

Metodikos rengėjai

Neringa Gailiūtė, Klaipėdos jūrininkų ligoninė, Onkohematologijos skyrius, Hemofilijos centras;

Romualdas Jurgutis, Klaipėdos jūrininkų ligoninė, Onkohematologijos skyrius, Hemofilijos centras;

Mindaugas Jurgutis, Klaipėdos jūrininkų ligoninė, Onkohematologijos skyrius, Hemofilijos centras;

Ligita Malciūtė, Klaipėdos jūrininkų ligoninė, Onkohematologijos skyrius, Hemofilijos centras;

Lina Ragelienė, Vaikų ligoninė, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas, Vaikų onkohematologijos centras, Vaikų hemofilijos centras;

Rolandas Gerbutavičius, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, VšĮ Kauno klinikos, Onkologijos ir hematologijos klinika.

UDK 616.15

Priimta visuotiniame Lietuvos hematologų draugijos posėdyje 2013m. balandžio 26 d.

Maketuotojas

Marijus Auruškevičius

Išleido leidykla **UAB „Vaistų žinios“**

P. Vileišio g. 18, LT-10306 Vilnius

e. p. office@pharminfo.lt

Tiražas 150 egz.

1. BENDROJI DALIS

1.1 APIBRĖŽIMAS, EPIDEMIOLOGIJA

Hemofilija (TLK D66, D67) - įgytas, su X chromosoma susijęs, recesyviniu būdu paveldimas krešėjimo sutrikimas, kuriam būdingas plazmos krešėjimo faktorių trūkumas: VIII faktoriaus stoka lemia hemofiliją A (HA), IX faktoriaus stoka - hemofiliją B (HB).

Įgimta inhibitorinė hemofilija yra hemofilija A ar B, kurios metu atsiranda antikūnai prieš šių pacientų gydymui skiriamą VIII ar IX krešėjimo faktorių koncentratą (toliau – antikūnai). Atsiradę antikūnai neutralizuoja hemofilijos gydymui skiriamų VIII ar IX krešėjimo faktorių veikimą, todėl kraujavimų gydymas įprastinėmis VIII ar IX faktorių koncentratų dozėmis pasidaro neefektyvus.

Epidemiologija: HA ir HB yra dažniausios įgimtos koagulopatijos. Sergamumas HA siekia 1: 10 000, HB- 1: 100 000 vyriškos lyties naujagimių. Pasaulyje šiuo metu sergančiųjų skaičius siekia 400 000. Lietuvoje yra 149 ligoniai: 129 iš jų diagnozuota HA ir 20 HB.

Defektinis hemofilijos genas paveldimas iš motinos–hemofilijos geno nešiotijos, kuri X chromosomoje esantį pataloginį geną perduoda savo sūnums. Pavieniais atvejais, kai įvyksta sporadinė mutacija, hemofilija gali susirgti ir mergaitės.

Antikūnai, neutralizuojantys VIII krešėjimo faktorių, nustatomi 20-30% ligonių, sergančių sunkia hemofilijos A forma ir 1–3% ligonių, sergančių sunkia hemofilijos B forma. Labai retai antikūnai gali būti nustatyti lengva ar vidutinio sunkumo hemofilija A sergantiems ligoniams.

Antikūnai dažniausiai atsiranda po pirmųjų 10-20 faktoriaus VIII ar IX koncentrato dozių ankstyvoje vaikystėje. Svarbiausia priežastis sąlygojanti antikūnų atsiradimą yra VIII krešėjimo faktoriaus geno mutacijos tipas (didelės geno delecijos ar inversijos). Kiti faktoriai susiję su antikūnų atsiradimu yra ankstyvas amžius, kai skiriama pirma faktoriaus koncentrato dozė (ypač, jei pirmą kartą faktorius skiriamas jaunesniems kaip 6 mėnesių amžiaus vaikams), individualus genetinis imunologinis atsakas, rasė.

1.2 KLASIFIKACIJA

Pagal trūkstamo krešėjimo faktoriaus (VIII arba IX) koncentraciją paciento plazmoje išskiriamos **3 hemofilijos sunkumo formos:**

SUNKI	VIDUTINIO SUNKUMO	LENGVA
Faktoriaus aktyvumas plazmoje <1%	Faktoriaus aktyvumas plazmoje nuo 1 iki 5%	Faktoriaus aktyvumas plazmoje 5–40%
Būdingi spontaniniai kraujavimai	Kraujavimai po nedidelių traumų ir reti spontaniniai kraujavimai	Kraujavimai po didelių traumų, chirurginių procedūrų

Pagal esamą ir anamnestinį* antikūnų kiekį **inhibitorinė hemofilija skirstoma į 2 formas:**

Pagal esamą antikūnų kiekį	
MAŽO TITRO INHIBITORINĖ HEMOFILIJA	DIDELIO TITRO INHIBITORINĖ HEMOFILIJA
Antikūnų kiekis (<5 BV)	Antikūnų kiekis (≥ 5 BV)
Pagal anamnestinį* antikūnų kiekį	
VANGIAI REAGUOJANTYS PACIENTAI (<i>low responders</i>)	STIPRIAI REAGUOJANTYS PACIENTAI (<i>high responders</i>)
Anamnestinis antikūnų kiekis < 5 BV	Anamnestinis antikūnų kiekis ≥ 5 BV

*Anamnestinis antikūnų kiekis yra didžiausias antikūnų kiekis buvęs tam pačiam ligoniui praeityje, nepriklausomai nuo šiuo metu nustatomo antikūnų kiekio.

Pastaba: mažo titro inhibitorinė hemofilija gali būti **praeinanti** – tęsiant gydymą VIII/IX faktoriaus koncentratu antikūnų kiekis išlieka mažas (< 5 BV), per 6 gydymo FVIII/IX koncentratu mėnesius antikūnai savaime išnyksta ir vėliau niekada nebeatsiranda.

1.3 KLINIKA

HA ir HB simptomai kliniškai nesiskiria. Šiai ligai būdingi spontaniniai (savaiminiai, be jokios traumos) ir potrauminiai kraujavimai. Dažniausiai pasitaiko kraujavimai į sąnarius - 70-80%, raumenis ir minkštuosius audinius - 10-20%, kiti sunkūs kraujavimai 5-10%.

Inhibitorinei hemofilijai būdingas įprastas hemofilijai kraujavimo pobūdis (kraujo išsiliejimai į sąnarius, raumenis, rečiau poodinės hematomos, hematurija, kraujavimas iš virškinamojo trakto), tačiau nesulaukiama gydymo efekto nuo adekvačių faktorių koncentratų dozių (VIII krešėjimo faktoriaus, pacientui sergančiam hemofilija A ar IX krešėjimo faktoriaus pacientui sergančiam hemofilija B).

Alerginės reakcijos (net anafilaksija), ypač atsiradusios po pirmųjų 10-20 IX faktoriaus koncentrato dozių yra būdingos inhibitorinei hemofilijai B. Atsiradus inhibitoriams prieš IX krešėjimo faktorių, alerginės reakcijos nustatomos 50% pacientų.

Kraujavimai sergant hemofilija

Sunkūs

- Sąnariai (hemartrozė)
- Raumenys/ minkštieji audiniai
- Burnos gleivinė/ dantenos/ nosis
- Šlapimo takai (hematurija)

Gyvybei pavojingi

- Centrinė nervų sistema (CNS)
- Virškinamasis traktas
- Kaklas/ gerklė/ ryklė
- Potrauminiai (po sunkių traumų)

Hemofilijos komplikacijos

- Inhibitorių susiformavimas prieš VIII ar IX faktorių
- Su gydymu susiję komplikacijos (infekcijos)
 - hepatitas B
 - hepatitas C
 - hepatitas A
 - ŽIV
 - Kitos infekcijos (sąlygotos virusų, prionų)
- Dėl pasikartojančių kraujavimų:
 - lėtinė hemofilinė artropatija (sinoviitas, deformuojanti artropatija)
 - kontraktūros
 - pseudotumorų susidarymas (minkštųjų audinių ar kaulų)
 - osteoporozė, lūžiai

2. DIAGNOSTIKA

Hemofilijos diagnozė turi būti nustatyta ir patvirtinta specializuotame hematologijos skyriuje. Šiuo metu Lietuvoje tokie skyriai yra Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose, Kauno medicinos universiteto klinikose ir Klaipėdos jūrininkų ligoninėje.

