



Projekto vykdytojas:
VšĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesticijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

HEMOFILIJOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

Rengėjai:

Dr. Sonata Šaulytė Trakymienė (Metodikos vadovė)

Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų onkohematologijos skyriaus gydytoja vaikų hematologė

Hemofilijos ir kitų krešėjimo sutrikimų kompetencijos centro koordinatorė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Gyd. Lina Kryžauskaitė

Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centro, Kraujo centro vedėja, gydytoja hematologė

Hemofilijos ir kitų krešėjimo sutrikimų kompetencijos centro gydytoja ekspertė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Doc. dr. Jelena Rascon

Vaikų ligoninės, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų onkohematologijos centro vadovė

Hemofilijos ir kitų krešėjimo sutrikimų kompetencijos centro gydytoja ekspertė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Recenzantai:

Dr. Goda Elizabeta Vaitkevičienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Dr. Giedrė Rutkauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos vaikų onkohematologų draugija

Patvirtinta:

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 2019 m. gegužės 7 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. (1.1.) 150000-TP-6

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto 2019 m. rugsėjo 5 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. 69

Turiny

1. BENDROJI DALIS	4
1.1 Trumpiniai	4
1.2 Įvadas	5
1.3 Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)	5
2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ (etiologija, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai)	6
2.1 Kraujavimų vietos ir klasifikacija	7
3. LIGOS DIAGNOSTIKA	8
3.1 Klinikinė.....	8
3.2 Laboratorinė	8
3.3 Diferencinė diagnostika	9
4. LIGOS GYDYMAS	9
4.1 Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka	9
4.2 Vaisto skyrimo indikacijos ir metodai	10
4.2.1 Profilaktikos metodai	10
4.2.2 Profilaktinio gydymo personalizavimas arba individualizavimas*	11
4.2.3 Epizodinis gydymas.....	11
5. CIRURGINĖS INTERVENCIJOS	18
6. HEMOFILIJOS GYDYMO KOMPLIKACIJOS	22
6.1 Tyrimai, atliekami nustatant inhibitorinės hemofilijos diagnozę	23
6.2 Gydymas	23
6.4 Imuninės tolerancijos indukcija (ITI).....	24
6.5 Kiti gydymo metodai	26
7. Vaisto skyrimo būdas	27
8. PACIENTO ILGALAIKĖ STEBĖSENA	27
9. Skiepai	28
10. ATMINTINĖ PACIENTUI/ TĖVAMS	29
11. PRIEDAI	30
LITERATŪRA	36

1. BENDROJI DALIS

Hemofilijos (A (HA) ir B (HB)) diagnostikos, gydymo ir stebėsenos metodika yra pirmosios įrodymais grindžiamos metodinės rekomendacijos Lietuvoje, skirtos visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius HA ir HB.

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, kur buvo įmanoma, tokių tyrimų sistemineis apžvalgomis, metaanalizėmis (1 lentelė).

1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas (1)

Įrodymų lygis	Įrodymų lygis	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai bei didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys labai mažą sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys mažą sisteminių klaidų riziką ir vidutinišką tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys didelę sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

1.1 Trumpiniai

ASPI – Asmens sveikatos priežiūros įstaiga

FVIII – VIII krešėjimo faktorius

FXI – IX krešėjimo faktorius

BKT – bendras kraujo tyrimas

ADTL – aktyvinto dalinio tromboplastino laikas

SPA- protrombino laikas

KFK – krešėjimo faktorių koncentratai
HA – hemofilija A
HB – hemofilija B
APKK- aktyvuotas protrombino komplekso koncentratas
ED – ekspozicijos diena
BV- Bethesda vienetas
rFVIIa – rekombinantinis aktyvintas FVII
ITI – imuninės tolerancijos indukcija
vWF- vonWillebrand'o faktorius
CVK – centrinės venos kateteris
TV – tarptautiniai vienetai
IVR – *in vivo recovery* (suleisto faktoriaus atsistatymas organizme)

1.2 Įvadas

Hemofilija yra įgimta, su X chromosoma paveldima kraujavimo liga, kurią sukelia VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (FVIII) (hemofilija A) arba IX faktoriaus (FIX) (hemofilija B) trūkumas. Trūkumas atsiranda dėl atitinkamo krešėjimo faktoriaus geno mutacijos – F8 arba F9, kuris lokalizuotas X chromosomoje. FVIII arba FIX krešėjimo faktoriaus aktyvumo sumažėjimas sąlygoja normaliai hemostazei nepakankamą trombino susidarymą ir kraujavimo riziką.

Hemofilija yra reta liga, kur naujų atvejų dažnumas pasaulyje yra 1 iš 5–10 000 (hemofilija A) ir 1 iš 30 000 (hemofilija B) gyvų gimusių berniukų (2). Ji aptinkama visose etninėse, socialinėse, ekonominėse grupėse ir geografinėse vietovėse nesant jokios nustatytos rizikos grupės. Hemofilija A yra 4–5 kartus dažnesnė nei hemofilija B ir sudaro 80–85 proc. visos hemofilija sergančiųjų populiacijos. Nepaisant to, kad hemofilija yra reta liga, tai yra dažniausiai pasitaikantis paveldimas kraujavimo sutrikimas.

1.3 Ligos pavadinimo sinonimai (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

Hemofilija A, paveldėtoji VIII veiksnio stoka

Hemofilija B, paveldėtoji IX veiksnio stoka

TLK-10-AM KODAI D66, D67

Hemofilija – ORPHA:448

Hemofilija A – ORPHA:98878, ORPHA:169808, ORPHA:169805, ORPHA:169802,
ORPHA:177926

Hemofilija B – ORPHA:98879, ORPHA:169799, ORPHA:169796, ORPHA:169793, ORPHA:177929

2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ (etiologija, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai)

Hemofilija yra įgimta, su X chromosoma paveldima kraujavimo liga, kurią sukelia VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (FVIII) (hemofilija A) arba IX faktoriaus (FIX) (hemofilija B) trūkumas. Trūkumas atsiranda dėl atitinkamo krešėjimo faktoriaus geno mutacijos – F8 arba F9, kuris lokalizuotas X chromosomoje. Tiek hemofilija A, tiek hemofilija B yra sukeltos šimtų įvairių skirtingų mutacijų, pažeidžiančių visus F8 ir F9 genų regionus. FVIII arba FIX krešėjimo faktoriaus aktyvumo sumažėjimas sąlygoja normaliai hemostazei nepakankamą trombino susidarymą ir kraujavimo riziką.

Hemofilija beveik išimtinai serga vyrai iš motinos pusės, o moterys yra ligos nešiotojos. Paprastai sergantis berniukas paveldi mutavusį geną iš motinos nešiotojos, tačiau tiek F8, tiek F9 genai turi polinkį naujoms mutacijoms atsirasti, todėl apie 30-50 proc. visų atvejų sudaro sporadinės genų mutacijos, kai giminėje nėra buvę hemofilijos atvejų.

Hemofilija sergantiems pacientams būdingi įvairiai pasireiškiantys spontaniniai ar minimalios traumos sukelti kraujavimai. Diapazonas gali būti nuo gyvybei pavojingo intrakranijinio kraujavimo ar kraujavimo į vidaus organus iki lengvesnių, tokių kaip mėlynių susidarymas ar kraujavimas į gleivines.

Hemofilija pasireiškia lengva, vidutine ir sunkia formomis (žr.2 lent.). Hemofilijos A ir B sunkumas klasifikuojamas pagal FVIII ar FIX likutinį endogeninį aktyvumą: sunki (<0,01 TV/ml arba 1 proc.), vidutinė (0,01–0,05 TV/ml arba 1–5 proc.), arba lengva (>0,05–0,4 TV/ml arba 5–40 proc.) (3). Kraujavimo rizika yra dažniausiai susijusi su krešėjimo faktorių aktyvumu, kaip pavaizduota 2 lentelėje. Bendra taisyklė ta, kad visų šeimine (paveldima) hemofilija sergančių asmenų ligos sunkumas visą gyvenimą išlieka toks pat.

2 lentelė. Ligos sunkumo klasifikacija ir ryšys su kraujavimo pobūdžiu

Sunkumas	Krešėjimo faktoriaus aktyvumas (TV/ml) arba proc.	Kraujavimo epizodai
Lengva	(>0,05–0,40) arba >5–40 normos	Sunkus kraujavimas po didelės traumos arba chirurginės intervencijos, spontaninis kraujavimas retas

Vidutinė	(0,01–0,05) arba 1–5 normos	Pavieniai spontaninio kraujavimo atvejai; užsitęsęs arba sunkus kraujavimas po traumos ar chirurginės intervencijos
Sunki*	(<0,01) arba <1 normos	Spontaninis kraujavimas, daugiausia į sąnarius ir raumenis, dažniausiai nesant jokio nustatyto hemoragiją sukeliančio veiksnio

Pastaba. Normalus FVIII ir FIX aktyvumas kraujo plazmoje yra 0,5–2 TV/ml arba 50–200 proc.

Nors polinkis kraujuoti ir kraujavimo fenotipų įvairovė gali būti heterogeniški, dažniau ir daugiau kraujuoja tie sunkia hemofilija sergantys pacientai, kurių endogeninio FVIII/FIX liekamasis aktyvumas praktiškai nenustatomas (<0,01 TV/ml arba 1 proc.). Vidutine ar lengva hemofilija sergantiems asmenims kraujavimas pasireiškia retai ir dažniausiai būna po traumos ar invazinių procedūrų.

