

บทความพินิจวิชา

ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด

(Disseminated intravascular coagulation: DIC)

ณภัทร นพรัตน์ไกรลาศ และ เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation: DIC) เป็นภาวะที่ระบบการแข็งตัวของเลือดถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นอย่างผิดปกติทั่วร่างกาย เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็ก การอุดตันของหลอดเลือดหากรุนแรงจะนำไปสู่ภาวะล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ในขณะเดียวกันการเกิดลิ่มเลือดทำให้เกิดเลือดและปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดมีปริมาณลดลง ทำให้ผู้ป่วยอาจมีปัญหาเลือดออกง่ายร่วมด้วย ตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะดังกล่าวเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยมีกลไกหลักคือการกระตุ้นให้ระบบการแข็งตัวของเลือดทำงานมากกว่าปกติผ่าน inflammatory cytokine pathway ในขณะที่ระบบต้านการแข็งตัวของเลือดทำงานน้อยลง

ประวัติความเป็นมา¹

ในปี ค.ศ. 1834 Dupuy ได้ค้นพบภาวะ DIC เป็นครั้งแรกผ่านการทดลอง โดยตีพิมพ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันแบบแพร่กระจายในสัตว์หลังจากที่ถูกฉีดส่วนประกอบของสมองเข้าไปในร่างกาย และทำให้สัตว์ดังกล่าวตายแทบทันที ช่วงต้นศตวรรษที่ 19 มีรายงานในมนุษย์พบลักษณะลิ่มเลือดที่ถูกกระตุ้นจากมะเร็ง หรือเกิดขึ้นภายหลังการฉีดส่วนประกอบของเลือดเข้าไปในร่างกายเช่นกัน

หลังการฉีดส่วนประกอบของเลือดเข้าไปในร่างกายเช่นกัน กลไกที่อธิบายพยาธิกำเนิดของ DIC อาศัยความเข้าใจระบบการแข็งตัวของเลือดที่เริ่มมีข้อมูลมากขึ้นในปี ค.ศ. 1955 องค์ความรู้ดังกล่าวได้รับการศึกษาต่อยอดจนมาถึงปัจจุบัน

สาเหตุและอุบัติการณ์²

DIC เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากสาเหตุตั้งต้นซึ่งกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดอย่างผิดปกติ สาเหตุพบบ่อยดังแสดงใน Table 1 ภาวะที่เป็นสาเหตุหลักคือภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) และอุบัติเหตุที่มีการบาดเจ็บที่รุนแรง อุบัติการณ์ของ DIC ขึ้นกับโรคสาเหตุ ข้อมูลจากสาเหตุโดยรวมพบอุบัติการณ์ได้ตั้งแต่ร้อยละ 1 ถึง 32 แต่ในกรณีที่มีสาเหตุจาก sepsis หรืออุบัติเหตุมีอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 18-54 DIC สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าร้อยละ 50 โดยไม่เกี่ยวข้องกับสาเหตุตั้งต้น

พยาธิสภาพ³

พยาธิสภาพที่พบจากการทำ autopsy ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ DIC พบพยาธิสภาพที่พบบ่อยได้แก่ diffuse multiorgan bleeding, hemorrhagic necrosis, microthrombi in small blood vessels, thrombi in medium and large blood vessels อย่างไรก็ตาม

Table 1 Conditions associated with DIC

Sepsis or severe infection
Trauma: serious tissue injury, head injury, fat embolism, burns
Liver disease <ul style="list-style-type: none"> ● Fulminant hepatitis ● Severe liver cirrhosis
Heat stroke
Organ destruction: severe pancreatitis
Malignancy: solid or hematologic malignancy
Obstetrical calamities: pre-eclampsia or eclampsia, placental abruption, amniotic fluid embolism, HELLP, acute fatty liver
Vascular abnormalities: hemangioma, leaking or ruptured aneurysm, aortic aneurysm, Kasabach-Merritt syndrome, vascular malformation
Severe toxic or immunological reactions
Snake bite, recreational drug use, severe transfusion reaction, transplant rejection

การทำ autopsy จากผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือผลทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ DIC ก็อาจพบพยาธิสภาพเหล่านี้ได้เช่นกัน เพราะเป็นการเปลี่ยนแปลงของระบบเลือดหลังการตาย (postmortem change) ที่พบได้ อวัยวะที่พบ diffuse microthrombi ได้บ่อยคือ ปอด ไต รองลงมาได้แก่ สมอง โดย thrombi ส่วนใหญ่ประกอบด้วย fibrin และเกล็ดเลือด

พยาธิกำเนิด²

องค์ความรู้สำคัญที่ทำให้เข้าใจการเกิด DIC คือการค้นพบความสัมพันธ์ระหว่างระบบภูมิคุ้มกันและระบบการแข็งตัวของเลือด ที่ควบคุมซึ่งกันและกัน หากมีปัจจัยใดกระตุ้นระบบใดระบบหนึ่งอีกระบบก็จะถูกกระตุ้นไปด้วย หากมีปัจจัยที่รุนแรงระบบการควบคุมของสองระบบนี้ ทั้งระบบการแข็งตัวและการอักเสบจะถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นทั่วร่างกาย โดย DIC จะเกิดขึ้นเมื่อสมดุลของระบบล้มเหลวเสียไป ร่างกายมีภาวะ procoagulant มากกว่าปกติ สาเหตุตั้งต้นนั้นหลากหลายแต่จะกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดคล้ายคลึงกันดังนี้