2.1 SPECIALISTAI DALYVAUJANTYS HEMOFILIJOS DIAGNOSTIKOJE IR GYDYME:

- Hematologas
- Slaugytoja, turinti darbo su hemofilikais patirties
- Fizioterapeutas/ kineziterapeutas
- Socialinis darbuotojas
- Konsultantai:
 - chirurgas/ ortopedas
 - reumatologas
 - odontologas
 - genetikas
 - gastroenterologas/ hepatologas
 - psichologas

2.2 TIRIAMIEJI:

- Visi naujagimiai, gimę šeimose, kuriose yra sergančiųjų hemofilija
- Naujagimiai, kuriems yra užsitęsęs kraujavimas iš bambutės, virškinamojo trakto, didelė kefalohematomas ar kitoks kraujavimas, esant normaliam trombocitų skaičiui kraujyje
- Visi asmenys, kuriems yra spontaninių kraujavimų, ypač į sąnarius ar raumenis
- Asmenys, kuriems yra gausus kraujavimas po traumų ar operacijų metu

2.3 TYRIMAI, ATLIEKAMI NUSTATANT HEMOFILIJOS DIAGNOZĘ

Atrankiniai tyrimai:

- Pilnas kraujo tyrimas, vertinant trombocitų skaičių ir morfologiją
- ADTL, SPA, fibrinogenas, kraujavimo laikas pagal IVY

Išplėstiniai tyrimai:

- Faktoriaus VIII ir IX aktyvumas plazmoje
- Paciento ir jo šeimos narių genetinis ištyrimas ir genetiko konsultacija
- Tyrimai dėl infekcijos ŽIV, HBV, HCV
- Ortopedo konsultacija ir ortopedinis įvertinimas

2.4 TYRIMAI, ATLIEKAMI NUSTATANT INHIBITORINĖS HEMOFILIJOS DIAGNOZĘ:

Atrankinis tyrimas:

- Maišymo mėginys (II priedas)

Patvirtinantis tyrimas:

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

2.5 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 infekotumo ŽIV1/2 (anti ŽIV), HB (HbsAg), HC (anti HCV) pagal reikalą
- Ortopedinis įvertinimas pagal reikalą (IX priedas)
- Odontologo, gastroenterologo, infekcionisto konsultacija ir ištyrimas bei gydymas pagal reikalą

Hemofilijos diagnozė patvirtinama, esant visiems žemiau išvardintiems kriterijams:

- Šeimyninei anamnezei
- Klinikiniams kraujavimo požymiams
- Prailgėjus ADTL, esant normaliems kitiems krešėjimo rodikliams
- Žemam FVIII (HA) ar FIX (HB) aktyvumui kraujo plazmoje
- Būdingiems genetiniams pakitimams

Nustačius hemofilijos diagnozę pirmą kartą, paciento duomenis per savaitę laiko būtina perduoti Nacionaliniam hemofilijos centrui bei vaikų hemofilijos registrui (jei pacientas yra iki 18 metų amžiaus).

Diagnozavus hemofiliją vaikui, jo tėvams turi būti išsamiai paaiškinta ligos esmė, gydymo galimybės, komplikacijos, prognozė. Pirmojo gulėjimo stacionare metu tėvai turi būti apmokyti suleisti vaikui krešėjimo faktorių į veną. Jei dėl kokių nors priežasčių tėvai patys negalės to daryti, socialinis darbuotojas turi surasti optimaliausią būdą tai atlikti laiku ir kvalifikuotai.

Hematologas privalo pacientui pateikti išrašą (forma 027/a), nuroydamas tikslią diagnozę, rekomenduojamą gydymo būdą ir krešėjimo faktoriaus dozavimą.

3. GYDYMAS

Hemofilija yra genetiškai determinuotas susirgimas todėl pasveikimas nuo šios ligos yra neįmanomas. Paciento gydymo tikslas yra pašalinti ligos klinikinius simptomus (gydant pagal poreikį, esant kraujavimui) arba perspėti simptomų atsiradimą (gydant profilaktiškai).

Inhibitorinės hemofilijos gydymas dėl savo specifikos aprašytas atskirai 4 metodikos dalyje.

1.1 GYDYMAS PAGAL POREIKĮ

3.1.1 Pagrindiniai 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 Porth-A-Cath
- 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

3.1.2 Krešėjimo faktoriaus dozavimas ir gydymo trukmė:

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

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

$$50 \text{ (kg)} \times 40 \text{ (\%)} \times 0,5 = 1000 \text{ VV vienkartinė FVIII dozė}$$

FVIII injekcijos kartojamos kas 8- 12 val.

- Kiekvienas faktoriaus IX veikimo vienetas kilogramui kūno masės padidina paciento, sergančio HB, plazmos FIX aktyvumą 1% (1VV/dl). Reikiama faktoriaus dozė apskaičiuojama, dauginant paciento kūno masę (kg) iš skaičiaus, iki kurio reikia padidinti faktoriaus aktyvumą.

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

$$50 \text{ (kg)} \times 40 \text{ (\%)} = 2000 \text{ VV vienkartinė FIX dozė}$$

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 lentelėje:

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

Siekiant efektyviai sustabdyti kraujavimą, faktoriaus aktyvumą paciento plazmoje reikia pakelti mažiausiai iki 40%, todėl **minimali vienkartinė faktoriaus dozė yra 20VV/kg kūno svorio.**

3.1.3 Krešėjimo faktoriaus koncentrato pasirinkimas (III priedas)

- Iš plazmos išskirtas VIII ar IX krešėjimo faktorius
- Rekombinantinis VIII ar IX krešėjimo faktorius
- Visi ligoniai, sergantys įgimta hemofilija, turėtų būti gydomi rekombinantiniais faktoriais
- Jeigu rekombinantinio krešėjimo faktoriaus visiems sergantiesiems įgimta hemofilija skirti negalima, skyrimas turi būti pagal pirmenybės grupes:
 - Pirmenybė ligoniai, niekada negydyti iš plazmos gaminamais krešėjimo faktoriaus koncentratais ir/ar plazmos preparatais (vaikai)
 - Antri eilėje HCV ir ŽIV neinfekuoti ligoniai

3.1.4 Kitos priemonės (VI priedas)

- Desmopresinas

- Antifibrinolitikai
- Pagalbinės priemonės
- Nuskausminantys medikamentai

3.1.5 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 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 (100 mg 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 intrakraniiniai kraujavimai. Negalima sekti ir laukti kitų simptomų atsiradimo ar laboratorinių/radiologinių tyrimų rezultatų. Nedelsiant pakelti iki reikiamo krešėjimo faktoriaus lygį paciento kraujo plazmoje. Palaikyti tokį faktoriaus lygį kol bus nustatyta simptomų priežastis. Jei pasitvirtina CNS kraujavimas, palaikyti reikiamą faktoriaus lygį 2-3 savaites.
- Būtinas kuo skubesnis stacionarizavimas ir pilnas paciento būklės įvertinimas bei ištyrimas. Priva-

loma 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. Gydytas turi būti pradėtas kuo skubiau, nelaukiant pilno ištyrimo. Nedelsiant pakelti iki reikiamo faktoriaus kiekį 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 išvengtų 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 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 reikiamais 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 makrohaturija.
- Urologo konsultacija ir ištyrimas jeigu haturija (mikro ar makro) tęsiasi arba kartojasi jos epizodai.

• **Burna**

- Vengti sisteminio antifibrinolitikų skyrimo pacientams su FIX deficitu, kurie gydomi protrombini-

nio komplekso koncentrato didelėm dozėm.

- Kraujavimą galima kontroliuoti skiriant antifibrinolitikus ar jų derinį su krešėjimo faktoriumi. 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 vietiškai, kaip burnos skalavimo priemonę (VI priedas).
- Jei reikia šalinti kelis dantis pacientas turi būti gydomas ir stebimas stacionare.

• Vakcinacija

- Vaikai, sergantys hemofilija, gali būti vakcinuojami kaip ir sveiki vaikai
- Vakcinas turi būti leidžiamos po oda, vengti intraraumeninio vakcinų leidimo
- Labai svarbu sergančiuosius hemofilija paskiepyti nuo hepatito B ir A, jei planuojama skirti iš plazmos pagamintus krešėjimo faktorių koncentratų

3.2 PROFILAKTINIS GYDYMAS

Profilaktinis hemofilijos gydymas - tai reguliarus (tęstinis) trūkstamo krešėjimo faktoriaus suleidimas, siekiant palaikyti aukštesnį faktoriaus aktyvumo lygį paciento kraujyje ir paversti sunkią hemofilijos formą vidutinio sunkumo forma taip sumažinant kraujavimų dažnį ir intensyvumą. Profilaktinio gydymo tikslas - apsaugoti sergančius sunkia hemofilijos forma nuo dažnų kraujavimų ir jų sukeltų komplikacijų bei pagerinti jų gyvenimo kokybę ir išvengti invalidumo.