Kraujavimas į sąnarius yra išskirtinis hemofilijos klinikinis požymis. Intrasąnarinis kraujavimas (hemartrozė) sudaro apie 70–80 proc. tarp visų kraujavimų sunkia hemofilija sergančių pacientų. Kraujavimas į sąnarius pasireiškia spontaniškai ir dažnis svyruoja nuo 25–30 iki 50 kartų per metus. Tai sukelia lėtinius sąnarių pažeidimus 90 proc. sunkia hemofilija sergančių asmenų. Ankstyvas kraujavimas į sąnarius dažniausiai pastebimas kartu su sąnarių mobilizavimu vaikui pradėjus šliaužioti arba vaikščioti, t. y. pirmaisiais gyvenimo metais ir išlieka visą augimo laikotarpį ir suaugus. Pasikartojantys kraujavimai į tą patį sąnarį laikui bėgant sukelia progresuojantį sąnarių pažeidimą ir hemofilinės artropatijos, kuriai būdinga sinovijos hipertrofija, kremzlės pažeidimas, sąnarinio tarpo susiaurėjimas ir subchondriniai kaulų pakitimai, išsivystymą. Dėl šios priežasties sąnarių pažeidimas progresuoja ir gali labai sumažėti sąnario judrumas, vystytis raumenų atrofija ir lėtinis skausmas. Hemofilinė artropatija yra labai dažna, didžiausią liguistumą lemianti hemofilijos komplikacija. Dėl šios priežasties, šios komplikacijos prevencija yra pagrindinis hemofilijos gydymo tikslas.

Ilgą laiką buvo manoma, kad hemofilijos A ir B klinikinis pasireiškimas yra identiškas ir kliniškai nesiskiria, tačiau dabar nustatyta, kad hemofilija B yra santykinai lengvesnė liga, kuriai būdinga mažesnė kraujavimo rizika nei hemofilijai A, todėl ji dažniau diagnozuojama vėlesniu gyvenimo laikotarpiu.

2.1 Kraujavimų vietos ir klasifikacija

Kraujavimų dažnis pagal vietas nurodytas 3 lentelėje (2).

3 lentelė. Kraujavimų dažnis pagal vietas

Vieta	Dažnis
Hemartrozės	70proc.-80proc.

	✓ Keliai: 45proc.
	✓ Alkūnės: 30proc.
	✓ Čiurnos: 15proc.
	✓ Pečių juosta/riešai: 3proc.
	✓ Dubuo/kitos: 2proc.
Raumenys/minkštieji audiniai	10proc.-20proc.
Kitos lokalizacijos	5proc.-10proc.
CNS	<5proc.

Sunkūs

- į sąnarius (hemartrozės)
- į raumenis/minkštuosius audinius
- iš gleivinių: burnos/nosies ir šlapimo takų (hematurija)

Gyvybei pavojingi

- centrinė nervų sistema (CNS)
- kaklas/gerklė/ryklė
- virškinamasis traktas

3. LIGOS DIAGNOSTIKA

3.1 Klinikinė

Hemofiliją reikėtų įtarti, kai vaikystėje greitai susidaro mėlynės, būna spontaniškas kraujavimas (be aiškios/žinomos priežasties), ypač į sąnarius, raumenis ir minkštuosius audinius, taip pat po traumos ar chirurginės intervencijos. Diagnozė patvirtinama krešėjimo faktorių tyrimu, kuriuo nustatomas FVIII ar FIX trūkumas, o vėliau – genetiniu tyrimu. Kokiame amžiuje diagnozuojama hemofilija, gali priklausyti nuo ligos sunkumo ir šeimos anamnezės. Kai šeimoje yra buvę hemofilijos atvejų, liga dažniausiai yra diagnozuojama naujagimystės laikotarpiu. Jeigu tai sporadinis atvejis, daugumai sunkia forma sergančių vaikų liga diagnozuojama iki vienerių metų.

3.2 Laboratorinė

Tyrimai, atliekami nustatant hemofilijos diagnozę

Atrankiniai tyrimai:

- Bendras kraujo tyrimas (BKT), vertinant trombocitų skaičių ir morfologiją
- Aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL), protrombino laikas (SPA) ir fibrinogenas

Išplėstiniai tyrimai:

- VIII arba IX plazmos krešėjimo faktorių aktyvumo nustatymas
- Genetinės (FVIII arba FIX) mutacijos nustatymas

Hemofilijos diagnozė patvirtinama, esant visiems žemiau išvardintiems kriterijams:

- Klinikiniams kraujavimo požymiams
- Prailgėjusiam ADTL
- Sumažėjusiam FVIII (HA) arba FIX (HB) aktyvumui kraujo plazmoje
- Būdingiems genetiniams pakitimams

Diagnozavus hemofiliją, pacientui ir jo šeimai turi būti išsamiai paaiškinta ligos esmė, gydymo galimybės, komplikacijos, prognozė. Vėliau pacientui arba paciento tėvams rekomenduojama išmokti suleisti krešėjimo faktorių į veną.

Nustačius hemofilijos A ar B diagnozę, tretinio lygio ASPĮ gydytojas hematologas pacientą turi įvertinti kas 6 mėn, pacientui pateikti išrašą (forma 027/a), nuroydamas tikslią diagnozę, rekomenduojamą gydymo būdą, krešėjimo faktoriaus koncentrato pavadinimą, dozavimą ir režimą. Tolimesnis stebėjimas ir krešėjimo faktoriaus koncentrato skyrimas, vadovaujantis tretinio lygio ASPĮ hematologo pateiktomis rekomendacijomis, vykdomas bendrosios praktikos gydytojų ir/arba gydytojų hematologų.

3.3 Diferencinė diagnostika

Nustačius sumažėjusį FVIII aktyvumą ir įtarus hemofiliją A, ją būtina diferencijuoti su: įgyta HA ir vonWillebrand liga.

4. LIGOS GYDYMAS

4.1 Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka

Hemofilija – tai visą gyvenimą trunkanti nepagydoma liga. Hemofilijos gydymas yra kompleksinis ir trunka visą gyvenimą. Idealiausia, kai tai atlieka visapusiškai hemofilijos gydymo centruose esančios įvairių sričių sveikatos priežiūros profesionalų komandos.

Hemofilijos gydymo pagrindas yra pakaitinė terapija, kurios metu skiriamas trūkstamo kraujo krešėjimo faktoriaus koncentratas. Sunkia hemofilija sergantiems asmenims taikomos dvi pagrindinės gydymo kryptys (5-6). Pacientams gali būti skiriamas gydymas atsiradus pirmiesiems kraujavimo

požymiams siekiant sustabdyti kraujavimą (gydymas esant reikalui, arba epizodinė terapija) arba skiriamos reguliarios trūkstamo krešėjimo faktoriaus infuzijos nesant kraujavimo, bet norint išvengti spontaneo kraujavimo epizodų (profilaktika).

Profilaktinis gydymas – tai planuotas krešėjimo faktorių skyrimas įprastai 1–3 kartus per savaitę arba kas antrą dieną. Profilaktinis gydymas yra apibrėžiamas kaip „gydymas planuotomis intraveninėmis krešėjimo faktorių koncentratų (KFK) injekcijomis, siekiant išvengti kraujavimo“.

Pirminės profilaktikos pradininkas buvo profesorė iš Malmės, Švedija I. M. Nilsson ir jos kolegos, kurie 1960 metais stebėjo kaip ankstyvame amžiuje pradėtas profilaktinis gydymas padeda išvengti sunkių sąnarių pažeidimų (6). Patys pirmieji, 25 metų patirties rezultatai, kurie buvo paskelbti 1992 metais ir atnaujinti 1997 metais, aiškiai parodė, kad sąnarių pažeidimų galima išvengti palaikant faktorių kiekį kraujyje didesnę nei 1proc. (7). Šiuos rezultatus patvirtino vėlesni stebėjimo tyrimai, o 2007 ir 2011 metais atlikti vieninteliai randomizuoti prospektyviniai tyrimai galutinai patvirtino tai, ką jau seniai buvo parodę kohortų tyrimai Europoje, ir daugumą profesionalų įtikino, kad profilaktinis gydymas yra pirmo pasirinkimo gydymas sunkiai hemofilijai (8-9).

Vieningas profilaktikos apibrėžimas buvo pasiūlytas 1998 m. Europos pediatrių tinklo hemofilijos gydymui (angl. santr. PedNet) ir peržiūrėtas 2002 m. Šis apibrėžimas „gydymas planuotomis intraveninėmis KFK injekcijomis siekiant išvengti kraujavimo“ apėmė keletą skirtingų profilaktinio gydymo potipių, besiskiriančių pirmiausia gydymo trukme, amžiumi, kuriame pradedamas gydymas, ir profilaktinio gydymo trukme atsižvelgiant į pirmąjį kraujavimą į sąnarius (žr. 4 lent.).

4 lentelė. Peržiūrėti pirminės ir antrinės profilaktikos apibrėžimai (8)

Režimas	Peržiūrėtas apibrėžimas
Pirminė profilaktika	Ilgalaikis pastovus gydymas pradėtas iki dokumentuoto sąnarių pažeidimo (kliniškai ir (ar) radiologiškai) ir iki 2-ro kliniškai nustatyto kraujavimo į sąnarį ir iki 3 m. amžiaus
Antrinė profilaktika	Ilgalaikis pastovus gydymas, pradėtas įvykus po 2 ar daugiau kraujavimų į sąnarį arba iki dokumentuoto sąnarių pažeidimo (kliniškai ir (ar) radiologiškai)
Tretinė profilaktika	Gydymas, pradėtas, kai jau yra dokumentuotas sąnarių pažeidimas (kliniškai ir (ar) radiologiškai)
Trumpalaikė profilaktika	Trumpalaikis gydymas siekiant išvengti kraujavimo

Rekomenduojama visiems vaikams ir suaugusiems, sergantiems sunkia hemofilija (kai FVIII ir FIX aktyvumas plazmoje <0,01 TV/ml arba <1 proc.) taikyti profilaktiką KFK.