1. Triggers of coagulation activation

สาเหตุเริ่มต้นต่างๆ โดยเฉพาะภาวะ sepsis และอุบัติเหตุ จะทำให้ร่างกายมี inflammatory cytokine เกิดขึ้นปริมาณมาก เช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-6, IL-1 cytokine และเป็นตัวการหลักที่กระตุ้น coagulation pathway ผ่านการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ tissue factor บนผิวของเซลล์ในกระบวนการอักเสบต่างๆ เช่น monocyte, neutrophil และ epithelial cell ที่ถูกรบกวน

กระบวนการอักเสบยังกระตุ้นเกล็ดเลือดโดยตรงจาก pro-inflammatory mediator เช่น platelet-activating factor นอกจากนี้ thrombin ที่ถูกสร้างจากกระบวนการแข็งตัวของเลือดยังกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วย เกล็ดเลือดเองก็กระตุ้นการสร้าง thrombin ผ่าน P-selectin ที่อยู่บนผิวของเกล็ดเลือด โปรตีนตัวนี้ควบคุมการยึดเกาะระหว่างเกล็ดเลือดกับเม็ดเลือดขาวและผนังหลอดเลือด เมื่อเกล็ดเลือดจับกับ mononuclear cell จะกระตุ้น nuclear factor-kappa B (NF-kB) และทำให้เซลล์ดังกล่าวแสดง tissue factor ออกมาบนผิวเซลล์มากขึ้น

กระบวนการอักเสบทำให้ผิวชั้นในของหลอดเลือดบาดเจ็บ เกล็ดเลือดจึงจับกับผนังหลอดเลือดได้มากขึ้น รวมถึงทำให้ endothelium ปลดปล่อย ultra-large von Willebrand factor (vWF) multimer ออกมา โปรตีนนี้ควบคุมการยึดเกาะของเกล็ดเลือด และกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดผ่าน factor VIII ในภาวะ DIC อาจพบการลดปริมาณของ ADAMTS13 ซึ่งโปรตีนที่ใช้ย่อยสลาย vWF

ทำให้พบปริมาณ ultra-large vWF มากขึ้นเกิดการแข็งตัวของเลือดมากขึ้นและเชื่อว่าเป็นส่วนหนึ่งของการเกิดภาวะ DIC

2. Propagation of coagulation activation

ในภาวะ DIC พบว่าทั้ง anticoagulant pathway และ fibrinolysis ถูกยับยั้งผ่าน inflammatory cytokine ต่างๆ กล่าวคือ antithrombin มีปริมาณลดลงจากหลายสาเหตุเช่น กระบวนการสร้าง antithrombin ลดลง ปริมาณ protease-antithrombin complex เพิ่มขึ้นทำให้ antithrombin ถูกสลายมากขึ้น มีการสูญเสีย antithrombin ออกไปจากระบบเลือดเนื่องจากเส้นเลือดมี permeability สูงขึ้น รวมไปถึงกระบวนการสังเคราะห์ proteoglycan ในผนังหลอดเลือดลดลงทำให้ heparin sulfate ซึ่งปัจจัยที่กระตุ้นการทำงานของ antithrombin มีปริมาณลดลง

ในส่วน of protein C system นั้นพบว่า thrombomodulin หลังจากจับกับ thrombin นอกจากจะกระตุ้นให้เกิด activated protein C (APC) แล้วยังกระตุ้น thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) ซึ่งลดกระบวนการ fibrinolysis ทำให้ร่างกายสะสม fibrin clot นานมากขึ้น ความสำคัญของ APC นอกจากการต้านการแข็งตัวของเลือดคือฤทธิ์ลดกระบวนการอักเสบ พบว่า APC ลดการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokine ได้ทั้งในสิ่งมีชีวิตและหลอดทดลอง แต่ในภาวะ sepsis APC กลับมีปริมาณลดลงจากการที่ endothelial protein C receptor (EPCR) บนผิว vascular endothelium ลดจำนวนลง โดย EPCR ทำหน้าที่กระตุ้น protein C จึงเชื่อว่าการลดลงของ protein C system มีส่วนทำให้เกิด DIC มีหลักฐานทางคลินิกว่าระดับ protein C และ protein S ที่ลดลงเพิ่มความรุนแรงของ DIC และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย sepsis

สำหรับ tissue factor pathway inhibitor (TFPI) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้ง tissue factor นั้นยังไม่พบหลักฐานในมนุษย์ว่ามีความสัมพันธ์กับกลไกการเกิด DIC อย่างไรก็ตามมีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่พบว่าภาวะที่ TFPI ลดลงเพิ่มโอกาสในการเกิด DIC มีการศึกษาที่ทดลองฉีด TFPI ในสัตว์ที่มีภาวะติดเชื้อซึ่งพบว่าช่วยลดโอกาสการเกิด DIC และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้