3.2.1 Pirminis profilaktinis gydymas

Tai pastovus trūkstamo krešėjimo faktoriaus leidimas pacientui reguliariais intervalais, **pradedant nuo 1 - 2 metų amžiaus. Jis pradedamas taikyti dar neįvykus kraujavimui į jokią sąnarį ar po pirmojo kraujavimo į sąnarius epizodo.**

3.2.2 Antrinis profilaktinis gydymas

Tai trūkstamo krešėjimo faktoriaus leidimas pacientui, **pradedant nuo 2 metų amžiaus po 3 savaiminio kraujavimo epizodų į skirtingus sąnarius ar po 2 savaiminio kraujavimo epizodų į tą patį sąnarį (sąnarį - taikinį).**

Antrinis profilaktinis gydymas turi būti skiriamas visiems sunkia hemofilijos A ar B forma sergantiems vaikams.

Saugumo sumetimais, visi ligoniai, kurie gaus antrinę profilaktiką, turi būti gydomi rekombinantiniu krešėjimo faktoriumi (III priedas).

Antrinio profilaktinio gydymo indikacijos, pradžia, faktoriaus dozavimas ir trukmė tvirtinama 3 hematologų konsiliume.

Metodika:

- Krešėjimo faktorių koncentratai vaikams su gerai išsivysčiusiom periferinėm venom leidžiami į periferinę veną, o vaikams su neišsivysčiusiom periferinėm venom į implantuojamą centrinės venos kateterį Porth-A-Cath.
- Gydymas pradedamas stacionare: jeigu reikia implantuojamas centrinės venos kateteris, pacientų tėvai išmokomi suleisti krešėjimo faktorių bei prižiūrėti centrinės venos kateterį.
- Naudojami didelio švarumo rekombinantiniai krešėjimo faktorių koncentratai (III priedas).

Krešėjimo faktorių dozavimas:

- Sergantiems hemofilija A, FVIII koncentratas leidžiamas 3 kartus per savaitę po 20–40VV/kg vienkartinai (tikslią dozę patvirtina konsiliumas).
- Sergantiems hemofilija B, FIX koncentratas leidžiamas 2 kartus per savaitę po 20–40VV/kg vienkartinai (tikslią dozę nustato konsiliumas).
- Profilaktinio gydymo fone įvykus kraujavimui, faktoriaus dozė didinama priklausomai nuo kraujavimo pobūdžio.

Antrinės profilaktikos trukmė:

Nuo 2 iki 18 metų amžiaus arba kita, patvirtinta hematologų konsiliumo.

Gydymo nutraukimo priežastys:

- Nustatyti inhibitoriai prieš krešėjimo faktorių, jeigu neskiriama/negalima imunotolerancija (ITI)
- Paciento tėvų atsisakymas tęsti profilaktinį gydymą

3.2.3 Trumpalaikis profilaktinis gydymas

Tai reguliarius trūkstamo krešėjimo faktoriaus leidimas pacientui ribotą laiko tarpą, esant specialioms indikacijoms, pvz.: tam tikrą laiko tarpą prieš chirurginę intervenciją ir po jos.

Trumpalaikė profilaktika turi būti skiriama visiems pacientams (vaikams ir suaugusiems), sergantiems sunkia hemofilijos A ar hemofilijos B forma.

Indikacijos:

- Esant kraujavimui į sąnarį „taikinį“ - 3 ir daugiau spontaninių kraujavimų į tą patį sąnarį per vieną mėnesį
- Prieš chirurgines intervencijas ir kurį laiką po jų
- Reabilitacijos, fizioterapijos ar kineziterapijos periodo metu
- Intraraumeninių skiepų periodu

Trumpalaikio profilaktinio gydymo indikacijos, pradžia, krešėjimo faktoriaus dozė ir trukmė nustatomos hematologų konsiliume.

Trumpalaikio profilaktinio gydymo metodika ir faktorių dozavimas nesiskiria nuo antrinio pastovaus profilaktinio gydymo (žr. antrinis profilaktinis gydymas), išskyrus tai, kad nereikia implantuoti centrinės venos kateterio.

4. CIRURGINĖS INTERVENCIJOS

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

4.1 BENDRIEJI REIKALAVIMAI, SIEKIANČI UŽTIKRINTI SAUGIAS CHIRURGINES INTERVENCIJAS HEMOFILIJAI SERGANTIEMS PACIENTAMS:

- 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

4.2 PRIEŠOPERACINIS PERIODAS

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

4.3 KREŠĖJIMO KONCENTRATŲ SKYRIMAS

Pakaitinė krešėjimo faktorių koncentratų terapija skiriama atsižvelgiant į hemofilijos sunkumo formą, inhibitorių buvimą (žr. 4 metodikos dalį **Inhibitorinės hemofilijos gydymas**), planuojamos chirurginės intervencijos apimtį (VII priedas).

Rekomenduojamos VIII ir IX krešėjimo faktorių lygiai ir koncentratų dozės chirurginių intervencijų metu

Chirurgija	HEMOFILIJA A		HEMOFILIJA B	
	Didžioji	Mažoji	Didžioji	Mažoji
Operacijos diena 1				
Lygis (% VIII/IX)	50–150	40–50	50–150	40–50
Pradinė dozė (F VIII/IX vv/kg)	50–60	25–40	60–70	30–40
Palaikomoji dozė (F VIII/IX vv/kg)	25–30	20–30	30–40	20–30
Intervalai (val.)	4–6	4–8	8–12	8–12
Diena 2–7				
Lygis (% VIII/IX)	40–60	30–50	40–60	30–50
Palaikomoji dozė (F VIII/IX vv/kg)	20–40	15–20	30–40	15–20
Intervalai (val.)	4–8	6–12	12–24	24
Diena 8 +				
Lygis (% VIII/IXF)	15–25		15–25	
Palaikomoji dozė (F VIII/IX vv/kg)	10–15		10–20	
Intervalai (val.)	12–24		24–48	

4.4 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 1vv/kg pakelia FVIII:C 2% (2vv/dl)
Hemofilija B 1vv/kg pakelia FIX:C 1% (1vv/dl)

- Rekomenduojamas faktorių lygis esant didelės apimties chirurginėms intervencijoms 80–100%, esant mažoms chirurginėms intervencijoms apie 50%
- Todėl pradinė įsotinamoji dozė sunkios hemofilijos A pacientui būtų 50 vv/kg didelės apimties operacijai ir 25 vv/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 3.2 punkte arba gali būti apskaičiuoti individualiai pagal paros dozę:

Paros VIII F/IX F dozė (vv) = KL x kūno svoris (kg) x 24
KL- klirensas VIII F (3ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)
IX F (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.

4.5 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 *in vitro* infuzijos metu
- Numatoma nekintanti krešėjimo faktoriaus farmakokinetika *in vivo* (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:

$$\text{Dozė (vv/kgval)} = \text{KL (ml/kgval)} \times \text{norimas F VIII/IX:C (\%)} \times 0,01$$

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

IX F (4ml/kg/val, jei reikšmė nežinoma)

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

4.6 POOPERACINIS PERIODAS

- Pakaitinė terapija mažinant dozes tęsiama iki pilno pooperacinių žaizdų sugijimo, pagal aukščiau nurodytas rekomendacijas (3.2 punktas), vidutiniškai mažajai chirurgijai iki 5–7 dienų, didžiajai chirurgijai iki 10–14 dienų
- Rekomenduojama kasdien atlikti FVIII/IX:C
- Antitrombotikų profilaktika (nefrakcionuotas heparinas ar mažos molekulinės masės heparinai) nerekomenduojama esant sunkiai hemofilijos formai. Galima skirti antifibrinolitikus (VI priedas), jei kartu neskiriamas APKK

5. ĮGIMTOS INHIBITORINĖS HEMOFILIJOS GYDYMAS

Įgimtos inhibitorinės hemofilijos gydymas skiriasi nuo įprastos hemofilijos gydymo. Pagrindiniai ūmaus kraujavimo ir chirurginių intervencijų gydymo principai išlieka tie patys kaip paminėti 3 metodikos dalyje, tačiau gydymui skiriami krešėjimo faktorių koncentratai bei jų dozės skiriasi priklausomai nuo esamo ir anamnestinio antikūnų kiekio (žr.1.2 Klasifikacija)

Pagrindiniai hemostazę užtikrinantys preparatai įgimtos inhibitorinės hemofilijos atveju yra apeinantį veikimą turintys faktorių koncentratai – aktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (APKK) ir rekombinantinis aktyvuotas VII krešėjimo faktoriaus koncentratas (rVIIa) (I rekomendacijų klasė). Didelės FVIII koncentratų dozės skiriamos tik esant mažam antikūnų kiekiui (IIa rekomendacijų klasė). Pastarasis principas netaikomas inhibitorinės hemofilijos B gydymui dėl anafilaksijos pavojaus skiriant dideles FIX koncentrato dozes.