4.2 Vaisto skyrimo indikacijos ir metodai

4.2.1 Profilaktikos metodai

Iki šiol dar nėra sukurtas optimalus visuotinai priimtas profilaktikos metodas. „Auksiniu“ standartu laikomas Malmės metodas, remiantis kuriuo sergantiems hemofilija A mažiausiai 3 kartus per savaitę (arba kas antrą dieną) į veną leidžiama 25–40 TV/kg FVIII, o sergantiems hemofilija B – du kartus per savaitę 25–40 TV/kg FIX (žr. 5 lentelė).

5 lentelė. Pagrindiniai ilgalaikio profilaktinio gydymo dozavimo principai

Didelės dozės arba pilnos dozės (‘Švedišką’ arba Malmės) metodas (6)		
Dozė	Dažnis	Koregavimas
25–40 TV/kg	3 kartus per savaitę arba kas antrą dieną. Pradėti dar nesant kraujavimų.	Dozę reikia koreguoti jeigu atsiranda spontaniniai kraujavimai ir apskritai, jeigu FVIII<1proc.
Farmakokinetinis metodas(13)		
Dozė apskaičiuojama individualiai pagal FVIII kiekį	Skiriama kartą per dieną, remiantis FVIII kiekio nustatymu	Individualus, nuo didelių dozių, mažinant dozę, intervalą ir suminę dozę.
Ankstyvos profilaktikos/FVIII toleravimo metodas (14)		
Mažiausią dozę galima vartoti iki pirmojo kraujavimo epizodo pirmus 20-50 EDs’ (dažniausiai 250 TV kurie atitinka 25–35 TV/kg). Tokia dozė tęsiama kiek įmanoma ilgiau.	Pradėti nuo vieno karto per savaitę	Priklausomai nuo kraujavimo dažnio, galima skirti du kartus per savaitę, esant būtinybei – iki trijų kartų per savaitę; Po 30–50 EDs, individuali dozė gali būti didinama iki pilnai apsaugančios sąnarius – standartinės profilaktinės schemos.

EDs – ekspozicijos dienos

4.2.2 Profilaktinio gydymo personalizavimas arba individualizavimas*

Profilaktinis gydymas laikui bėgant turėtų keistis atsižvelgiant į individualius pokyčius, taigi profilaktinio gydymo individualizavimas turėtų tęstis visą gyvenimą (2, 10-12).

*Profilaktinio gydymo individualizavimas atliekamas tretinio lygio ASPI gydytojo hematologo.

4.2.3 Epizodinis gydymas

Epizodinis gydymas – tai trūkstamo krešėjimo faktoriaus paskyrimas kraujuojant tokia doze, kuri reikalinga **kraujavimui sustabdyti, nepaisant taikomos profilaktikos***. Šio gydymo tikslas yra kuo greičiau sustabdyti kraujavimą, siekiant išvengti ilgalaikių kaulų ir raumenų sistemos pažeidimų. Gydymo efektyvumas labai priklauso nuo to, kaip anksti buvo pradėtas taikyti gydymas pastebėjus pirmuosius kraujavimo požymius. Tačiau net ir sustabdžius kraujavimą galimas negrįžtamas audinių

pažeidimas, kuris prasidėjo dar prieš kraujavimo kontrolę. Be to, likęs kraujas gali sukelti ilgalaikiu pažeidimus, ypač sąnariuose.

*epizodinis gydymas taikomas visada, įvykus kraujavimui, nepaisant profilaktikos. Epizodinis gydymas taikomas tol, kol kraujavimas sustabdomas, po to grįžtama prie profilaktikos režimo.

Pagrindiniai epizodinio gydymo principai:

- Esant kraujavimui, krešėjimo faktorių (VIII ar IX) koncentratas turi būti suleidžiamas kuo greičiau, jei įmanoma per pirmas 2 valandas nuo simptomų atsiradimo
- Krešėjimo faktoriaus vienkartinė dozė turi būti pakankama ir apskaičiuota pagal ligonio svorį ir kraujavimo lokalizaciją bei sunkumo laipsnį
- Suaugusiems ir vaikams su gerai išsivysčiusiomis periferinėmis venomis faktorių koncentratai leidžiami į periferinę veną, o kai kuriems vaikams- į implantuojamą centrinės venos kateterį
- Jei kraujavimas nėra labai sunkus ar gyvybei pavojingas, rekomenduojamas gydymas namuose, kai krešėjimo faktorių susileidžia pats ligonis (suaugę pacientai ir vyresni vaikai) arba jį suleidžia tėvai
- Vengti bet kokių injekcijų į raumenis
- Naudoti pagalbines priemones, padedančias mažinti kraujavimą ir lengvinančias kraujavimo sukeltus simptomus (ramybė, šaltis, spaudžiamasis tvarstis, pakėlimas, nuskausminantys medikamentai)
- Visais atvejais, kai kraujavimas yra labai gausus ar gyvybei pavojingas ir nesustoja taikant adekvatų gydymą, kuo greičiau kreiptis į gydymo įstaigą

Krešėjimo faktoriaus dozavimas ir gydymo trukmė:

- Kiekvienas faktoriaus VIII veikimo vienetas kilogramui kūno masės padidina paciento, sergančio HA, plazmos FVIII aktyvumą 2proc.proc. (TV2TV/ml). Reikiama faktoriaus dozė apskaičiuojama, dauginant paciento kūno masę (kg) iš skaičiaus, iki kurio reikia padidinti faktoriaus aktyvumą ir padauginama iš 0,5.

Pavyzdys: 50kg sveriantis pacientas, sergantis HA, kuriam faktoriaus aktyvumą plazmoje reikia pakelti iki 40proc.

$$50 \text{ (kg)} \times 40 \text{ (proc.)} \times 0,5 = 1000 \text{ TV vienkartinė FVIII dozė}$$

FVIII injekcijos kartojamos kas 8- 12 val.

- Kiekvienas faktoriaus IX veikimo vienetas kilogramui kūno masės padidina paciento, sergančio HB, plazmos FIX aktyvumą 1proc. (1TV/ml). Reikiama faktoriaus dozė

apskaičiuojama, dauginant paciento kūno masę (kg) iš skaičiaus, iki kurio reikia padidinti faktoriaus aktyvumą.

Pavyzdys: 50kg sveriantis pacientas, sergantis HB, kuriam faktoriaus aktyvumą plazmoje reikia pakelti 40proc.

$$50 \text{ (kg)} \times 40 \text{ (proc.)} = 2000 \text{ TV vienartinė FIX dozė}$$

FIX injekcijos kartojamos kas 18- 24val.

Iki kokio lygio reikia kelti faktoriaus VIII arba IX aktyvumą ligonio plazmoje ir kiek dienų tokį lygį palaikyti, esant tam tikriems kraujavimams, nurodyta 6 lentelėje.

6 lentelė. Rekomenduojamas FVIII ir FIX lygis esant skirtingų lokalizacijų kraujavimams

Kraujavimo tipas	HEMOFILIJA A		HEMOFILIJA B	
	Siekiamas faktoriaus lygis	Trukmė (dienomis)	Siekiamas faktoriaus lygis	Trukmė (dienomis)
Sąnariai	40proc.- 60proc.	1-2d., jei efektas nepakankamas- ilgiau	40proc.- 60proc.	1-2d., jei efektas nepakankamas- ilgiau
Raumenys (išskyrus m.iliopsoas)	40proc.- 60proc.	2-3d., jei efektas nepakankamas- ilgiau	40proc.- 60proc.	2-3d., jei efektas nepakankamas- ilgiau
M. iliopsoas - pradinis - palaikomasis	80proc.- 100proc. 30proc.- 60proc.	1-2d. 3-5d.	60proc.- 80proc. 30proc.- 60proc.	1-2d. 3-5d.
CNS/galva - pradinis - palaikomasis	80proc.- 100proc. 50proc.	1-7d. 8-21d.	60proc.- 80proc. 30proc.	1-7d. 8-21d.
Ryklė/kaklas - pradinis - palaikomasis	80proc.- 100proc. 50proc.	1-7d. 8-14d.	60proc.- 80proc. 30proc.	1-7d. 8-14d.
Virškinamasis traktas - pradinis - palaikomasis	80proc.- 100proc. 50proc.	1-6d. 7-14d.	60proc.- 80proc. 30proc.	1-6d. 7-14d.
Šlapimo takai	50proc.	3-5d.	40proc.	3-5d.
Stiprus įpjovimas	50proc.	5-7d.	40proc.	5-7d.

Siekiant efektyviai sustabdyti kraujavimą, faktoriaus aktyvumą paciento plazmoje reikia pakelti mažiausiai iki 30-40proc., todėl **minimali vienartinė faktoriaus dozė yra 20TV/kg kūno svorio.**

Krešėjimo faktoriaus koncentrato pasirinkimas

Pacientai gali būti gydomi plazminiu arba rekombinantiniu FVIII arba FXI koncentratu. Dėl konkretaus krešėjimo faktoriaus koncentrato dozės ir režimo sprendžia tretinio lygio ASPĮ gydytojas hematologas .

