

bez diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, čím mohli byť zásadne ovplyvnené ich výsledky.

## Heparíny

Účelom antikoagulačnej liečby heparínov a heparinoidov je obnoviť perfúziu orgánov, a tým zabrániť následnej dysfunkcii orgánov spôsobenej mikrotrombami. Napriek tomu, že žiadna veľká randomizovaná kontrolovaná štúdia neskúmala samotný heparín na DIC spojenú so sepsou, sa heparíny u septických pacientov aj na základe dostupných metaanalýz a vplyvu na mieru 28-dňovej mortality bežne používajú (44, 45, 46).

Dávka heparínov je v závislosti od manifestácie ochorenia. Je nutné ju prerušiť u krvácajúcich pacientov, alebo v prípade poklesu krvných doštičiek pod  $20 \times 10^9/l$  (42).

## Prirodzené inhibítory

Antitrombín je jedným z najdôležitejších fyziologických antikoagulantov, o ktorom sa predpokladá, že potláča akútne zápalové reakcie pri sepe. Je však rýchlo spotrebovaný trombínom, štiepený neutrofilnou elastázou a bakteriálnym enzýmom termolizínom, čo vedie k jeho inaktivácii. V mechanizme účinku sa predpokladá aj schopnosť tmiť poškodenie glykokalyx väzbou na heparan sulfát endotelových buniek (47), čím možno tiež vysvetliť, prečo boli priaznivé účinky antitrombínu zrušené súčasným užívaním heparínu.

Napriek predpokladom, bohužiaľ účinnosť suplementácie antitrombínu v rozsiahlej randomizovanej kontrolovanej štúdii známej ako KyberSept nebola potvrdená (48). Avšak Kienast a spol. (49) vykonali post hoc analýzu u 563 pacientov, ktorí mali DIC a nedostávali súbežne heparín a zaznamenali absolútne zníženie 28-dňovej mortality o 14,6 % v skupine s antitrombínom ( $P=0,02$ ) (33). Obdobné výsledky následne preukázal aj Tagami et al. (50), čo viedlo k zaradeniu antitrombínu do japonských odporúčaní pre klinickú prax na zvládanie sepsy a septického šoku pri sepe asociovej DIC so zníženými aktivitami antitrombínu (6). Britský výbor pre štandardy v hematológii a ISTH však použitie antitrombínu neodporúča (42).

Trombomodulín je endotelálny antikoagulačný kofaktor, ktorý podporuje trombínom sprostredkovanú aktiváciu proteínu C. Okrem toho sa predpokladá, že jeho doména podobná lektínu potláča zápalové reakcie prostredníctvom inaktívacie DAMP (8). Keďže expresia trombomodulínu je počas sepsy znížená, možnosť terapeutickú modalitu viedla k analýzám (Aikawa et al., SCARLET ART-123 – rekombinantný trombomodulín alfa – Recomodulin), ktoré zaznamenali zlepšenie a nevýznamné zníženie mortality (51, 52).

Rekombinantný aktivovaný proteín C bol prvým antikoagulantom schváleným na liečbu sepsy po úspechu vo veľkej RCT s názvom PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) (53). Na druhej strane štúdia RESOLVE vykonaná v pediatrickej populácii s ťažkou sepsou liečených rAPC – DDA (aktivovaný alfadrotrekogín) nepreukázala žiadny klinický prínos liečby pri 28-dňovej mortalite a zároveň bol pozorovaný zvýšený výskyt intrakraniálneho krvácania (54). Nedostatočný efekt a výsledky v spojení s krvácajúcimi komplikáciami zaznamenali aj nasledujúce

štúdie ADDRESS (55) a PROWESS-SHOCK (56), čo viedlo k stiahnutiu rekombinantného aktivovaného proteínu C.

Pokiaľ ide o použitie rekombinantného TFPI, vstupná RCT 2. fázy zameraná na sepsu zaznamenala trend k zníženiu 28-dňovej úmrtnosti. Následná štúdia 3. fázy (OPTIMIST) však takýto účinok nepreukázala (57). Po týchto dvoch štúdiách bola vykonaná tretia RCT (CAPTIVATE) u pacientov s pneumóniou (58). V liečenej skupine sa opäť nezistil žiadny prínos prežitia napriek zlepšeniu parametrov koagulácie, čo viedlo k odsunutiu záujmu o výskum rekombinantného TFPI.

## Podporná liečba krvácajúcich komplikácií

Liečba krvácajúcich komplikácií pri sepsou asociovej DIC je predovšetkým založená na substitúcii krvných doštičiek a koagulačných faktorov. Ich účinnosť nebola hodnotená v RCT, ktoré skúmali výlučne pacienta s DIC, a preto odporúčania uvedené nižšie a na obrázku 4 sú založené na súhrne odborných stanovísk a medzinárodných usmernení (42).

### Koncentrát krvných doštičiek

Na základe odborného konsenzu sa odporúča podávanie trombocytových koncentrátov pri hodnotách trombocytov pod  $50 \times 10^9/l$  u pacientov s DIC s veľkým krvácaním alebo pacientov s vysokým rizikom krvácania (59). U pacientov s DIC a miernym alebo žiadnym krvácaním je akceptovaná hranica  $20 \times 10^9/l$  (43).

### Koagulačné faktory

Podľa odborného konsenzu je substitúcia koagulačnými faktormi indikovaná u pacientov s veľkým krvácaním a aPTT a/alebo PT viac ako 1,5-násobkom normálnej hodnoty (43, 60).

Prvou voľbou na substitúciu koagulačných faktorov je čerstvá zmrazená plazma s iniciálnou dávkou  $15 - 30 \text{ ml/kg}$  (42,60).

Pri riziku objemového preťaženia plazmou sa môže uprednostniť koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC), ktorý najčastejšie obsahuje vitamín K-dependentné faktory FII, FVII, FIX a FX a prirodzené antikoagulanty, ako proteín C (60). V súvislosti s použitím aPCC boli hlásené arteriálne a venózne tromboembolické komplikácie.

Vitamín K je užitočnou alternatívou korekcie koagulačných faktorov závislých od vitamínu K, ale nebude mať podstatný účinok skôr ako po 6 hodinách (59).

Špecifický deficit fibrinogénu možno nahradiť formou koncentrátu fibrinogénu alebo kryoprecipitátom. U krvácajúcich pacientov je cieľom udržať fibrinogén nad  $1,5 \text{ g/l}$ . Podanie  $30 \text{ mg/kg}$  koncentrátu fibrinogénu zvýši jeho hladinu o  $1 \text{ g/l}$ . Pre kryoprecipitát sa na zvýšenie hladín fibrinogénu odporúčajú dva pooly. Limitom medikácie fibrinogénu je zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikácií (42, 60).

Aktivovaný rekombinantný faktor VII (rVIIa) je určený na "liečbu" akútneho, život ohrozujúceho krvácania, ktoré nie je zvládnuteľné inými liečebnými prípravkami, a to ako ultimum refugium s cieľom dosiahnuť účinnú hemostázu a vznik definitívnej hemostatickej zátky. Odporúčaná počiatočná dávka je  $90 \mu\text{g/kg}$ , trvanie liečby a interval medzi aplikáciami závisí od závažnosti krvácania (59).