Įgimtos inhibitorinės hemofilijos gydymas išdėstytas keliuose dalyse:

5.1 ŪMAUS KRAUJAVIMO GYDYMAS IR PAKAITINĖ KREŠĖJIMO FAKTORIŲ TERAPIJA CHIRURGINIŲ INTERVENCIJŲ METU:

5.1.1 Gydymas, kai antikūnų kiekis nežinomas arba didelis (≥ 5 BV)

5.1.2 Gydymas, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV):

5.1.2.1 Gydymas, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV) ir anamnestinis antikūnų kiekis nežinomas ar didelis ≥ 5 BV (*high responders*)

5.1.2.2 Gydymas, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV) ir anamnestinis antikūnų kiekis mažas < 5 BV (*low responders*)

5.2 NUOSEKLUS KOMBINUOTAS ĮGIMTOS HEMOFILIJOS, KAI NUSTATYTI INHIBITORIAI, GYDYMAS

5.3 ANTRINĖ PROFILAKTIKA SERGANT ĮGIMTA HEMOFILIJA A, KAI NUSTATYTI INHIBITORIAI

5.4 IMUNOTOLERANCIJOS INDUKCIJA

5.1 ŪMAUS KRAUJAVIMO GYDYMAS IR PAKAITINĖ KREŠĖJIMO FAKTORIŲ TERAPIJA CHIRURGINIŲ INTERVENCIJŲ METU (BENDRA SCHEMA)

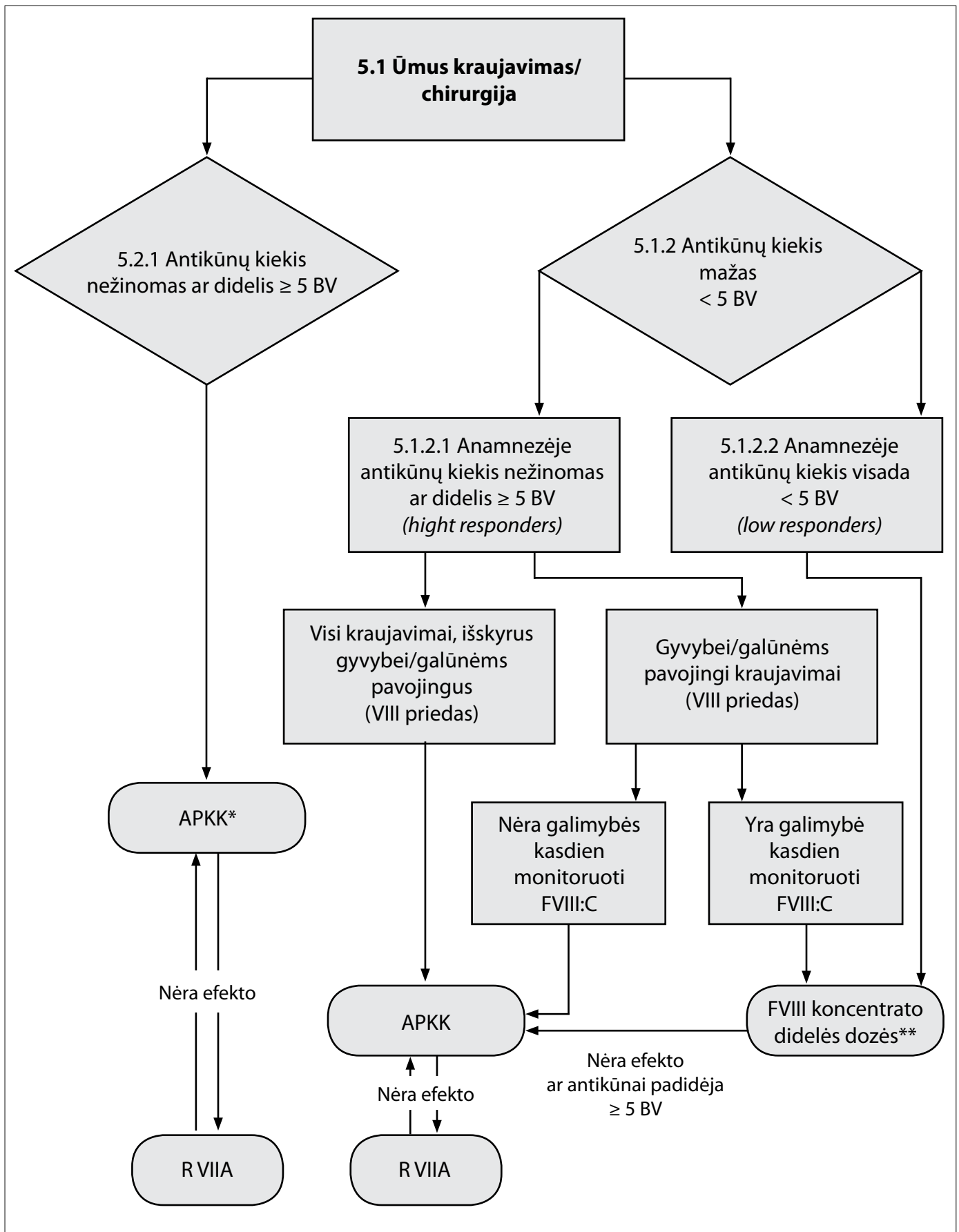
5.1.1 Ūmaus kraujavimo gydymas ir pakaitinė krešėjimo faktorių terapija chirurginių intervencijų metu, kai antikūnų kiekis nežinomas arba didelis (≥ 5 BV)

Iš karto skiriami apeinančio veikimo faktorių koncentratai - APKK arba rVIIa (I rekomendacijų klasė).

Aktyvuotas protrombino komplekso preparatas (APKK)