กระบวนการ fibrinolysis ก็ลดลงเช่นกันในภาวะ DIC โดยแม้จะพบว่ามีปริมาณ plasminogen activator เพิ่มขึ้นจำนวนมากในช่วงที่เกิดการอักเสบ แต่ในขณะเดียวกันกลับพบปริมาณ plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) เพิ่มขึ้นอยู่ตลอดเวลาช่วงการอักเสบ ทำให้กระบวนการสลาย fibrin clot เกิดลดลง

3. Inflammation and coagulation in DIC

นอกจากกระบวนการอักเสบจะกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือดแล้ว กระบวนการอักเสบจะมีการปลดปล่อย damage-

associated pattern molecules (DAMPs หรือ alarmins) จากเซลล์อักเสบหรือเซลล์ที่ตาย โดยสารเหล่านี้ได้แก่ cell-free DNA (cfDNA), extracellular DNA, extracellular histones, DNA-binding protein สารเหล่านี้กระตุ้นเซลล์อักเสบโดยเฉพาะ neutrophil ทำให้เกิด neutrophil extracellular traps (NETs) เป็นโครงสร้างลักษณะร่างแหที่ประกอบไปด้วย DAMPs และโปรตีนองค์ประกอบในเซลล์อื่นๆ เช่น myeloperoxidase, neutrophil elastase, histone NETs มีฤทธิ์กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดผ่านหลากหลายกลไก เช่น กระตุ้น factor XII, ยับยั้ง TFPI, กระตุ้น platelet aggregation, กระตุ้นให้เซลล์อักเสบแสดง tissue factor มากขึ้น และยังสามารถยับยั้ง antithrombin ผ่าน neutrophil elastase

4. Disseminated coagulation

ใน DIC นอกจากจะเกิดการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ณ อวัยวะที่เกิดการบาดเจ็บหรือมีการอักเสบแล้ว ลักษณะสำคัญของ DIC คือการเกิดลิ่มเลือดแพร่กระจายทั่วร่างกาย ทำให้อวัยวะอื่นล้มเหลวตามมาผ่านกระบวนการขาดเลือดหรือ reperfusion injury ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือดลุกลามไปยังอวัยวะอื่นได้แก่ เซลล์ที่ถูกกระตุ้นมีการแสดง tissue factor เพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างผิดปกติ, platelet polyphosphate-dependent กระตุ้น factor XI, ปริมาณ anticoagulant factor ลดลงผ่านกลไกที่กล่าวก่อนหน้านั้น และปริมาณ DAMPs เพิ่มมากขึ้นซึ่งเกิดจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ

กลไกการเกิด DIC ในบางภาวะ²

Heat stroke

ในภาวะที่อุณหภูมิร่างกายสูงเกิน 42 องศาเซลเซียส ร่วมกับมี strenuous physical activity การติดเชื้อ ภาวะขาดน้ำ ร่างกายจะสูญเสียระบบ thermoregulatory และเกิดภาวะ DIC ตามมาผ่านการกระตุ้น endothelial cell damage และการปล่อย tissue factor จากเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บจากความร้อน

Snake bites

งูวงศ์แมวเขา (Viperidae family) มีพิษต่อระบบเลือด พิษของงูประกอบด้วย enzyme หรือ peptides ที่มีฤทธิ์หลากหลายขึ้นกับสายพันธุ์ของงู เช่น thrombin-like activity, การกระตุ้น prothrombin โดยไม่ต้องอาศัย calcium ions, การกระตุ้น factor X และ factor V, fibrinolytic activity, การกระตุ้นให้เกิดภาวะ thrombocytopenia โดยทำให้เกิด platelet aggregation, การยับยั้ง platelet aggregation โดย low-molecular-weight arginine-glycine-aspartic acid-containing peptide, การกระตุ้น protein C และการทำลาย endothelial cell โดยตรง

Hemangiomas

ภายใน hemangioma มีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดและเกิด fibrinolysis เป็นอย่างมาก ก่อนที่โตขึ้นก็จะมีกระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นมากกว่าปกติและอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะ DIC ภายนอกก้อนได้

DIC ในหญิงตั้งครรภ์

การตั้งครรภ์ร่างกายจะมีภาวะ hypercoagulable state กว่าปกติ ซึ่งอาจถูกกระตุ้นให้เกิด DIC ได้ในขณะคลอด จากการที่ tissue factor จากเนื้อรกเข้าไปสู่กระแสเลือดของมารดา ปัจจัยอื่น เช่นพบว่า PAI-1 เพิ่มขึ้น มีระดับ protein S ลดลงระหว่างการตั้งครรภ์ นอกจากการคลอดปกติแล้วยังมีภาวะที่อาจเสี่ยงต่อการเกิด DIC ระหว่างตั้งครรภ์เช่น abruptio placentae, amniotic embolism, preeclampsia และ eclampsia ซึ่งล้วนมีการกระตุ้น tissue factor ทั้งสิ้น การวินิจฉัย DIC ในขณะตั้งครรภ์อาจยากขึ้นเนื่องจากระดับ fibrinogen, factor VIII, factor VII อาจมีปริมาณมากกว่าปกติทำให้ตรวจไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยจึงอาจใช้การติดตามระดับ factor ดังกล่าวว่ามีกรดลดลงหรือไม่