Kitos hemostatinės priemonės (I priedas)

Desmopresinas

Antifibrinolitikai

Pagalbinės priemonės

Skirtingos lokalizacijos kraujavimų gydymo principai

• Sąnariai

- Kuo skubiau suleisti adekvačią krešėjimo faktoriaus dozę ir tik tada pilnai ištirti pacientą. Rentgenologinis tyrimas dažniausiai nėra būtinas.
- Pakelti iki reikiamo ir palaikyti krešėjimo faktoriaus lygį plazmoje, kartojant faktoriaus injekcijas kas 12 val. (HA) ar kas 24 val. (HB).
- Taikyti papildomas priemones (ramybė, ledas, pakėlimas, laikina ramybė), skausmo kontrolė ir adekvatus nuskausminimas (VI priedas).
- Nurimus skausmui, kaip įmanoma anksčiau, sąnarį būtina pradėti judinti ir mankštinti.
- Papildomas ištyrimas ir įvertinimas (dėl galimų inhibitorių, septinio artrito, lūžio) jeigu kraujavimo simptomai tęsiasi ilgiau nei trys dienos.

• Raumenys

- Kuo skubiau suleisti adekvačią krešėjimo faktoriaus dozę ir tik tada pilnai ištirti pacientą.
- Pakelti iki reikiamo ir palaikyti krešėjimo faktoriaus lygį plazmoje pakankamą laiką, paprastai 2-3 dienas.
- Sekti pacientą dėl dėl neurovaskulinės (užspaudimo) simptomatikos.

• M. iliopsoas

- Būdinga specifinė kraujavimo simptomatika: skausmas apatinėje pilvo dalyje, kirkšnyje ar/ir nugaros apatinėje dalyje tiesiant koją, bet ne ją rotuojant per klubo sąnarį; n.femoralis užspaudimo simptomai (tirpimai, parestezijos). Kartais šios srities hematoma gali imituoti apendicitą.
 - Nedelsiant pakelti iki reikiamo ir palaikyti krešėjimo faktoriaus lygį paciento plazmoje pakankamą laiką, paprastai 2-4 dienas.
 - Pacientas turi būti gydomas ir sekamas stacionare, taikomas adekvatus nuskausminantis gydymas.
 - Esant bet kokių abejonių dėl kraujavimo lokalizacijos, būtina atlikti instrumentinius patvirtinančius tyrimus (ultragarsinį tyrimą, KT).
 - Hidrokortizonas (100mg į veną) gali sumažinti raumens pabrinkimą ir n.femoralis užspaudimo požymius.
 - Riboti paciento fizinį aktyvumą kol išnyks skausmas. Būtina fizioterapija ir kineziterapija normaliai judėjimo funkcijai atstatyti.
- **CNS/ galva**
 - Šios srities kraujavimas reikalauja skubios ir neatidėliotinos pagalbos. Gydymas turi būti pradėtas kuo skubiau, nelaukiant pilno paciento būklės įvertinimo. Visi patvirtinti ar įtariami galvos sužalojimai ir traumos bei stiprūs galvos skausmai turi būti gydomi kaip intrakranijiniai kraujavimai. Negalima sekti ir laukti kitų simptomų atsiradimo ar laboratorinių/radiologinių tyrimų rezultatų. Nedelsiant pakelti iki reikiamo krešėjimo faktoriaus lygį paciento kraujo plazmoje ($\geq 1,0$ TV/ml arba 100proc.). Palaikyti tokį faktoriaus lygį kol bus nustatyta simptomų priežastis. Jei pasitvirtina CNS kraujavimas, palaikyti reikiamą faktoriaus lygį 2-3 savaites.
 - Būtinai kuo skubesnis stacionarizavimas ir pilnas paciento būklės įvertinimas bei ištyrimas. Privaloma atlikti smegenų KT ar BMR tyrimą.
 - Nepamiršti, kad stiprūs galvos skausmai gali būti meningito požymis.
- **Kaklas/ryklė**
 - Šios srities kraujavimai reikalauja skubios ir neatidėliotinos pagalbos. Gydymas turi būti pradėtas kuo skubiau, nelaukiant pilno ištyrimo. Nedelsiant pakelti iki reikiamo faktoriaus

kiekį ($\geq 100\text{proc.}$) paciento kraujyje jei įvyko šios srities trauma ar išryškėjo kraujavimo simptomai. Palaikyti reikiamą faktoriaus lygį kol simptomatika išnyks.

- Būtinasis gydymas stacionare ir specialistų konsultacijos.
- Kad išvengti kraujavimo, hemofilikams, sergantiems sunkiu tonzilitu, turi būti skiriamas gydymas krešėjimo faktoriumi kartu su specifiniu tonzilito gydymu.

- **Virškinamasis traktas**

- Kuo skubiau suleisti adekvačią krešėjimo faktoriaus dozę ir tik tada pilnai tirti pacientą. Nedelsiant pakelti faktoriaus lygį ($\geq 100\text{proc.}$) paciento plazmoje iki reikiamo lygio. Palaikyti faktoriaus lygį kol bus nustatyta tiksli diagnozė.
- Esant kraujavimo iš virškinamojo trakto simptomams ar ūmaus pilvo klinikai, paciento ištyrimas turi būti atliekamas stacionare.
- Šoko ir anemijos gydymas jeigu reikia pagal bendrus principus
- Pagal galimybę būtina pašalinti kraujavimo šaltinį.
- Antifibrinolitikai (VI priedas) gali būti skiriami kaip papildomas gydymas pacientams, kurie gydymui negauna protrombininio komplekso koncentrato.

- **Pilvas**

- Kraujavimą į pilvo ertmę būtina diferencijuoti su įvairiomis infekcinėmis būklėmis. Būtinasis detalus ištyrimas. Atmesti kraujavimą į m. iliopsoas bei ūmius chirurginius susirgimus ir parenchiminių organų plyšimą.
- Nedelsiant pakelti faktoriaus lygį iki reikiamo ir palaikyti jį kol bus nustatyta tiksli pilvo skausmo priežastis. Po to gydymas koreguojamas derinant su reikiama specialistais.

- **Akių trauma ar kraujavimas**

- Nedelsiant suleisti adekvačią krešėjimo faktoriaus dozę ir tik tada atlikti detalius tyrimus. Faktoriaus lygį pakelti iki reikiamo ir palaikyti pagal rekomendacijas.
- Kuo greičiau organizuoti okulisto konsultaciją ir specialų gydymą.

- **Šlapimo takai**

- Neskirti antifibrinolitikų !
- Lovos režimas, adekvatus nuskausminimas ir pakankamas skysčių kiekis (3 litrai/m² kūno paviršiaus ploto) 48 valandas.
- Pakelti krešėjimo faktoriaus lygį kraujyje jeigu išlieka skausmas ir makrohematurija.
- Urologo konsultacija ir ištyrimas jeigu hematurija (mikro ar makro) tęsiasi arba kartojasi jos epizodai.

- **Burna**

- Vengti sisteminio antifibrinolitikų skyrimo pacientams su FIX deficitu, kurie gydomi protrombininio komplekso koncentrato didelėmis dozėmis.
- Kraujavimą galima kontroliuoti skiriant antifibrinolitikus ar jų derinį su krešėjimo faktoriais. Antifibrinolitikai gali būti skiriami vietiškai, burnos skalavimui (VI priedas).
- Patarti pacientui vengti kraujo rijimo.
- Įvertinti pilnai paciento būklę ir jeigu reikia gydyti anemiją.
- Vietiškai, ant kraujuojančių gleivinės vietų, galima naudoti antihemoragines membranas (trombino/fibrino). Taip pat gali būti efektyvus smulkinto ledo gabaliukų čiulpimas. Rekomenduojama švelni, nedirginanti gleivinių dieta.
- Gali būti reikalinga odontologo ar otolaringologo konsultacija.

- **Nosis**

- Jeigu kraujavimas nėra stiprus ar pasikartojantis, kartais nereikia net faktoriaus skyrimo, pakanka užtikrinti trombocitinio trombo susiformavimą.
- Paprašyti paciento laikyti galvą tokioje padėtyje, kad kraujas nubėgtų į išorę, neryti jo. Nosies minkštąją dalį šaltu tamponu prispausti prie kaulinės dalies ir laikyti prispaudus apie 20 min.
- Jeigu kraujavimą išprovokavo infekcija ar alergija, būtina skirti specifinį gydymą, pasikonsultavus su specialistais.
- Jei kraujavimas užsitęsia ar dažnai kartojasi, sekti dėl anemijos ir ją koreguoti.
- Konsultuotis su otolaringologu jeigu kraujavimas tęsiasi ar kartojasi. Gali prireikti priekinės ar užpakalinės nosies tamponados.
- Gali padėti antifibrinolitikų skyrimas (VI priedas).

- Kraujavimų profilaktikai patariama naudoti vazeliną ar druskos lašus/gelį į nosies ertmes.

- **Minkštųjų audinių kraujavimai**

- Daugeliu atvejų, esant kraujavimui iš minkštųjų audinių, faktoriaus leisti neprireikia. Labiausiai efektyvus yra spaudžiamasis tvarstis ir ledas.
- Įvertinti pilnai paciento būklę ir kraujavimo sunkumą bei nervų/kraujagyslių užspaudimo galimybę. Atmesti gyvybiškai svarbių organų, tokių kaip galva ar pilvas, traumos galimybę. Atverti uždaras hematomas, tokias kaip retroperitoninio tarpo, kapšelio, sėdmenų ar šlaunų. Jei tokios hematomos įtariamos, nedelsiant skirti reikiamą kiekį krešėjimo faktoriaus.