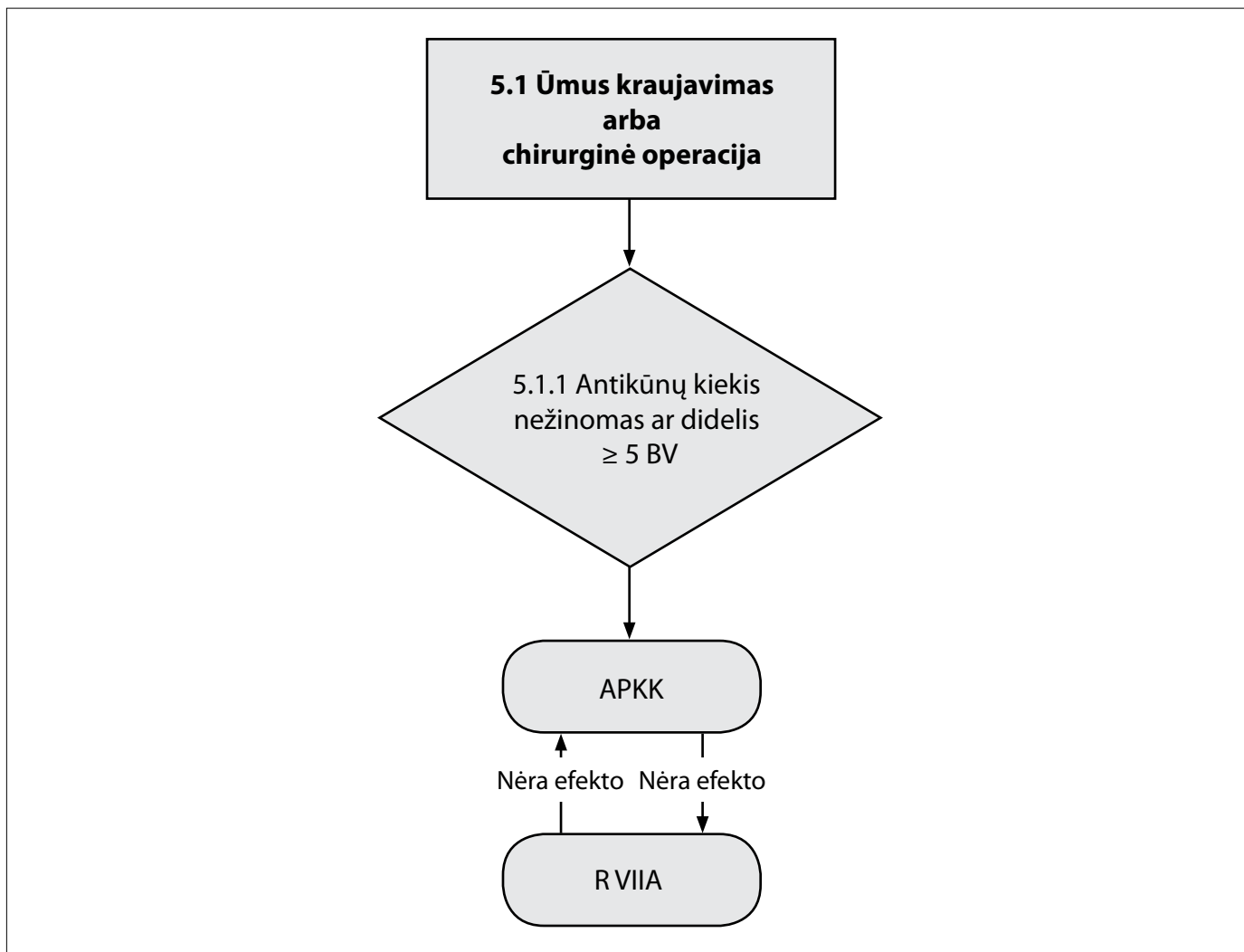
- APKK dozavimas priklauso nuo įvykusio kraujavimo pobūdžio ir nurodytas IV priede 1 lentelėje
- Operacijų metu APKK dozavimas priklauso nuo operacijos apimties. Kuo didesnė operacijos apimtis, tuo didesnė preparato dozė. Priklausomai nuo operacijos apimties išskiriamos 2 chirurginių intervencijų grupės (VII priedas). Didelės apimties operacijų metu APKK dozavimas nurodytas IV priede 5 lentelėje, mažos apimties operacijų/intervencijų metu APKK dozavimas nurodytas IV priede 6 lentelėje
- Vienkartinė dozė skiriama 2 vv/kg/min greičiu (15–20 minučių) lėta injekcija ar trumpalaikė infuzija į veną kas 8–12 valandų

- Vienkartinė dozė neturi viršyti 100 vv/kg
- Paros dozė neturi viršyti 200 vv/kg



APKK* - neturėtų būti skiriamas hemofilija B sergantiems ligoniams, kuriems yra nustatyti inhibitoriai ir buvusi alergija IX krešėjimo faktoriaus koncentratams

** tik hemofilijai A



Kartu su APKK negalima skirti antifibrinolitikų p/o ar i/v (traneksaminės ar aminokaproninės rūgšties), nes didėja trombozių rizika (III rekomendacijų klasė, C įrodymų lygis). Jeigu antifibrinolitikus būtina skirti, tai tarpas tarp APKK ir antifibrinolitiko turi būti ne mažesnis kaip 6 valandos

Antifibrinolitikus galima skirti tik vietiškai (burnos skalavimui, pavilgams po cirkumcizijos)

- Jeigu gydymo efekto nėra po 2–3 parų, pereinama prie rVIIa
- Tarp APKK ir rVIIa preparato skyrimo turi būti praėję ne mažiau kaip 6 valandos. Paskyrus rVIIa anksčiau didėja trombozių rizika (III rekomendacijų klasė, C įrodymų lygis)

Rekombinantinis aktyvuotas VII krešėjimo faktoriaus koncentratas (rFVIIa)

- rVIIa dozavimas priklauso nuo įvykusio kraujavimo pobūdžio ir nurodytas IV priede 2 lentelėje
- Operacijų metu rFVIIa preparato dozavimas nurodytas IV priede 7 lentelėje
- Vienkartinė dozė skiriama 10–15 minučių trukmės injekcija į veną kas 2–3 valandas, kol sustoja kraujavimas
- Gydymo poveikiui sustiprinti kartu su rVIIa galima skirti antifibrinolitikus (VI priedas)

- Jeigu gydymo efekto nėra po 1 paros, pereinama prie APKK
- Tarp rVIIa ir APKK preparato skyrimo turi būti praėję ne mažiau kaip 3 valandos. Paskyrus APKK anksčiau didėja trombozių rizika (III rekomendacijų klasė, C įrodymų lygis)

APKK ir rVIIa gydymo efekto vertinimas

Gydymo efektas vertinamas tik pagal klinikinius kraujavimo požymius ir Hb (Ht) kiekį. Kitų laboratorinių tyrimų gydymo efekto įvertinimui nėra.

- Hb (Ht) tiriamas kasdien gyvybei/galūnėms pavojingų kraujavimų (VIII priedas) gydymo efektui įvertinti

5.1.2 Ūmaus kraujavimo gydymas ir pakaitinė krešėjimo faktorių terapija chirurginių intervencijų metu, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV)

Kai antikūnų kiekis įvykus kraujavimui yra mažas, gydymas priklauso nuo anamnezėje buvusio antikūnų kiekio.

5.1.2.1 Ūmaus kraujavimo gydymas ir pakaitinė krešėjimo faktorių terapija chirurginių intervencijų metu, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV) ir anamnestinis antikūnų kiekis nežinomas ar didelis ≥ 5 BV (*high responders*)

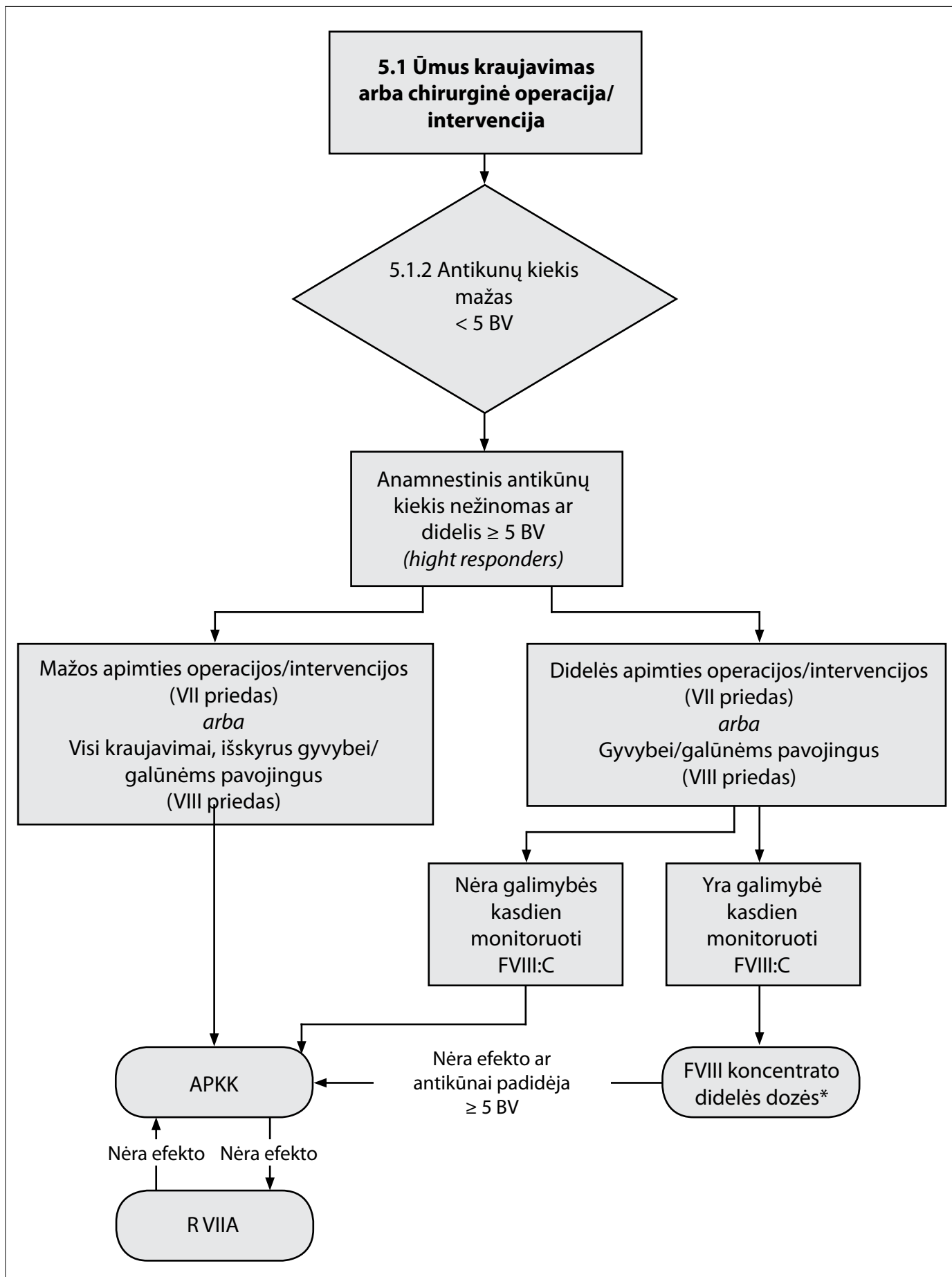
Pirmas pasirinkimas - didelės FVIII koncentrato dozės