ลักษณะทางคลินิก²

อาการและอาการแสดงของ DIC ขึ้นกับความรุนแรง และความสมดุลระหว่างการเกิดกระบวนการแข็งตัวของเลือดซึ่งมีการใช้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด เกิดลิ่มเลือด และกระบวนการสลายลิ่มเลือด หากเกิดขึ้นอย่างรุนแรงเกินกว่าร่างกายจะสร้างสารออกมารักษาสมดุลได้ทันทีทำให้เกิดมีอาการรุนแรงได้ อาจแบ่งอาการของ DIC ได้เป็น 2 ระยะคือ

ระยะแรก hemorrhagic phase คือช่วงที่การกระตุ้นการสร้าง thrombin มาก ทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และเกล็ดเลือดลดจำนวนลงอย่างมาก ร่วมกับเกิดภาวะ hyperfibrinolysis ทำให้ลิ่มเลือดที่ถูกสร้างอยู่ได้ไม่นาน ในช่วงนี้ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกผิดปกติ พบได้ตั้งแต่เลือดไหลซึมจากตำแหน่งที่เจาะเลือด petechiae, ecchymosis ไปจนถึงเลือดออกในอวัยวะภายใน

ระยะที่สอง thrombotic phase หลังจาก 24-48 ชั่วโมง ปริมาณ PAI-1 จะเพิ่มขึ้นทำให้กระบวนการ fibrinolysis ลดลง ทำให้ลิ่มเลือดที่ถูกสร้างขึ้นมาอยู่ได้นานมากขึ้น เกิดกลุ่มอาการจากการเกิดลิ่มเลือด เช่นการอุดตันหลอดเลือดไปเลี้ยงผิวหนัง เกิด purpura fulminans, เซลล์บุผิวอวัยวะภายในตายทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือทางเดินปัสสาวะ ไตวายเฉียบพลัน จาก microthrombosis ใน afferent arterioles เกิด cortical

Table 2 Laboratory findings in acute and chronic DIC

Laboratory tests	Acute DIC	Chronic DIC
Platelet count	Decrease	Decrease or normal
Prothrombin time (PT)	Increase	Normal
Activated partial thromboplastin time (APTT)	Increase	Normal
Thrombin time	Increase	Normal or slightly increase
Plasma fibrinogen	Decrease	Normal or increase
Plasma factor V	Decrease	Normal
Plasma factor VIII	Decrease	Normal
Fibrin degradation products	Increase	Increase
D-dimer	Increase	Increase

ischemia รวมถึง acute tubular necrosis จากการขาดเลือดเป็นเวลานาน, เกิด liver ischemia, adult respiratory distress syndrome (ARDS), ทางระบบประสาทพบลิ้มเลือดอุดตันที่สมอง ทำให้เพ้อ หมดสติ

อาการแสดงทั้งสองระยะยังขึ้นกับความรุนแรงของภาวะตั้งต้น และระยะเวลาที่ระบบเลือดถูกกระตุ้น ทำให้แบ่งลักษณะอาการของ DIC เป็น acute DIC และ chronic DIC ซึ่งมีลักษณะที่พบทางห้องปฏิบัติการต่างกันดัง Table 2

Acute DIC⁴

เกิดเมื่อเลือดสัมผัส tissue factor ปริมาณมากในช่วงเวลาสั้นๆ เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบและการแข็งตัวของเลือดอย่างรุนแรง อาการในระยะ hemorrhagic phase จะรุนแรงกว่า เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ มาชดเชยได้ทัน ผู้ป่วยจะมีการเลือดออกง่าย พบ clotting time เพิ่มขึ้น โดยมักพบ acute DIC ในภาวะ sepsis, trauma, acute promyelocytic leukemia

Chronic DIC

พบในกรณีเลือดสัมผัส tissue factor ในปริมาณที่น้อยกว่า แต่ในระยะเวลาที่นานอย่างต่อเนื่อง หรือเป็นๆ หายๆ เช่นภาวะ มะเร็ง, intrauterine fetal death, vasculitis, aneurysm, hemangiomas, หรือ hematoma ขนาดใหญ่เช่นที่ต้นขาหรือ retroperitoneal space การสูญเสียเกล็ดเลือดและ coagulation factor เป็นไปอย่างช้าๆ ทำให้ตับและไขกระดูกสร้างปัจจัยการแข็งตัวและเกล็ดเลือด รวมถึง antithrombin, antiplasmin ออกมาชดเชยได้ อาการที่พบบ่อยจึงเป็น thrombosis เช่น deep vein thrombosis, superficial migratory thrombophlebitis (Trousseau's syndrome) หรือเกิด arterial thrombosis อาจ

มีภาวะเลือดออกได้บ้างเช่น จ้ำเลือด เป็นๆ หายๆ เลือดกำเดาไหล หรือเลือดออกบริเวณเยื่อต่างๆ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบเกล็ดเลือดต่ำลงเล็กน้อย, PT, APTT อาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย หรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่จะพบว่า fibrin degradation product (FDP) และ D-dimer เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับใน acute DIC