- **Dantų sanacija**

- Bendra, įprasta apžiūra gali būti atliekama be išankstinio krešėjimo faktoriaus suleidimo. Jokia intervencija, net mažiausios apimties (apnašų šalinimas, akmenų šalinimas) be faktoriaus išankstinio skyrimo negali būti atliekama. Prieš atliekant vietinį nuskausminimą taip pat būtina suleisti krešėjimo faktorių.
- Pacientams, sergantiems lengva ar vidutinio sunkumo hemofilija, vietoje faktoriaus prieš nedidelės apimties procedūras galima skirti Desmopresiną (VI priedas).
- Prieš dantų ištraukimą būtina skirti faktoriaus koncentratą. Prieš faktoriaus infuziją galima papildomai skirti antifibrinolitikus sistemiskai ar vietiskai, kaip burnos skalavimo priemonę (VI priedas).
- Jei reikia šalinti kelis dantis pacientas turi būti gydomas ir stebimas stacionare.

5. CIRURGINĖS INTERVENCIJOS

Hemofilija nėra kontraindikacija chirurginėms intervencijoms, esant tinkamai, pakankamai ir savalaikiai krešėjimo faktorių koncentratų pakaitinei terapijai.

Bendrieji reikalavimai, siekiant užtikrinti saugias chirurgines intervencijas hemofilija sergantiems pacientams:

- Chirurginės intervencijos turi būti atliekamos tretinio lygio ASPĮ

- Gydytojo hematologo dalyvavimas paciento paruošime ir pakaitinės terapijos realizavimo metu
- Galimybė monitoruoti krešėjimo faktorių lygius
- Prieš operaciją atlikti tyrimą dėl inhibitorių
- Pakankamas krešėjimo faktorių koncentratų kiekis
- Krešėjimo koncentratų dozavimas ir skyrimo trukmė turi palaikyti nustatytą reikiamą faktoriaus lygį pagal chirurgines intervencijos apimtį
- Prieš planinę chirurginę intervenciją turi būti paruoštas pakaitinės terapijos planas pasirinkus *bolus* ar pastovios krešėjimo faktoriaus infuzijos metodą

Priešoperacinis periodas

- Atliekami rutininiai krešėjimo tyrimai (trombocitų skaičius, ADTL, SPA)
- Tyrimas dėl inhibitorių („maišymo“ mėginys ir/arba Bethesda tyrimas) prieš planines operacijas
- Paruošiamas pakaitinės terapijos planas pagal chirurginės intervencijos apimtį

Krešėjimo koncentratų skyrimas

Pakaitinė krešėjimo faktorių koncentratų terapija skiriama atsižvelgiant į hemofilijos sunkumo formą, inhibitorių buvimą, planuojamos chirurginės intervencijos apimtį (II priedas). Rekomenduojami VIII ir IX krešėjimo faktorių lygiai ir koncentratų dozės chirurginių intervencijų metu pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Rekomenduojami VIII ir IX krešėjimo faktorių lygiai ir koncentratų dozės chirurginių intervencijų metu

HEMOFILIJA A	HEMOFILIJA B			
	Chirurgija	Didžioji	Mažoji	Didžioji
Operacijos diena 1				
Lygis (proc. VIII/IX)	50-150	40-50	50-150	40-50
Pradinė dozė (F VIII/IX TV/kg)	50-60	25-40	60-70	30-40
Palaikomoji dozė (F VIII/IX TV/kg)	25-30	20-30	30-40	20-30
Intervalai (val)	4-6	4-8	8-12	8-12

Diena 2-7				
Lygis (proc. VIII/IX)	40-60	30-50	40-60	30-50
Palaikomoji dozė (F VIII/IX TV/kg)	20-40	15-20	30-40	15-20
Intervalai (val)	4-8	6-12	12-24	24
Diena 8 +				
Lygis (proc. VIII/IXF)	15-25		15-25	
Palaikomoji dozė (F VIII/IX TV/kg)	10-15		10-20	
Intervalai (val)	12-24		24-48	

Pakaitinės terapijos chirurginių intervencijų metu detalizavimas

Pradinė įsotinamoji dozė suleidžiama 2 val. prieš planuojamą operaciją. Priklausomai nuo operacijos apimties (VII priedas), ši dozė apskaičiuojama pagal reikiamą pasiekti faktoriaus lygį kraujyje:

Hemofilija A 1TV/kg pakelia FVIII:C 2proc. (TV2TV/ml)

Hemofilija B 1TV/kg pakelia FIX:C 1proc. (TV1TV/ml)

- Rekomenduojamas faktorių lygis esant didelės apimties chirurginėms intervencijoms 80-100proc., esant mažoms chirurginėms intervencijoms apie 50proc.
- Todėl pradinė įsotinamoji dozė sunkios hemofilijos A pacientui būtų 50TV/kg didelės apimties operacijai ir 25TV/kg mažos apimties operacijai. Hemofilijos B pacientui pradinės dozės atitinkamai būtų didesnės, tačiau dėl ilgesnės faktoriaus cirkuliacijos – retesni palaikomųjų dozių intervalai
- Rekomenduojama 15 min. po pradinės įsotinamosios dozės suleidimo atlikti FVIII/IX:C.

Palaikomosios dozės ir jų skyrimo intervalai nurodyti žemiau arba gali būti apskaičiuoti individualiai pagal paros dozę:

Paros VIII/IXF dozė (TV) = KL x kūno svoris (kg) x 24

KL- klirensas VIII/IXF (3ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)

IXF (4ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)

- Pirmoji palaikomoji dozė suleidžiama 2 val. po pradinės įsotinamosios faktoriaus dozės
- Hemofilijos A pacientui paros dozė dalijama į 4 palaikomasias dozes skiriamas kas 6 val.
- Hemofilijos B pacientui paros dozė dalijama į 3 palaikomasias dozes skiriamas kas 8 val.

Pastovi faktoriaus koncentrato infuzijos metodika

Tai aukščiau minėtos (bolus) pakaitinės terapijos alternatyva, rekomenduojama naudoti tik esant šioms sąlygoms:

- Saugi ir užtikrinta pastovios faktoriaus infuzijos technika operacijos metu ir pooperaciniame periode
- Žinomas faktoriaus koncentrato stabilumas invitro infuzijos metu
- Numatoma nekintanti krešėjimo faktoriaus farmakokinetikainvivo (stabili hemodinamika, diurezė, nėra užtrukusio kraujavimo)
- Galimybė monitoruoti FVIII:C mažiausiai 1 kartą per parą ir koreguoti infuzijos greitį
- Esant galimybei – individualiai apskaičiuoti paciento faktoriaus klirensą (pagal koncentracijos kreivę)

Tinkamai realizuojamos pastovios faktoriaus koncentrato infuzijos privalumas – nesvyruojantis faktoriaus aktyvumas plazmoje - mažesnis kraujavimo pavojus.

Pastovios infuzijos metodika:

Skiriama pradinė įsotinamoji dozė pasiekti norimą faktoriaus lygį plazmoje kaip nurodyta aukščiau prie bolus infuzijos metodikos.

Tolimesnis pastovios faktoriaus infuzijos greitis:

$$\text{Dozė(TV/kg/val)} = \text{KL (ml/kgval)} \times \text{norimas F VIII/IX:C (proc.)} \times 0,01$$

KL- klirensas VIIIIF (3ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)

IXF (4ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)

FVIII/IX:C monitoruojamas mažiausiai 1 kartą per parą ir atitinkamai koreguojamas infuzijos greitis.

Pooperacinis periodas

- Pakaitinė terapija mažinant dozes tęsiama iki pilno pooperacinių žaizdų sugijimo, pagal aukščiau nurodytas rekomendacijas, vidutiniškai mažajai chirurgijai iki 5-7 dienų, didžiajai chirurgijai iki 10-14 dienų
- Rekomenduojama kasdien atlikti FVIII/IX:C

Tromboprofilaktika (suaugusieji ir didelės rizikos pediatriiniai pacientai) vertinama individualiai, atsižvelgiant į paciento trombozės ir kraujavimo rizikos santykį:

- HA pacientams rutiniškai tromboprofilaktika netaikoma
- HB pacientams turėtų būti taikoma tromboprofilaktika, kol FIX palaikomas normos ribose
Galima skirti antifibrinolitikus (I priedas), jei kartu neskiriamas APKK.

Kepenų biopsija:

2 savaites iki procedūros (trombocitų sk., SPA, fibrinogeno konc., inhibitorių vertinimas)

- Taikomas iki 3 d. trunkantis gydymas faktoriaus koncentraciją palaikant $\geq 0,0$ TV/ml arba 100proc., jei nėra kraujavimo komplikacijų

Ertminių organų endoskopiniai tyrimai:

- Jei neplanuojama biopsija, rekomenduojamas faktoriaus lygis plazmoje $\geq 0,5$ TV/ml arba 50proc.
- Jei planuojama biopsija - 100proc. ir 3-4 d. palaikomas $> 0,5$ TV/ml arba TV/ml 50proc.

Liumbalinė punkcija:

- Faktoriaus lygmuo plazmoje t.b. $\geq 1,0$ TV/ml arba 100proc. ir tai turi būti patvirtinta prieš atliekant procedūrą. Liumbalinė punkcija neatlitina jei faktoriaus lygmuo plazmoje $< 0,8$ TV/ml arba 80proc.
- Po punkcijos palaikomas faktoriaus lygmuo plazmoje – $0,5$ TV/ml arba 50proc. dar 24 val.