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimui turi būti šios sąlygos:

- **didelės apimties operacijos (VII priedas)**
- **gyvybei/galūnėms grėsmingi kraujavimai (VIII priedas)**
- **kasdieninė FVIII:C kontrolė**
- **kasdieninė hematologo kontrolė**

Jeigu nėra bent vienos aukščiau paminėtos sąlygos, pereiti prie apeinančio veikimo faktorių koncentratų skyrimo

- Didelė FVIII koncentrato dozė pirmomis dienomis (kol antikūnų kiekis mažas) užtikrina patikimą hemostazę, kurios efektyvumą galima monitoruoti pagal FVIII:C. Po 3-7 dienų antikūnų titras neišvengiamai didėja ir inaktyvuoja FVIII koncentratą



* tik hemofilijai A

- Didelės FVIII koncentrato dozės apskaičiuojamos pagal formules (IV priedas „Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas“ arba skiriamos pagal IV priedo 3 lentelę)

- Prie antro pasirinkimo (APKK ar rFVIIa) pereinama:
 - po 3-7 gydymo FVIII koncentratu parų, kai leidžiant FVIII koncentratą nebepasiekiamas IV priede 3 lentelėje nurodytas FVIII:C
 - ir/ar antikūnų kiekiui padidėjus ≥ 5 BV

Didelių FVIII koncentrato dozių gydymo efekto vertinimas

Kasdien vertinamas:

- Klinikinis efektas
- Hb (Ht)
- FVIII:C

Nepasiekiant priede nurodyto FVIII:C, gali būti pakartotinai nustatomas antikūnų kiekis pagal Bethesda metodiką.

Antras pasirinkimas - apeinančio veikimo faktorių koncentratai

Apeinančio veikimo faktorių koncentratai – APKK arba rVIIa. Šių preparatų skyrimą žr. 5.1.1 dalyje.

5.1.2.2 Ūmaus kraujavimo gydymas ir pakaitinė krešėjimo faktorių terapija chirurginių intervencijų metu, kai antikūnų kiekis mažas (< 5 BV) ir anamnestinis antikūnų kiekis mažas < 5 BV (*low responders*)

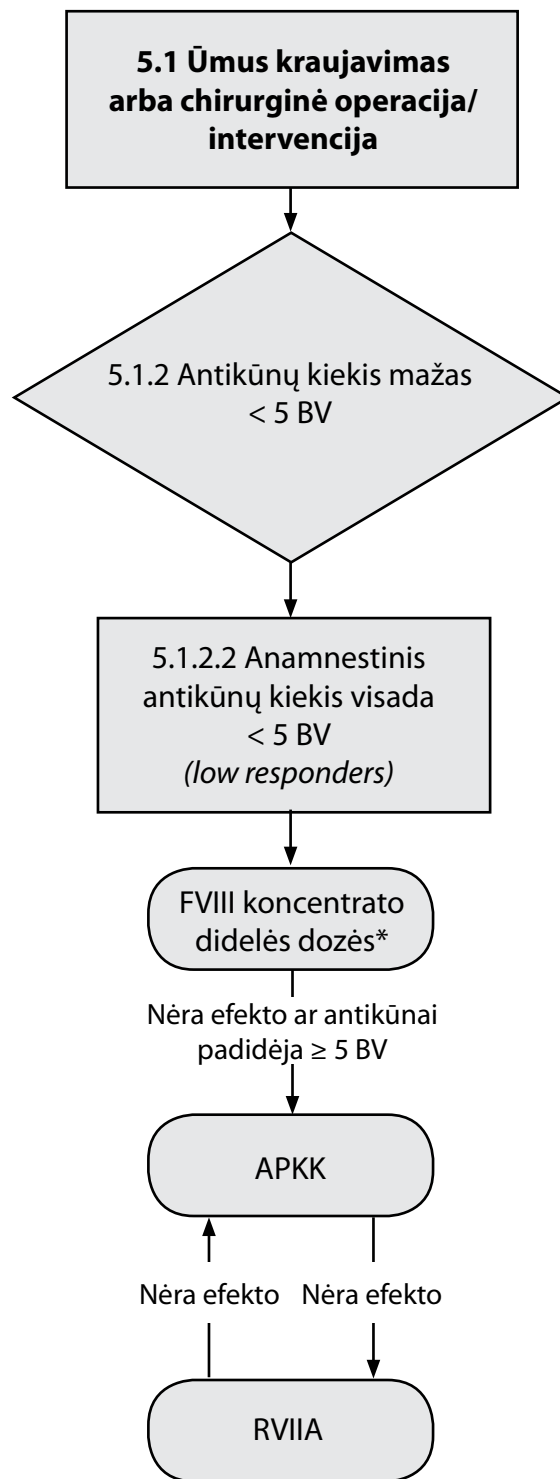
Pirmas pasirinkimas - didelės FVIII koncentrato dozės

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimui turi būti šios sąlygos
(TIK OPERACIJOMS):

- **kasdieninė FVIII:C kontrolė**
- **kasdieninė hematologo kontrolė**

Jeigu nėra bent vienos aukščiau paminėtos sąlygos, pereiti prie apeinančio veikimo faktorių koncentratų skyrimo

- Didelės FVIII koncentrato dozės skiriamos pagal IV priedo 4 lentelę
- Prie antro pasirinkimo (APKK ar rFVIIa) pereinama
 - leidžiant FVIII koncentratą nebepasiekiamas IV priede 4 lentelėje nurodytas FVIII:C
 - ir/ar antikūnų kiekiui padidėjus ≥ 5 BV



* tik hemofilijai A

Gydymo efekto vertinimas:

Kasdien vertinamas:

- klinikinis efektas

- nesant klinikinio efekto – FVIII:C

Nepasiekiant priede nurodyto FVIII:C, tiriamas antikūnų kiekis pagal Bethesda metodiką.

Antras pasirinkimas - apeinančio veikimo faktorių koncentratai

Apeinančio veikimo faktorių koncentratai – APKK arba rVIIa. Šių preparatų skyrimą žr. 5.1.1 dalyje.

5.2 NUOSEKLUS KOMBINUOTAS ĮGIMTOS HEMOFILIJOS, KAI NUSTATYTI INHIBITORIAI, GYDYMAS

- Tai gydymas, kai intervalas tarp APKK ir rVIIa skyrimo yra trumpesnis arba lygus 6 valandoms
- Šis dviejų vaistų derinys yra pavojingas dėl didesnės trombozių rizikos, todėl gali būti skiriamas tik atspariems gydymui gyvybei ar galūnėms pavojingiems kraujavimams, gydyti, kai maksimalios APKK ar rVIIa dozės kraujavimo nesustabdo.
- Reikalavimai skiriant nuoseklų kombinuotą gydymą:
 - Gydymas skiriamas tik stacionare
 - Kasdien monitoruoti dėl trombozės ir DIK
 - Neskirti antifibrinolitikų
 - Vaistų skyrimo schema:
 - APKK dozė 35-80 TV vienam kilogramui kūno svorio, leidžiama į veną 0 ir 12 valandą
 - rVIIa dozė 90-270 μg vienam kilogramui kūno svorio, leidžiama į veną 6, 8, 18 ir 20 valandą

