trombokonzentrát** – 1–2 transfuzní jednotky (TU)/24 hodin, případně dle potřeby v kratších časových intervalech. **Trombocyty u krvácivého DIC udržovat nad 50 G/l**. Substituční léčbu nezahajovat při pouze izolovaných patologických laboratorních testech, ale jen pokud jsou spojeny s krvácením, nutností intervence nebo zvýšeným rizikem krvácení. Snahou bude **INR a aPTT udržet pod R 1,5 a fibrinogen nad 1,5 g/l**. Hepariny jsou dle většiny autorů v této fázi nevhodné.

Hyperfibrinolýza – kyselina tranexamová – Exacyl inj.sol. v dávce 1 amp. (500 mg)/8 či 6 hodin pomalou intravenózní injekcí. Diagnóza hyperfibrinolýzy nejlépe **TEG vyšetřením¹⁷**.

Rekombinantní humánní solubilní trombomodulin (rhTM) prokazuje v některých studiích zlepšení jak laboratorních parametrů (DD, TAT, F1+2), tak i klinického obrazu. RhTM vykazuje vedle antikoagulačních i výrazné protizánětlivé působení. Nebyly detekovány výraznější krvácivé příznaky při aplikaci tohoto léčiva^{2,10,18}.

Akcentovaný syndrom MOF s normo/hyperfibrinogémií a minimálními krvácivými příznaky – LMWH, zkouší se rhTM, možno zkusit AT. Antifibrinolytika jsou ve fázi MOF kontraindikovaná.

Tab. 4. Diferenciální diagnóza TMA, primární hyperfibrinolýzy a syndromu DIC

	DIC	Primární lýza	TMA
FPA, FPB	zvýšeno	normální	normální
F1+2	zvýšeno	normální	normální
βTG, PF4	zvýšeno	normální	zvýšeno
Antitrombin	snížen	normální	normální
DD	zvýšen	normální	normální/zvýšen
TXB2	zvýšen	normální	zvýšen
Bβ1-42	zvýšen	zvýšen	normální
Bβ15-42	zvýšen	normální	normální
FM	zvýšeno	normální	normální

FPA, FPB – fibrinopeptid A,B; F1+2 – protrombinový fragment 1+2; βTG – βtromboglobulin; PF4 – platelet factor 4; DD – D-dimer; TXB2 – tromboxan B2; Bβ1-42 – fragment fibrinogenu a fibrinových monomerů; Bβ15-42 – fragmenty solubilního fibrinu; FM – fibrinové monomery, TMA – trombotické mikroangiopatie

POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

rhFVIIa – v případě neztišitelného krvácení 90–140 µg/kg tělesné hmotnosti/1 dávka, kterou lze opakovat za 2–3 hod. Chybí randomizované studie podání rhFVIIa, je reálné riziko indukce další hyperkoagulace, lze tedy podat jen z viditelné indikace^{15/}.

Syntetické inhibitory proteáz se užívají v Japonsku (**gabexát-mesylát a nafamostat**). Mají široké spektrum účinku – tlumí fibrinolýzu, koagulaci, komplexu a kininogenový systém. Neexistují však jednoznačné důkazy o pozitivním

Tab. 5. Doporučené dávky transfuzních přípravků a krevních derivátů

krevní destičky	1–2 TU/12–24 hod. či dle intenzity procesu
ČZP	20–40 ml/kg těl. hm./24 hod.
fibrinogen	2 g a více dle hladiny
kryoprotein	1 TU/8 hod.
antitrombin	500–1 000 j./4–24 hod.
rhTM	např. 0,06 mg/kg/d po dobu 6 dní
rhFVIIa	90–140 µg/kg těl. hm./2 hod. jednorázově či dále dle závažnosti krvácení

Závěr

Syndrom DIC je výrazně polymorfním klinicko-laboratorním procesem, který zasahuje do všech odvětví klinické medicíny. V literatuře není jednoty co se týče jeho diagnostiky, klasifikace i terapie. Základem úspěšné léčby DIC je terapie vyvolávající příčiny. Nadějný lék septického DIC v podobě rhAPC byl stažen z trhu, v současnosti probíhají klinické studie aplikace rekombinantního humánního trombomodulinu (rhTM)^{10/}. Široce je diskutována otázka indikace podání heparinu. Obava z „přilévání oleje do ohně“ při aplikaci substituční léčby se nepotvrzuje.