6. HEMOFILIJOS GYDYMO KOMPLIKACIJOS

Pagrindinė ir sudėtingiausia hemofilijos gydymo komplikacija yra neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) prieš FVIII arba FIX išsivystymas. Tai sudėtingas daugiakomponentis imuninis atsakas į egzogeninės kilmės FVIII arba FIX, kurį lemia tiek genetiniai, tiek aplinkos rizikos veiksniai. Susidarę inhibitoriai atakuoja FVIII arba FIX molekules, jas neutralizuoja ir tokiu būdu užkerta kelią suleistam FVIII/FIX atlikti savo funkciją – sustabdyti kraujavimą arba užkirsti kelią kraujavimui. Ši komplikacija išsivysto 20-30proc. sunkia hemofilija A sergančių pacientų ir 2-4proc. hemofilija B sergančių pacientų (13). Inhibitoriai išsivysto anksti – per pirmas 20 ekspozicijos dienų (ED) (14). Inhibitorių kiekis nustatomas Bethesda vienetais (BV). Priklausomai nuo nustatyto inhibitorių kiekio, pacientai skiriami į dvi grupes – “mažo titro/mažo anamnestinio antikūnų atstako”, kai

antikūnų titras yra <5 BV, ir “didelio titro/didelio anamnestinio antikūnų atstako”, kai antikūnų titras yra ≥5 BV .

6.1 Tyrimai, atliekami nustatant inhibitorinės hemofilijos diagnozę

Atrankinis tyrimas:

- ADTL maišymo mėginys

Patvirtinantis tyrimas:

- Bethesda tyrimas (Nijmegeno modifikacija)
Šiuo metodu patvirtinami ar paneigiami antikūnai prieš VIII/IX krešėjimo faktorių ir nustatomas jų kiekis

6.2 Gydymas

Nustačius inhibitorius prieš krešėjimo faktorių, krešėjimo faktoriaus skyrimas nutraukiamas.

Pagrindiniai hemostazę užtikrinantys preparatai išsivysčius inhibitoriams, yra apeinantį veikimą turintys faktorių koncentratai – aktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (APKK) ir rekombinantinis aktyvuotas VII krešėjimo faktoriaus koncentratas (rVIIa) (8 lentelė). Šie preparatai gali būti skiriami esant kraujavimui arba profilaktiškai. APKK ir rFVIIa dozavimas pateikti 9 ir 10 lentelėse. Esant mažam antikūnų kiekiui (<5 BV), gali būti skiriamos didelės FVIII koncentratų dozės (IV priedas). Pastarasis principas netaikomas inhibitorinės hemofilijos B gydymui dėl anafilaksijos pavojaus skiriant dideles FIX koncentrato dozes.

8 lentelė. APKK ir jų savybės

Produktas	aPKK	rFVII
Pavadinimas	FEIBA	NovoSeven
FVIII kiekis	1-6 TV/ml	Nėra
FVIII kiekis	1-6 TV/ml	Nėra
Gyvavimo periodas	2-4	4-7
Stiprumas	500, 1000, 2500 IU	1, 2, 5, 8 mg
Praskiedimotūris	20-50 ml (20-50 TV/ml)	1-8 ml (1 mg/ml)
Infuzijos greitis	2 TV/kg/min (20-50 min.)	2-5 min.
Standartinė gydymo dozė	50-100 TV/kg q12 h	90 µg q 2 h arba 270 µg x1
Standartinė prof. dozė	70-100 TV/kg x 3-4 k./sav.	90 µg kasdien
Antifibrinolitikų vartojimas	nerekomenduojamas	taip
Taikymas sergančiam hemofilija B	ne	taip

9 lentelė. APKK dozavimas ūmaus kraujavimo metu

Kraujavimo pobūdis	APKK vienkartinė dozė	Dozavimo intervalas	Gydymo trukmė
Sąnarių, raumenų ir minkštųjų audinių hemoragija	50-75 TV/kg	kas 12 val.	1-3 dienos, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas (sumažės skausmas, tinimas, sunormalės sąnario judrumas)
Gleivinių hemoragija	50-100 TV/kg (neviršyti 200 TV/kg paros dozės!)	kas 8-12 val.	tol, kol kraujavimas sustos
Sunkios hemoragijos (CNS kraujavimas, pilvo ertmės kraujavimas, kaklo srities kraujavimas, m. iliopsoas kraujavimas)	100 TV/kg (neviršyti 200 TV/kg paros dozės!)	kas 8-12 val.	3-5 dienos ir ilgiau, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas

10 lentelė. rVIIa dozavimas ūmaus kraujavimo metu

Kraujavimo pobūdis	rVIIa vienkartinė dozė	Dozavimo intervalas	Gydymo trukmė
Sąnarių, raumenų ir minkštųjų audinių hemoragija	60-90 µg/kg	kas 2 val.	4 dozės kas 2 valandos. Jei nėra efekto po 4-ių dozių, tęsti gydymą kas 2-3 val.
Gleivinių hemoragija	90 µg/kg	kas 2 val.	tol, kol kraujavimas sustos
Sunkios hemoragijos (CNS kraujavimas, pilvo ertmės kraujavimas, kaklo srities kraujavimas, m. iliopsoas kraujavimas)	90-120 µg/kg (nesant efekto dozė galima didinti iki 180-300 µg/kg)	kas 2 val.	3-5 dienos ir ilgiau, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas

Chirurginės intervencijos pacientams, kuriems yra nustatyta inhibitorių, galimos specialiai joms pasiruošus. V priede pateiktas rekomenduojamas APKK dozavimas chirurginių intervencijų metu.

6.4 Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Pakaitinė terapija krešėjimo faktorių koncentratais inhibitorių turintiems pacientams yra neveiksminga, kol nepašalinami inhibitoriai. Imuninės tolerancijos indukcija (ITI šiems pacientams yra inhibitorių pašalinimo metodas. ITI sukeliama kartotinai ir ilgą laiką skiriant dideles FVIII koncentrato dozes (50 TV/kg x 3 kartus/sav.). Kartotinė ir pastovi FVIII pakaitinė terapija yra vienintelis patvirtintas inhibitorių eradikacijos būdas.

ITI geros prognozės pacientai:

- ITI pradama, kai inhibitorių titras < 10 BV
- ITI skiriama tiems pacientams, kurių inhibitorių titras anamnezėje < 200 BV
- ITI skiriama tiems pacientams, kurių didžiausias inhibitorių titras < 100 BV
- Inhibitorinė hemofilija diagnozuota ne seniau kaip prieš 5 metus

ITI pradžioje skirti tą faktoriaus koncentratą, kuris sukėlė inhibitorių atsiradimą; jeigu nėra efekto nuo rekombinantinio ar didelio švarumo faktorių koncentratų, pereiti prie iš plazmos gaminamo faktoriaus, savo sudėtyje turinčio Wilebrando faktoriaus (vWF).

ITI pradama:

- Gavus paciento, paciento tėvų (vaikams)
- Esant geroms periferinėms venoms ar implantavus centrinės venos kateterį (CVK)
- Prieš planuojamą ITI kraujavimų stabdymui rekomenduojamas rVIIa, kadangi aktyvuotas protrombino komplekso preparatas (jo sudėtyje yra nedidelės FVIII dozės) ar FVIII koncentratai gali sukelti anamnestinį inhibitorių titro didėjimą.

ITI veiksmingumo kriterijai

ITI baigtis apibrėžiama sudėtinu principu, pagal pasiektus VISUS tris veiksmingumo kriterijus:

- **I kriterijus:** Inhibitorių titras < 0,6 BV/ml
- **II kriterijus:** FVIII *in vivo* atsistatymas \geq 66 proc.
- **III kriterijus:** FVIII pusinės eliminacijos laikas \geq 7 val. (po 72 val. be FVIII koncentrato)

ITI rezultatas:

Pilnas atsakas

- Inhibitoriai nebuvo nustatomi pagal Bethesda metodiką (\leq 0,6 BV/ml)

- Normalizuojasi FVIII farmakokinetika: invivorecovery (IVR) $\geq 66\%$, gyvavimo pusperiodis > 7 val. po 72 val. be FVIII koncentrato).
- Dalinis atsakas
- Inhibitoriai nebenustatomi pagal Bethesda metodiką ($\leq 0,6$ BV/ml) arba mažas (< 5 BV/ml)
- FVIII farmakokinetika: *in vivo recovery* (IVR) $< 66\%$, gyvavimo pusperiodis < 6 val. po 72 val. be FVIII koncentrato)
- Nėra anamnestinio atsako per kitus 6 mėn.
- Yra klinikinis atsakas į skiriamą FVIII koncentratą

ITI trukmė:

- Nuo kelių mėnesių iki 3-5 metų.
- ITI gali būti baigiama pasiekus tiek pilną, tiek dalinį atsaką.

ITI rekomenduojama užbaigti, kai:

- Inhibitorių titro sumažėjimo $\geq 20\%$ per 6 ITI mėnesius
- Nėra inhibitorių titro mažėjimo po 1 metų ITI tęsimo
- Pacientas (paciento tėvai) nebesutinka tęsti ITI ar faktorių leidžiasi ne pagal protokolą

ITI metodai skiriasi. Galimi skyrimo metodai išvardinti III priede.

Įvykus kraujavimui ITI metu, kraujavimų gydymas skiriamas pagal bendras rekomendacijas apeinančio poveikio krešėjimo faktorių koncentratais, išvardintais 5.2 skyriuje.

Pacientams, kuriems ITI nesėkminga, ji gali būti pakartota po 1-2 metų, ITI indukcijai pasirenkant plazminį FVIII savo sudėtyje turintį VWF.

6.5 Kiti gydymo metodai

Pacientams, kuriems ITI nesėkminga arba neskirtina (, rekomenduojami alternatyvūs rinkoje registruoti vaistiniai preparatai (pvz.:FVIII mimetikas emicizumabas).Sprendimą dėl alternatyvaus

gydymo indikacijų, vaistinio preparato parinkimo, gydymo režimo ir intensyvumo sprendžia tretinio lygio ASPĮ gydytojas hematologas.