การวินิจฉัย⁵⁻⁷

การวินิจฉัยภาวะ DIC ใช้ทั้งอาการ อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัย ผู้ป่วยต้องมีสาเหตุที่อธิบายภาวะ DIC ได้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงใน Table 3 อย่างไรก็ดีตามอาจยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงมากในระยะแรก แต่เมื่ออาการการติดตามเป็นระยะ จะพบความผิดปกติเพิ่มมากขึ้น แม้จะทราบกลไกมากขึ้นว่า thrombin ที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดภาวะ DIC แต่การตรวจหาระดับ thrombin รวมถึงระดับ antithrombin ในทางปฏิบัติทำได้ยาก มีค่าใช้จ่ายที่สูง

การดำเนินโรคของ DIC มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ในระยะแรก การตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจจะตรวจไม่พบความผิดปกติ และอาการแสดงไม่มาก แต่หากรอให้อาการหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเด่นชัดจะแสดงถึงความรุนแรงของภาวะ DIC ที่มากขึ้น การวินิจฉัยภาวะ DIC ในช่วงเริ่มต้นอาจจำเป็นต้องอาศัยการประเมินซ้ำเป็นระยะ ในปี ค.ศ. 2001 มีการนำเสนอระบบระบบคิดคะแนนเพื่อใช้ช่วยในการวินิจฉัยโดย The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Diagnostic Scoring System⁸ (Table 4) ซึ่งอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้อยู่ในทางปฏิบัติ โดยมีการศึกษาตรวจสอบความแม่นยำของระบบการให้คะแนนนี้ พบว่าความไวของคะแนนนี้เท่ากับร้อยละ 91 และความจำเพาะร้อยละ 97

Table 3 Laboratory findings in DIC and differential diagnosis

Laboratory tests	Findings in DIC	Differential diagnosis
Platelet count	Decrease	Sepsis, impaired production, massive transfusion, hypersplenism
PT	Increase	Vitamin K deficiency, liver failure, massive transfusion
APTT	Increase	Liver failure, heparin treatment, massive transfusion
Fibrin degradation product (FDP), D-dimers	Increase	Hematoma

Table 4 The ISTH Diagnostic Scoring System for DIC

1. Risk assessment: Does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt DIC?

If yes: proceed

If no: do not use this algorithm

2. Order global coagulation tests (PT, platelet count, fibrinogen, fibrin related marker)

3. Score the test results

	Result	Score
Platelet count (/uL)	> 100,000	0
	50,000-100,000	1
	< 50,000	2
Elevated fibrin marker e.g. D-dimer, fibrin degradation product	No increase	0
	Moderate increase	2
	Strong increase	3
Prolonged PT (seconds)	< 3	0
	3-6	1
	> 6	2
Fibrinogen level (mg/dL)	> 100	0
	< 100	1

4. Calculate score

> 5 compatible with overt DIC: repeat score daily

< 5 suggestive for non-overt DIC: repeat next 1-2 days

การรักษา

เป้าหมายหลักในการรักษาภาวะ DIC คือรักษาภาวะสาเหตุ รวมถึงให้การรักษาตามอาการเมื่อมีข้อบ่งชี้ ในกรณีที่มีระบบบอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจในกรณีที่ระบบหายใจล้มเหลว การให้ยากระตุ้นความดันโลหิตในภาวะช็อก

Blood component therapy

โดยทั่วไปการให้ส่วนประกอบของเลือดในภาวะ DIC จะทำในกรณีมีภาวะเลือดออก การให้เกล็ดเลือด fresh frozen plasma (FFP), coagulant factor concentration ยังไม่มีข้อมูลในระดับ

randomized controlled trial (RCT) ทาง ISTH ได้รับรวมคำแนะนำจากแนวทางการรักษาจาก 3 สมาคมคือ British Committee for Standard in Haematology (BCSH), Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (JSTH), และ Italian Society for Thrombosis and Hemostasis (SISST) ดังแสดงใน Table 5⁷

Prothrombin complex concentrate (PCC)

แม้ ISTH จะแนะนำการให้ PCC เป็นทางเลือก แต่มีข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า PCC ในขนาดสูงเพิ่มโอกาสการเกิดลิ่มเลือดได้¹⁰

Table 5 ISTH recommendation for blood component and anticoagulant therapy in DIC

Role of plasma , FFP, coagulation factors, and platelet	Quality of evidence
The transfusion of platelets is recommended in DIC patients with active bleeding and a platelet count of < 50,000 /uL or in those with a high risk of bleeding and a platelet count of < 20,000 /uL.	Low quality
The administration of FFP may be useful in patients with active bleeding with either prolonged PT/APTT (>1.5 times normal) or decreased fibrinogen (<150 mg/dL). It should be considered in DIC patients requiring an invasive procedure with similar laboratory abnormalities.	Low quality
The administration of fibrinogen concentrates or cryoprecipitate may be recommended in actively bleeding patients with persisting severe hypofibrinogenemia (<150 mg/dL) despite FFP replacement.	Low quality
Prothrombin complex concentrate (PCC) may be considered in actively bleeding patients if FFP transfusion is not possible.	
Anticoagulants	
Therapeutic doses of heparin should be considered in cases of DIC where thrombosis predominates. The use of low molecular weight heparin (LMWH) is preferred to the use of unfractionated heparin (UFH).	Low quality
Prophylaxis for VTE with prophylactic doses of UFH or LMWH is recommended in critically ill, non-bleeding patients with DIC, but there is no direct evidence of the effects of anticoagulants on DIC.	