Literatura

- Andersen MG, Hvas CL, Tonnesen E, Hvas AM. Thrombelastometry as a supplementary tool for evaluation of hemostasis in severe sepsis and septic shock. Acta Anaesth Scand 2014; 58: 525–33.
- Asakura H, Takahashi H, Tsuji H et al. Post-marketing surveillance of thrombomodulin alfa, a novel treatment of DIC: safety and efficacy in 1 032 patients with hematologic malignancy. Thrombos Res 2014; 133: 364–70.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterra PF et al. Efficacy and safety of recombinant activated PC for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344: 699–710.
- Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8: 1–31.
- D'Angelo MR, Dutton RP. Management of Trauma-Induced Coagulopathy: Trends and Practices. AANA Journal 2010; 78: 35–40.
- Garlund B. Activated protein C (Xigris) treatment in sepsis: a drug in trouble. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 907–910.
- Hayashi T, Nagakawa H, Kadohira Y et al. Rivaroxaban in a patient with DIC associated with an aortic aneurysm. A case report. Ann Int Med 2014; 161:158–9.

vlivu na mortalitu^{19,20/}. Dále se objevují, zatím jen v kazuistikách, zprávy o užití tzv. nových orálních antikoagulantů (např. rivaroxabanu) v terapii DIC^{7,8/}.

Wada et al. uvádějí ve své up-to-date práci členění syndromu DIC do 4 základních typů, vznikajících součtem 2 vektorů – hyperfibrinolýza a hyperkoagulace. Pre-DIC je označen jako **asymptomatický typ**, **krvácivý typ** vzniká převládáním fibrinolýzy, **masivně krvácivý typ** vznikne součtem faktorů fibrinolýzy a konzumpce a převaha koagulace má za následek **MOF typ**^{19,20/}.

Tab. 6. Léčba DIC dle převládajícího typu^{19/}

Léčba	Asymptomatický	MOF	Krvácivý	Masivně krvácivý
Základ. onem.	+	+	+	+
Substituční terapie	ne	+-	+	+
LMWH	+	+	ne	ne
Synt. prot. inh.	ne	ne	+	+
AT	+-	+	+-	ne
antifibrinolytika	ne	ne	+	+

- Iba T. The obstacles that should be overcome to develop new anticoagulants for severe sepsis. Crit Care Med 2013; 42: e248–9.
- Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). Emerg Med Clin N Amer 2014; 32: 649–671.
- Kawano N, Tasaki A, Kuriyama T et al. Effects of recombinant human soluble TM treatment for DIC at a single institution-an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematologic diseases. Int Med 2014; 53: 205–13.
- Lee K, Kim JE, Kwon J et al. Poor prognosis of hypocoagulability assessed by thrombin generation assay in DIC. Blood Coagul Fibrinolys 2014; 25: 241–7.
- Levi M. Diagnosis and treatment of DIC (Review). Int J Lab Hematol 2014; 36:228–36.
- Liaw PCY, Esmon CT, Kahnemouli K et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. Blood 2004; 104: 3958–3964.
- Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. Crit Care Med 2004; 32, Suppl.5: S223–S228.
- Penka M, Bulíková A a spol. Neonkologická hematologie. GRADA Publishing 2009, 248 s.
- Penka M, Bulíková A, Matýšková M, Zavřelová J. Diseminovaná intravaskulární koagulace. Praha, Grada Avicenum 2003: 9–231.
- Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Krvácení. Grada 2014: 317 s.
- Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected DIC. Crit Care Med 2013; 41: 2069–2079.
- Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of DIC according to four DIC guidelines. J Intensive Care 2014; 2: 15.
- Wada H, Thachil J, DiNisio M et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost 2013; 11: 761–767.
- Warren BL, Eid A, Winter P et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 286: 1869–1878.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