7. Vaisto skyrimo būdas

Vaistinių preparatų skyrimo būdai hemofilija sergančiam pacientui:

Krešėjimo faktorių koncentratai pacientams skiriami į periferinę veną. Jei veninė prieiga vertinama kaip netinkama, t.y. dėl kurios gali sutrikti koncentratų skyrimo režimas, implantuojamas centrinės venos kateteris.

8. PACIENTO ILGALAIKĖ STEBĖSENA

Klinikinis vaisto efektyvumo vertinimas ir ilgalaikis stebėjimas

Kaulų ir raumenų sistemos rezultatai ir jų vertinimas

Dėl pasikartojančių hemartrozių kaulų ir raumenų sistemos būklė išlieka svarbus gydymo efektyvumo požymis. Po hemartrozės gali tęstis patologiniai procesai, sukeltys klinikinius, radiografinius ir gyvenimo kokybės pokyčius.

Kaulų ir raumenų sistemos pažeidimai yra progresuojanti ir negrįžtama liga, kuri paprastai išsivysto įvykus tam tikram kraujavimo į sąnarius skaičiui vaikystėje, dažniausiai antrajame gyvenimo dešimtmetyje. Šiuolaikinis hemofilijos gydymas pagrįstas susijęs artropatijos išsivystymo profilaktika ir įtaka gyvenimo kokybei, todėl net ir jaunų pacientų, kuriems sėkmingai taikoma pirminė ar antrinė profilaktika, kaulų ir raumenų sistemos rezultatai yra svarbiausia tiek klinikinėje praktikoje, tiek tyrimuose (18, 19).

Fizinė būklė (sąnarių sveikata), funkcionalumas ir gyvenimo kokybė dabar jau gali būti išmatuoti standartizuotomis priemonėmis (20). Rekomenduojami tyrimai, atliekami hemofilijos gydymo ir sekimo metu:

- Hematologo konsultacija ne rečiau kaip kas 6 mėnesiai
- Laboratoriniai tyrimai: pilnas kraujo tyrimas, ADTL, faktoriaus aktyvumas plazmoje
- Tyrimas dėl antikūnų (Bethesda metodu) atliekami:
 - Hemofilija sergantiems vaikams iki 18 metų kas 12 mėnesių ir po 10-20 krešėjimo faktoriaus dozių, jei jos buvo suleistos greičiau negu per pirmus 12 mėnesių po gydymo pradžios

- Visiems hemofilikams prieš planines operacijas
- Visiems hemofilikams, jeigu adekvatus gydymas VIII/IX krešėjimo faktorių koncentratais neduoda pageidaujamo efekto
- Visiems hemofilikams, jeigu jiems pradedamas skirti naujas krešėjimo faktoriaus koncentratas, vieną kartą po pirmųjų 20-30 gydymo nauju faktoriaus koncentratu dienų
- Hemofilija B sergantiems pacientams, kuriems atsirado alerginių reakcijų į skiriamą IX krešėjimo faktorių
- Imunotolerancijos metu antikūnų tyrimas atliekamas kas mėnesį praėjus > 24 valandoms po paskutinės faktoriaus koncentrato injekcijos; išnykus inhibitoriams tyrimas kartojamas praėjus mažiausiai 3 paroms po paskutinės faktoriaus injekcijos
- Ištyrimas dėl infekuotumo ŽIV1/2 (anti ŽIV), HB (HbsAg), HC (anti HCV) pagal reikalą
- Ortopedinis įvertinimas pagal reikalą
- Odontologo, gastroenterologo, infekcionisto konsultacija ir ištyrimas bei gydymas pagal reikalą

9. Skiepai

Hemofilija ir kitomis krešėjimo ligomis sergančių asmenų skiepavimo rekomendacijos:

- Skiepavimo būdą rekomenduoja gydytojas hematologas priklausomai nuo krešėjimo ligos formos ir sunkumo.
- Skiepyti hemofilija sergančius asmenis į poodį.
- Skiepavimo technika:
 1. Suimti poodinį sluoksnį, įdurti vakcinos adatą pakreipus 45 laipsnių kampu su oda, suleisti vakciną neaspiravus;
 2. Skiepavimo sritys: vaikams iki 12 mėn. amžiaus – priekiniai-išoriniai šlaunų paviršiai, vyresniems nei 12 mėn. amžiaus asmenims – viršutinis žasto trečdalis;
- Asmenis, kuriems atliekamos profilaktinės krešėjimo faktorių infuzijos, skiepyti tą dieną, kai neleidžiami krešėjimo faktorių koncentratai. Paskiepijus tą pačią dieną krešėjimo faktorių koncentratų leisti nerekomenduojama:
 1. Skiepavimas ir krešėjimo faktoriaus koncentrato suleidimas tą pačią dieną didina antikūnų prieš krešėjimo faktorių susidarymo riziką, todėl vakcinacija ir krešėjimo faktoriaus infuzija tą pačią dieną nerekomenduojama.

2. Jei po vakcinacijos išryškėja kraujavimo požymiai, krešėjimo faktoriaus koncentratą suleisti nedelsiant.
- Atsiradus povakcininei reakcijai – karščiavimui, galima skirti paracetamolio (10-15 mg/ kg kūno masės):
 1. Ibuprofeno ar kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (ciklooksigenazės inhibitorių) neskirti, nes šie vaistai sergantiems hemofilija didina kraujavimų riziką.
 - Paskiepytus asmenis rekomenduojama stebėti 6-12 val.

Kilus neaiškumams ar klausimams, kreiptis į:

HEMOFILIJOS IR KREŠĖJIMO SUTRIKIMŲ KOORDINACINĮ CENTRĄ:

- **Pediatrijos skyrius: Tel. 8 524 92402 arba 8 527 20412**
- Suaugusiųjų skyrius: Tel. 8 688 62995

10. ATMINTINĖ PACIENTUI/ TĖVAMS

5.1. Visi pacientai, sergantys hemofilija turi turėti ligos kortelę, kurioje nurodoma:

- Hemofilijos forma ir sunkumas
- Taikomas gydymas (krešėjimo faktoriaus koncentratas, dozė ir gydymo režimas)
- Epizodinio gydymo (t.y. kraujavimo epizodų gydymo) indikacijos, dozė ir režimas
- Gydančiojo hematologo kontaktai

5.2. Visi pacientai, sergantys hemofilija turi pildyti taikomo gydymo dienyną, kuriame nurodomi kiekvienos suleistos krešėjimo faktoriaus koncentrato dozės:

- Suleidimo indikacijos (profilaktika ar epizodinis gydymas) ir tiksli dozė
- Krešėjimo faktoriaus koncentrato suleidimo data
- Jei taikytas epizodinis gydymas, trumpai aprašomas kraujavimo epizodas

11. PRIEDAI

I PRIEDAS: Papildomos ir pagalbinės hemostatitinės gydymo priemonės

Papildomos gydymo priemonės

Antifibrinolitikai

- Traneksaminė rūgštis (Cyclokapron[®], Exacyl[®]) yra fibrinolizės inhibitorius
- Efektyvus esant gleivinių tipo kraujavimui
- Dozė 10 mg/kg lėta injekcija ar trumpalaikė infuzija į veną 3-4 kartus per dieną arba 20-25 mg/kg p/o 3-4 kartus per dieną
- Traneksaminės rūgšties tirpalas gali būti vartojamas vietiškai –pvz. burnai skalauti po danties pašalinimo.
- Traneksaminė rūgštį skirti atsargiai, jei pacientas gydomas FEIBA ar jei yra proksimalinė hematurija. Jei skiriama kartu su FEIBA nuo FEIBA skyrimo turi būti praėję ne mažiau kaip 6 valandos.
- Nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, viduriavimas, kraujo krešuliai šlapimtakiuose ir šlapimtakių obstrukcija, jei skiriama pacientams su proksimaline hematurija

Desmopresinas (DDAVP)

- Desmopresinas (Octostim[®]) yra antidiuretinio hormono (ATH) sintetinis analogas.
- Efektyvus esant kraujavimui pacientams, sergantiems tik lengva hemofilijos A forma. Jis neefektyvus sergant hemofilija B ir vidutine bei sunkia hemofilijos A forma.
- Dozė yra 0,3 µg/kg kūno svorio. Ji suleidžiama po oda arba praskiedžiama 50-100ml fiziologinio tirpalo ir lėtai sulašinama į veną per 20-30 minučių. Dozė kartojama kas 6-12 valandos maksimaliai 3-4 kartus.

- Nepageidaujami reiškiniai: tachikardija, odos paraudimas, tremoras, diskomfortas pilve, retais atvejais- trombozė.
- Desmopresinas neturėtų būti skiriamas jaunesniems nei 2 metų amžiaus vaikams.

Šviežiai šaldyta plazma

- Gali būti naudojama B hemofilijos gydymui tik išskirtiniais atvejais, esant pavojui paciento gyvybei dėl kraujavimo ir nesant galimybės skirti konkretaus krešėjimo faktoriaus koncentratą.
- Pradinė dozė yra 15-20ml/kg kūno svorio.

Pagalbinės gydymo priemonės

Ramybė, šaltis, spaudimas, laikina imobilizacija

- Padeda nuskausminti ir stabilizuoti krešulį. Padeda sustabdyti kraujavimą į sąnarius, raumenis, minkštuosius audinius, taikant jas kartu su neatidėliotinu specifinio krešėjimo faktoriaus koncentratu
- Šaltis turi būti labilus (susmulkintas ledas, specialios formos šaldomieji tvarsčiai). Jis negali būti dedamas tiesiogiai ant odos, reikia naudoti audinį
- Šalčio aplikacijos rekomenduojama laikyti po 20 min. kas 4-6 valandos, viso 2-3 paras, kol sumažės patinimas ir skausmas

Nuskausminamieji preparatai

- Paracetamolis, opiatai, selektyvūs COX-2 inhibitoriai*.
- Neskirti aspirino ar nesteroidinių priešuždegiminių vaistų (NPV).