เนื่องจากมีส่วนประกอบเพียง vitamin K-dependent coagulant factors แต่ไม่มี anticoagulant ดังนั้นจำเป็นต้องเฝ้าติดตามอาการ และ DIC score หลังให้ PCC

Recombinant human activated factor VII (rhFVIIa)

ข้อมูลประสิทธิภาพของ rhFVIIa ในภาวะ DIC ยังมีน้อย ข้อมูลใน Cochrane review¹¹ ซึ่งนำการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับอุบัติเหตุมาใช้วิเคราะห์ประโยชน์ของ rhFVIIa พบว่าประสิทธิภาพในการลดการเสียชีวิตอยู่ในระดับปานกลาง แต่พบความเสี่ยงการเกิด arterial thrombosis มากขึ้น

Anticoagulant

ผู้ป่วย DIC ที่มีภาวะลิ่มเลือดเป็นอาการหลัก ISTH ได้แนะนำให้ใช้ unfractionated heparin (UFH) หรือ low-molecular weight heparin (LMWH) อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลในระดับ RCT ของยาทั้ง UFH และ LMWH ที่แสดงถึงประสิทธิภาพของการลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ เช่นการศึกษา HETRASE¹² พบว่าการให้ heparin 500 unit ต่อชั่วโมงเป็นเวลา 7 วันในผู้ป่วยภาวะ sepsis ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต หรือ APACHE II score อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับ LMWH มีข้อมูล

จาก RCT ขนาดเล็ก¹³ พบว่าอาจช่วยให้ DIC หายได้ดีกว่า UFH แต่ไม่พบว่าลดอัตราการเสียชีวิตได้ต่างกัน

อย่างไรก็ตาม ISTH แนะนำการให้ UFH และ LMWH เพื่อป้องกันการเกิด venous thromboembolism (VTE) ในผู้ป่วย DIC ที่อยู่ในภาวะวิกฤติที่ไม่มีเลือดออก และมีความเสี่ยงในการเกิด VTE โดยในการศึกษาของ Samama และคณะ¹⁴ ซึ่งเปรียบเทียบการให้ enoxaparin และยาหลอกในผู้ป่วยอายุรกรรมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE พบว่า enoxaparin ลดการเกิด VTE ได้ อย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.37; 97.6% confidence interval: 0.22 -0.63) รวมไปถึงการศึกษาที่กล่าวถึงก่อนหน้าสองการศึกษา^{12, 13}

Anticoagulant factor concentrates

ดังที่กล่าวไปข้างต้นถึงการกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดทั่วร่างกาย เกิดจากการกระตุ้น thrombin การให้ anticoagulant factor concentrate ซึ่งได้แก่ antithrombin, tissue factor pathway inhibitor (TFPI), activated protein C, thrombomodulin จึงอาจได้ประโยชน์เพื่อลดการกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด ในภาวะ DIC อย่างไรก็ตามผลลัพธ์จากการศึกษาของสารแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน

Antithrombin

การศึกษา KyberSept¹⁵ ศึกษาประโยชน์ของ antithrombin ในผู้ป่วย severe sepsis โดยเป็นการศึกษาแบบ double blind RCT ไม่พบว่า antithrombin ลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่ผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีภาวะ DIC ร่วมด้วย ต่อมาการศึกษาในปี ค.ศ. 2006¹⁶ ใช้ข้อมูลจากการศึกษาแรกวินิจฉัยที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC พบว่า antithrombin ลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี absolute risk reduction ร้อยละ 14.6 ($p = 0.02$) โดยไม่เพิ่มอัตราเลือดออก ซึ่งมีข้อมูลสอดคล้องใน meta-analysis¹⁷ ที่รวบรวมข้อมูลในผู้ป่วย severe sepsis ที่มีภาวะ DIC พบว่า antithrombin ลดอัตราการเสียชีวิตได้โดยมี odd ratio 0.649 (95% confidence interval: 0.422-0.998)

ระดับ antithrombin ตั้งต้นก่อนการรักษาอาจช่วยเป็นตัวตัดสินใจการให้ antithrombin ในผู้ป่วย DIC จากการศึกษาของ Gando และคณะ¹⁸ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ antithrombin เริ่มต้นร้อยละ 50-80 ของค่าปกติ ได้ประโยชน์จากการให้ antithrombin โดยลด DIC score และเพิ่มอัตราการหายโดยไม่เพิ่มอัตราเลือดออก แม้การศึกษาดังกล่าวจะไม่ได้แสดงถึงประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิต แต่อาจเป็นเพราะอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม

Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

TFPI หรือชื่อตัวยา Tifacogin มีเพียงการศึกษาเดียวคือ OPTIMIST¹⁹ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย severe sepsis แต่ไม่พบว่าสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้