5.3 ANTRINĖ PROFILAKTIKA SERGANT ĮGIMTA HEMOFILIJA A, KAI NUSTATYTI INHIBITORIAI

- Nustaćius inhibitorius sergant įgimta hemofilija A turi būti šios profilaktinio gydymo indikacijos (turi būti visi 1-3 rodikliai arba 4 rodiklis):
 1. Didelio titro inhibitoriai, stipriai reaguojantys pacientai (inhibitorių titras > 5 BV)
 2. Nesėkminga imunotolerancija (ITI) ar ji negalima
 3. Dažni kraujavimai (≥ 4 per vieną mėnesį)
 4. Po kraujavimo į galvos smegenis
- Profilaktinio gydymo trukmė yra mažiausiai nuo 1 iki 6 mėnesių.
- Profilaktiniam gydymui gali būti skiriami vienas iš šių preparatų:
 5. APKK. Dozė 50–100 TV vienam kilogramui kūno svorio, leidžiama į veną 3 kartus per savaitę (kiekvienam ligoniui skiriama tokia vienkartinė profilaktinė APKK dozė, kuri buvo efektyvi stabdant ūmų kraujavimą anamnezėje)
 6. rVIIa. Dozė 90 μg vienam kilogramui kūno svorio, leidžiama į veną kasdien
- Renkantis vaistą pirmenybė teikiama APKK dėl ilgesnio gyvavimo pusperiodžio (mažiau injekcijų) ir mažesnės kainos. Vienintelė pirmenybė skirti rVIIa - laikotarpis iki planuojamos ITI, kol inhibitorių titras sumažės < 10 BV.

5.4 IMUNOTOLERANCIJOS INDUKCIJA (ITI)

Imunotolerancijos indukcija yra antikūnų išnaikinimas ilgą laiką skiriant dideles FVIII koncentrato dozes. ITI sėkminga maždaug ¾ inhibitorine hemofilija sergančių ligonių. Išnaikinus inhibitorius kraujavimų gydymui galima skirti įprastas FVIII koncentrato dozes ir užtikrinti gerą, kontroliuojamą hemostazę. Pažy-

mėtina, kad po sėkmingos ITI reikia skirti profilaktines FVIII dozes visą gyvenimą. Esant dideliame antikūnų kiekiui ITI rekomenduojama kiekvienam pacientui (IIa rekomendacijų klasė, B įrodymų lygis). Esant mažam inhibitorių kiekiui ITI rekomenduojama tada, kai skiriamas gydymas neduoda pageidaujamo efekto ir pradedamas tada, kai galima atmesti praeinančią inhibitorinę hemofiliją (Bendroji dalis 1.2 Klasifikacija) (IIa rekomendacijų klasė).

ITI nerekomenduotina inhibitorinei hemofilijai B, jeigu yra buvusios alerginės reakcijos į IX faktoriaus koncentratą dėl galimo negrįžtamo nefrozinio sindromo (III įrodymų klasė).

Tik imunosupresija, neskiriant ITI, nėra indikuotina įgimtai hemofilijai su inhibitoriais, nes pilnai inhibitorių neišnaikina. Duomenų, kad imunosupresija be imunitoleranciją sukeliančio kasdieninio krešėjimo faktoriaus koncentrato leidimo būtų sėkminga įgimtai hemofilijai su inhibitoriais gydyti, nėra.

Kadangi ITI labai brangus gydymo metodas, jis skiriamas individualiai, prieš tai informavus pacientą (paciento tėvus), ligonių kasą ir ligonių kasai pateikus planuojamo sunaudoti FVIII kiekius.

ITI bendros rekomendacijos (esant išvardintoms sąlygoms, tikėtina didesnė inhibitorių išnaikinimo sėkmė):

- ITI pradėti, kai inhibitorių titras < 10 BV
- ITI skirti tiems pacientams, kurių inhibitorių titras anamnezėje < 200–500 BV
- Inhibitorinė hemofilija diagnozuota ne seniau kaip prieš 2 metus ir/ar vaikas jaunesnis negu 6 metų 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 Vilebrando faktorių

ITI pradedama:

- Gavus paciento, paciento tėvų (vaikams) ir ligonių kasų sutikimą ir 3 hematologų konsiliumo nutarimą
- Esant geroms periferinėms venoms ar implantavus centrinės venos kateterį

ITI trukmė:

- Nuo kelių mėnesių iki 1–2 metų

ITI baigiama:

- Inhibitoriai nebenustatomi pagal Bethesda metodiką
- Nėra bent dalinio atsako (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 V priede.

Įvykus kraujavimui ITI metu, kraujavimų gydymas skiriamas pagal bendras rekomendacijas apeinančio poveikio krešėjimo faktorių koncentratais, išvardintais 5.1.1 skyriuje.

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.

6. PRIEDAI

I PRIEDAS. KRAUJO MĖGINIŲ PAĖMIMAS IR TRANSPORTAVIMAS

Kraujo mėginių paėmimas

Kraujas imamas į 5ml vakutainerius su 0,5ml 3.2–3.8% trinatrio citrato.

Vakutaineriai apverčiami 5–10 kartų tuoj pat po kraujo paėmimo, kad kraujas ir citratas tolygiai susimaišytų. Per 30 minučių po kraujo paėmimo vakutaineriai centrifuguojami 20 minučių 2000 g. Jeigu tyrimas neatliekamas tuoj pat, plazma atskiriama ir užšaldoma -70° temperatūroje.

Užšaldytos plazmos transportavimas antikūnų kiekiui nustatyti

Plazma transportuojama įpakuota su sausu ledu. Prieš transportuojant užšaldytos plazmos mėginius, tiriančiąją laboratoriją apie siuntą būtina perspėti bent prieš 2 dienas. Plazmos mėginiai priimami pirmadieniais-ketvirtadieniais.

Specializuotų laboratorijų, tiriančios antikūnų kiekį Bethesda metodika adresai:

Vaikų Hemofilijos centras

Vaikų ligoninė, VU ligoninės Santariškių klinikų filialas

Santariškių g. 7

Vilnius LT-08406

Tel.: 8 5 2492400

Hemofilijos centras

Klaipėdos jūrininkų ligoninė

Liepojos 45

Klaipėda, LT-92288

Tel.: 8 46 385381

8 46 491102

II PRIEDAS. TYRIMŲ METODIKA

„Maišymo“ mėginys

Gali būti atliekamas visose laboratorijose, kuriose galima nustatyti ADTL.

Tyrimo principai:

- Tiriamoji plazma - paciento plazma lygiomis dalimis (1:1) sumaišyta su normalia plazma
- Kontrolė – normali plazma
- Kontrolinės ir tiriamosios plazmos ADTL nustatomas tuoj po sumaišymo (0 valanda)
- Tiriamoji ir kontrolinė plazmos inkubuojamos 2 valandos 37°C temperatūroje
- Kontrolinės ir tiriamosios plazmos ADTL nustatomas po 2 valandų inkubacijos (2 valanda). Net ir normoje ADTL gali prailgėti po 2 valandų inkubacijos dėl spontaninės FVIII degradacijos
- Tiriamosios plazmos ADTL prailgėjimas 10–15 sekundžių po 2 valandų inkubacijos rodo, kad gali būti inhibitoriai prieš krešėjimo faktorius

ADTL prailgėjimas gali būti ir dėl kitų antikūnų, tame tarpe ir dėl *lupus antikoagulianto*. Tačiau lupus antikoagulianto metu antikūnai dažniausiai yra nuo laiko nepriklausantys ir prailgina tiek 0, tiek 2 valandų ADTL laikus.