*Intraraumeninės injekcijos kontraindikuotinos

Aspiracija

Kraujo pašalinimas iš sąnario aspiracijos būdu, esant hemartrozei. Šis metodas taikomas labai retais atvejais, tik specializuotame hematologijos stacionare. Kartu turi būti skiriama adekvati krešėjimo faktoriaus dozė ir nuskausminimas.

Aspiracija gali būti atliekama:

- jei hemartrozė išlieka po 48-72val. pakankamo krešėjimo faktoriaus kiekio skyrimo
- labai ryškus sąnario sutinimas ir skausmas dėl didelio kraujo kiekio susikaupimo sąnaryje, atmetus pūlingo artrito galimybę.

Metodika:

- krešėjimo faktoriaus aktyvumas kraujo plazmoje prieš sąnario punkciją turi būti pakeltas iki 30-50proc. ir palaikomas tokia lygyje 48-72val. po procedūros.
- Naudojama didelio diametro (16-to dydžio) adata
- Po procedūros 1 valandą sąnarys turi būti pilnai imobilizuotas, taikomas šaltis sąnario srityje.

Fizioterapija*

Kineziterapija *

***Hematologo sprendimu gali būti sudaromas individualus profilaktikos planas reabilitacinio gydymo laikotarpiu.**

II PRIEDAS: Chirurginių intervencijų apimtys

Mažoji chirurgija	Danties ištraukimas, ertminių ir parenchiminių organų biopsijos Endoskopinės procedūros, punkcijos, odos-poodžio siūlės, centrinės venos kateterio įvedimas
Didžioji chirurgija	Laparotominės (skopinės), torakotominės (skopinės)operacijos, ortopedinės, neurochirurginės, urologinės, galvos-kaklo operacijos, politrauma, hematomų pašalinimo, oftalmologinės operacijos

III PRIEDAS: ITI protokolai

“Mažų” dozių protokolai – esant mažam antikūnų kiekiui

- FVIII 50 TV/kg 3 kartus per savaitę; inhibitorių titrui didėjant pereinama prie 100 TV/kg 1 kartą per dieną

“Didelių” dozių protokolai – esant dideliame antikūnų kiekiui

- FVIII 100-200 TV/kg 1-2 kartus per dieną

Hematologų sprendimu kartu su FVIII galima skirti citostatikus, monokloninius antikūnus ir/ar intraveninę imunoglobuliną ar šių vaistų derinius:

- Ciklofosfamidą 15mg/kg infuzija į veną 2 dienas, vėliau 2mg/kg p/o dar 8 dienas
- IVIg 0,4 g/kg infuzija į veną 5 dienas
- Rituksimabas 375 mg/m² infuzija į veną 1 kartą per savaitę 4 kartus, vėliau galima skirti 5 palaikomojas dozes vieną kartą per mėnesį.

IV PRIEDAS: Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas

Skiriama labai didelė pradinė FVIII koncentrato dozė (įsotinamoji dozė neutralizuojanti paciento plazmoje esančius antikūnus plus palaikomoji dozė), vėliau kas 4-8 valandas skiriama palaikomoji dozė, siekiant FVIII aktyvumą palaikyti 60-80proc.. Apskaičiuota FVIII koncentrato dozė skiriama lėta 5- 10 minučių trukmės injekcija į veną.

Pradinė ir palaikomoji FVIII koncentrato dozės apskaičiuojamos pagal formules, nurodytas žemiau arba skiriamos pagal 1-2 lentelėse nurodytą dozavimą.

Pradinės ir palaikomosios FVIII koncentratų apskaičiavimo formulės:

1) Pradinė FVIII koncentrato dozė (TV) = Įsotinamoji dozė (TV) + palaikomoji dozė (TV)

2) Įsotinosios dozės apskaičiavimas:

$$\text{FVIII koncentrato dozė (TV)} = 2 \times \text{kūno svoris (kg)} \times 80 \times (100\text{-Ht})/100 \times \text{BV}$$

Ht –hematokritas proc.

BV – inhibitorių titras Bethesda vienetais

3) Palaikomosios dozės apskaičiavimas:

$$\text{FVIII koncentrato dozė (TV)} = \text{kūno svoris (kg)} \times \text{pageidaujamas FVIII:C proc.} / 2$$

1 lentelė. Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnesticinis inhibitorių titras didelis (≥ 5 BV)

FVIII dozė	Pageidaujamas FVIII:C	Skyrimo intervalas	Skyrimo trukmė
Pradinė dozė: 100-200 TV/kg	80-100proc.	-	-
Palaikomoji dozė: 25-50 TV/kg	60-80proc.	kas 4-8 val.	1-5 (max 7) dienos

2 lentelė. Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnesticinis inhibitorių titras mažas (<5 BV)

FVIII dozė	Pageidaujamas FVIII:C	Skyrimo intervalas	Skyrimo trukmė
Pradinė dozė: 100-200 TV/kg	80-100proc.		-
Palaikomoji dozė: 25-50 TV/kg	40-60proc.	kas 4-8 val.	3-5 dienos ir ilgiau, tol, kol atsiranda kliniškinis pagerėjimas

V PRIEDAS: APKK dozavimas chirurginių intervencijų metu.

1 lentelė. APKK dozavimas didelės apimties operacijų metu

Skyrimo dienos	Skyrimo intervalas	APKK paros dozė
Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	- 100 TV/kg 1 val. (max 2) prieš operaciją - pirma pooperacinė dozė 65-70 TV/kg leidžiama po priešoperacinės dozės praėjus 8 val., vėliau kas 8 val.	200 TV/kg parai
1-3 pooperacinės dienos	kas 8 valandas paros dozė dalinama į tris dalis	200 TV/kg parai
4-6 pooperacinės dienos	kas 8 valandas paros dozė dalinama į tris dalis	150 TV/kg parai
7 ir vėlesnės pooperacinės dienos	kas 8 valandas (paros dozė dalinama į tris dalis)	100-120 TV/kg parai

Po ortopedinių operacijų APKK tęsiamas po 50TV/kg kasdien iki fizioterapijos/kineziterapijos pabaigos.

2 lentelė. APKK dozavimas mažos apimties operacijų/intervencijų metu

Skyrimo dienos	Skyrimo intervalas	APKK paros dozė
Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	- 50-75 TV/kg 1 val. (max 2) prieš operaciją - pirma pooperacinė dozė 50-75 TV/kg leidžiama po priešoperacinės dozės praėjus 8 val., vėliau kas 8 val.	150-200 TV/kg parai

1-3 pooperacinės dienos	kas 12-24 valandas	100-150 TV/kg parai
-------------------------	--------------------	---------------------

3 lentelė. rVIIa dozavimas didelės ir mažos apimties operacijų/intervencijų metu

Operacijos apimtis	Skyrimo dienos	rFVIIa dozė	Skyrimo intervalas
Didelės apimties operacijos	Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	-120 µg/kg 10-15 minučių prieš operaciją - 90-120 µg/kg	kas 2 valandas
	2-3 pooperacinės dienos	90-120 µg/kg	kas 3 valandas
	3-5 pooperacinės dienos	90-120 µg/kg	kas 4 valandas
	6 ir vėlesnės pooperacinės dienos	90-120 µg/kg	kas 6 valandas
Mažos apimties operacijos/intervencijos	Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	-120 µg/kg 10-15 minučių prieš operaciją - 90-120 µg/kg	kas 2 valandas
	2-3 pooperacinės dienos	- 90-120 µg/kg	kas 2-6 valandas

Kai kurių mažos apimties operacijų/intervencijų metu (nekomplikuotas danties pašalinimas) gali užtekti 3-4 rFVIIa dozių kas 2-3 valandas.

LITERATŪRA

1. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, and Thornton H. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence 2009. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Guidelines for the management of hemophilia. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.
3. White GC 2nd¹, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):560.
4. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H, Schramm W, Mannucci PM, Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 2014 May;20(3):322-5.
5. Berntorp E¹, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, Gringeri A, Ljung RC, Manco-Johnson MJ, Morfini M, Kilcoyne RF, Petrini P, Rodriguez-Merchan EC, Schramm W, Shapiro A, vandenBerg HM, Hart C. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia*. 2003 May;9 Suppl 1:1-4.
6. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992 Jul;232(1):25-32.

7. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *J Intern Med.* 1997 May;241(5):395-400.
8. Manco-Johnson MJ¹, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007 Aug 9;357(6):535-44.
9. Gringeri A¹, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011 Apr;9(4):700-10.
10. Donadel-Claeysens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current coordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia.* 2006 Mar;12(2):124-7.
11. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia.* 2002 Nov;8(6):753-60.
12. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JK, Gill K, Lillicrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006 Jun;4(6):1228-36.
13. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Eur J Haematol.* 1993 Oct;51(4):247-52.
14. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological dangers signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia.* 2010 Mar;16(2):256-62.
15. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol.* 2018 Feb;180(4):501-510.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG; PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group.

17. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4046-55.
18. Bossard D¹, Carrillon Y, Stieltjes N, Larbre JP, Laurian Y, Molina V, Dirat G. Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008 Jul;14 Suppl 4:11-9.
19. *Haemophilia Protocols (version 3,1:June 2017)* Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre Churchill Hospital.
20. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, Manco-Johnson M, Petrini P, van den Berg M, Feldman BM. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006 Sep;12(5):518-25.