Recombinant activated protein C (recombinant APC)

Recombinant APC หรือชื่อตัวยา drotrecogin alfa activated (DrotAA) เคยถูกรับรองให้ใช้รักษาผู้ป่วยภาวะ sepsis โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาปี ค.ศ. 2001 ชื่อ PROWESS²⁰ ที่ให้ DrotAA ในผู้ป่วย sepsis พบว่าลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันได้ (RR 0.80; 95% confidence interval: 0.69-0.94) และการศึกษาต่อมาในปี ค.ศ. 2004²¹ ใช้ข้อมูลจาก PROWESS โดยวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC โดยใช้ระบบการให้คะแนนของ ISTH พบว่ายาลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (RR 0.71; 95% confidence interval: 0.55-0.91) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบในผู้ป่วยที่ยังไม่มีภาวะ DIC ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เป็นผลให้มีการศึกษาที่ออกแบบการเก็บข้อมูลให้รัดกุมมากขึ้น²²⁻²⁴ ผลพบว่า DrotAA ไม่มีประสิทธิภาพลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย sepsis เช่นการศึกษาชื่อ PROWESS-SHOCK²⁴ เป็นการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย septic shock ให้ DrotAA ในขนาดและเวลาเหมือนการ

ศึกษา PROWESS แต่ไม่พบว่ายาลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 และ 90 วันได้ ทำให้ในปี ค.ศ. 2011 ตัวยาลูกถอนออกจากท้องตลาด

Plasma-derived activated protein C (Plasma-derived APC)

Plasma-derived APC กลับมีข้อมูลที่แสดงถึงประโยชน์มากกว่า recombinant APC ในการศึกษาแบบ RCT จากญี่ปุ่นของ Aoki และคณะ²⁵ เปรียบเทียบ plasma-derived APC และ UFH ในผู้ป่วย DIC จากหลายสาเหตุ กลุ่มที่ได้รับยามีอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันในกลุ่มที่ได้ APC และ UFH เท่ากับร้อยละ 20.4 และ 40.0 ตามลำดับ; $p < 0.05$) โดยไม่เพิ่มอัตราเลือดออก อย่างไรก็ตาม plasma-derived APC ในการศึกษาดังกล่าวถูกสกัดภายในประเทศ ทำให้การใช้ถูกจำกัดในต่างประเทศ

Recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM)

Saito และคณะ²⁶ ตีพิมพ์การศึกษาแรกที่แสดงถึงประสิทธิภาพของ rhTM (Recomodulin หรือ ART-123) ในการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิด DIC จากมะเร็งเม็ดเลือดหรือการติดเชื้อ ให้ rhTM เป็นเวลา 6 วันเปรียบเทียบกับให้ heparin พบว่าเพิ่มการฟื้นตัวของ DIC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อัตราฟื้นตัวจาก DIC ในกลุ่มที่ได้ ART-123 และ UFH เท่ากับร้อยละ 66.1 และ 49.9; difference 16.2; 95% confidence interval: 3.3-29.1) ทั้งนี้ในกลุ่มที่มีสาเหตุจากมะเร็งเม็ดเลือดมีความแตกต่างมากกว่า การศึกษานี้ยังพบว่าไม่เพิ่มการเกิดเลือดออก อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างระหว่างอัตราการเสียชีวิตระหว่าง rhTM และ UFH

การศึกษาภายหลังในกลุ่มผู้ป่วยภาวะ sepsis ที่มี DIC โดยส่วนใหญ่แสดงถึงประโยชน์ของ rhTM เช่นกัน แม้มีการศึกษาบางฉบับที่ไม่แสดงประโยชน์ แต่จาก systematic review ในปี ค.ศ. 2015²⁷ พบว่า rhTM ลดอัตราการเสียชีวิต และเพิ่มอัตราการหายของภาวะ DIC ในกลุ่มที่เกิดจากการติดเชื้อได้โดยกลุ่มผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์สูงสุด อาจเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง โดยจากการศึกษาแบบ retrospective²⁸ ถึงการใช้ rhTM ในผู้ป่วย sepsis ที่เกิด DIC ผลการวิเคราะห์พบว่าหากผู้ป่วยมี APACHE II score มากกว่า 24 หรือ SOFA score มากกว่า 11 ยาลดอัตราการเสียชีวิตได้มาก

ข้อมูลทางคลินิกของ rhTM ล่าสุดในปี ค.ศ. 2019 จากการศึกษาชื่อ SCARLET²⁹ คัดเลือกผู้เข้าการศึกษาให้รัดกุมขึ้น เป็นผู้ป่วย sepsis มีภาวะ DIC และมีระบบการหายใจหรือระบบความดันโลหิตล้มเหลว ให้ rhTM เป็นเวลา 6 วันเปรียบเทียบกับยาหลอก แม้จะพบว่า coagulation marker เช่น D-dimer, prothrombin fragment F1.2, thrombin-antithrombin complex ลดลง

อย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ได้รับ rhTM แต่ไม่พบว่าอัตราเสียชีวิตต่างกัน โดยในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ heparin ร่วมด้วยมีแนวโน้มได้ประโยชน์จาก rhTM การศึกษาประโยชน์ของ rhTM ในอนาคตจึงอาจมุ่งไปยังกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ heparin

โดยสรุปข้อมูลที่แสดงถึงประโยชน์ของ anticoagulant factor concentrate ยังมีเพียงแค่ว่าใน antithrombin, APC และ rhTM โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่จะได้ประโยชน์เป็นกลุ่มผู้ป่วย sepsis และต้องมีภาวะ DIC เกิดขึ้นแล้ว การให้ anticoagulant factor concentrate เหล่านี้ในผู้ป่วยที่มีเพียงภาวะ sepsis แต่ยังไม่เกิด DIC ยังไม่ได้ประโยชน์²¹ Forrier³⁰ ได้ตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับการลดระดับของ antithrombin และ APC เป็นกลไกธรรมชาติที่ร่างกายตอบสนองต่อเชื้อโรค ซึ่งอาจอธิบายการให้สารเหล่านี้ในระยะแรกไม่ได้ประโยชน์ แต่เมื่อนำข้อมูลของสามการศึกษาใหญ่^{15,20,23} ของ antithrombin และ APC มาวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC พบว่าอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อได้รับสารกลุ่มนี้

Antifibrinolytic treatment

ใน DIC ระดับ PAI-1 ที่เพิ่มขึ้นจะยับยั้งการเกิด fibrinolysis ดังนั้นการให้ antifibrinolytic therapy จะเพิ่มความรุนแรงของการเกิดลิ่มเลือด แต่ใน DIC ที่มีสาเหตุจาก acute promyelocytic leukemia (APL) หรือมะเร็งต่อมลูกหมาก ซึ่งผู้ป่วยมีอาการแสดงของ systemic hyperfibrinolysis อาจได้ประโยชน์จาก antifibrinolytic treatment

ใน APL จะมีระดับของ plasmin ซึ่งเกิดจาก plasminogen และ t-PA ปริมาณมากเกินปริมาณของ plasmin inhibitor ทำให้สมดุลของระบบการแข็งตัวในด้าน fibrinolysis เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงมีอาการเลือดออกได้ การให้ tranexamic acid ซึ่งเป็น antifibrinolytic ช่วยลดภาวะเลือดออก โดยไม่เพิ่มการเกิดลิ่มเลือด³¹ อย่างไรก็ตามการให้ tranexamic acid ร่วมกับ all-trans retinoic acid (ATRA) เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดลิ่มเลือดอย่างมีนัยสำคัญ จึงแนะนำให้ใช้ tranexamic acid เฉพาะในรายที่เลือดออกรุนแรง

ผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC จากการเกิดอุบัติเหตุ จะมีระดับ t-PA เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด เนื่องจาก endothelial cell ปลดปล่อยสารดังกล่าวมากกว่าปกติทำให้กระบวนการ fibrinolysis เกิดมากกว่าปกติเช่นกัน การให้ tranexamic acid ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีภาวะเลือดออกพบว่าลดอัตราการตายได้ โดยมีข้อมูลพบว่าประโยชน์จะมากที่สุดหากให้ภายใน 3 ชั่วโมงหลังเกิดการบาดเจ็บ^{32,33}

โดยสรุป ภาวะ DIC เกิดได้จากหลายสาเหตุซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดทั่วร่างกาย การรักษาได้แก่ การรักษา

สาเหตุ การให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนเมื่อมีภาวะเลือดออกหรือพิจารณาให้ยา anticoagulant ในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดเป็นอาการหลัก ส่วนการรักษาอื่น ๆ ยังต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:874-80.
2. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16037.
3. Robboy SJ, Major MC, Colman RW, Minna JD. Pathology of disseminated intravascular coagulation (DIC). *Analysis of 26 cases Hum Pathol.* 1972;3:327-43.
4. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. *Am J Med.* 1979;67:557-63.
5. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:228-36.
6. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:663-72.
7. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761-7.
8. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-30.
9. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32:2416-21.
10. Grottko O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R, et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood.* 2011;118:1943-51.
11. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD005011.
12. Jaimés F, De La Rosa G, Morales C, Fortich F, Arango C, Aguirre D, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med.* 2009;37:1185-96.

13. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)-a multicenter cooperative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res.* 1993;72:475-500.
14. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 1999;341:793-800.
15. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:1869-78.
16. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90-7.
17. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:521-6.
18. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013;17:R297.
19. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:238-47.
20. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, LaRosa SP, Dhainaut J-F, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709.
21. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1924-33.
22. Abraham E, Laterre P-F, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332-41.
23. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:836-43.
24. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin Alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366:2055-64.
25. Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2002;75:540-7.
26. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:31-41.
27. Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:508-19.
28. Yoshimura J, Yamakawa K, Ogura H, Umemura Y, Takahashi H, Morikawa M, et al. Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Crit Care.* 2015;19:78.
29. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:1993-2002.
30. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? *Crit Care Med.* 2012;40:2704-8.
31. Avvisati G, Büller H, Cate J, Mandelli F. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukemia. *Lancet.* 1989;334:122-4.
32. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23-32.
33. Roberts I SH, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1096-101.