Jei „maišymo“ mėginys teigiamas, atliekamas Bethesda tyrimas antikūnų kiekio nustatymui

Bethesda metodika

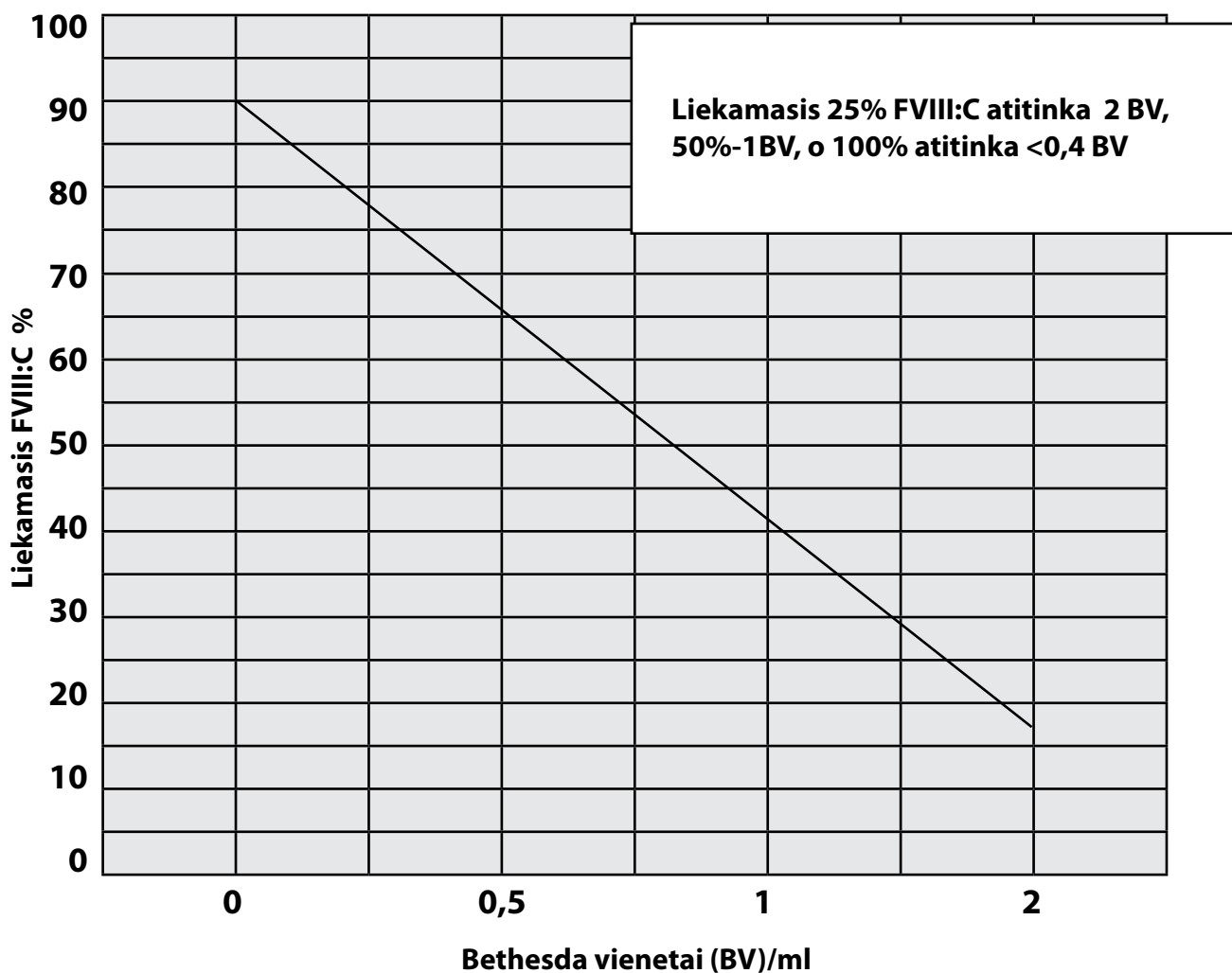
Antikūnų prieš krešėjimo faktorių kiekis (titras) išreiškiamas Bethesda vienetais (BV). Vienas BV yra antikūnų kiekis, inaktyvuojantis 50% FVIII, esančio paciento ir normalios plazmos mišinio po 2 valandų inkubacijos 37°C temperatūroje.

Tyrimo principai:

- Normali plazma lygiomis dalimis sumaišoma su paciento plazma.
- Kontrolė - FVIII deficitinė plazma sumaišoma su normalia plazma
- Tiriamoji plazma ir kontrolinė plazma inkubuojamos 2h 37°C temperatūroje
- Nustatomas FVIII aktyvumas tiriamojoje ir kontrolinėje plazmose
- Apskaičiuojamas liekamasis FVIII aktyvumas %:

$$\frac{\text{tiriamosios plazmos FVIII:C} \times 100}{\text{kontrolinės plazmos FVIII:C}}$$

- Jei liekamasis FVIII:C aktyvumas >75%, inhibitoriaus nėra
- Jei liekamasis FVIII:C aktyvumas < 75%, atliekami tiriamosios plazmos skiedimai nuo 1:1 iki 1:1000 ir vėl nustatomas liekamasis FVIII aktyvumas įvairiuose skiedimuose. Pagal liekamąjį FVIII:C grafike nustatomas inhibitorių kiekis, kuris dauginamas iš praskiedimo ir taip gaunamas galutinis antikūnų titras. Kuo didesnis tiriamosios plazmos skiedimas reikalingas, kad nustatytume liekamąjį FVIII aktyvumą, tuo didesnis inhibitoriaus titras.



Normali plazma gali būti stabilizuojama imidazolo buferiu, kad apsaugotų FVIII nuo pH priklausančios inaktyvacijos (Bethesda tyrimo Nijmegeno modifikacija).

III PRIEDAS: LIETUVOJE REGISTRUOTI IR TIEKIAMI VIII IR IX KREŠĖJIMO FAKTORIŲ KONCENTRATAI

1. FVIII koncentratai

Iš plazmos gaminami:

- Immunate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Octanate 250, 500 ir 1000 vv ampulės

Rekombinantiniai:

- Recombinate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Kogenate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Advate 250, 500 ir 1000 vv ampulės

2. FIX koncentratai:

Iš plazmos gaminami:

- Immunine 600, 1200 vv ampulės
- Octanine 500, 1000 vv ampulės

3. Apeinančio poveikio krešėjimo faktorių koncentratai:

Iš plazmos gaminami:

- Aktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (APKK) - FEIBA® 500 ir 1000 vv ampulės

Rekombinantiniai:

- Rekombinantinis aktyvuotas FVII preparatas (rFVIIa) - NovoSeven® 60 µg ampulės

IV PRIEDAS: KREŠĖJIMO FAKTORIŲ KONCENTRATŲ DOZAVIMAS INHIBITORINĖS HEMOFILIJOS METU

1 lentelė

APKK dozavimas ūmaus kraujavimo metu

Kraujavimo pobūdis	APKK vienkartinė dozė	Dozavimo intervalas	Gydymo trukmė
Sąnarių, raumenų ir minkštųjų audinių hemoragija	50–75 v/kg	kas 12 val.	1–3 dienos, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas (sumažės skausmas, tinimas, sunormalės sąnario judrumas)
Gleivinių hemoragija	50–100 v/kg (neviršyti 200 v/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 v/kg (neviršyti 200 v/kg paros dozės!)	kas 8–12 val.	3-5 dienos ir ilgiau, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas

2 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

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 60-80%. 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 3–4 lentelėse nurodytą dozavimą.

Pradinės ir palaikomosios FVIII koncentratų apskaičiavimo formulės:

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

2) Įsotinosios dozės apskaičiavimas:

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

Ht – hematokritas %

BV – inhibitorių titras Bethesda vienetais

3) Palaikomosios dozės apskaičiavimas:

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

3 lentelė

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnestinis inhibitorių titras didelis (≥ 5 BV)

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

4 lentelė

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnestinis inhibitorių titras mažas (<5 BV)

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

5 lentelė

APKK dozavimas didelės apimties operacijų metu

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

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

6 lentelė

APKK dozavimas mažos apimties operacijų/intervencijų metu

Skyrimo dienos	Skyrimo intervalas	APKK paros dozė
Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	- 50–75 vv/kg 1 val. (max 2) prieš operaciją - pirma pooperacinė dozė 50–75 vv/kg leidžiama po priešoperacinės dozės praėjus 8 val., vėliau kas 8 val.	150–200 vv/kg parai
1-3 pooperacinės dienos	kas 12-24 valandas	100–150 vv/kg parai

7 lentelė

rFVIIa 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.

V PRIEDAS: ITI PROTOKOLAI

1. „Mažų“ dozių protokolas – esant mažam antikūnų kiekiui

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

2. „Didelių“ dozių protokolas – esant dideliame antikūnų kiekiui

- FVIII 100 vv/kg 1–2 kartus per dieną

3. Hematologų sprendimu suaugusiems kartu su FVIII galima skirti citostatikus, monokloninius antikūnus ir/ar intraveninį imunoglobuliną ar šių vaistų derinius:

- Ciklofosfamidą 15mg/kg infuzija į veną 2 dienas, vėliau 2mg/kg p/o dar 8 dienas
- IVlg 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 palaikomojo dozes vieną kartą per mėnesį.

VI PRIEDAS: PAPILDOMOS IR PAGALBINĖS 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 vietiskai – pvz. burnai skalauti po danties pašalinimo.
- Traneksaminė rūgštis kontraindikuotina, 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 (Octostm®) yra antidiuretino 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 aplikacijas rekomenduojama laikyti po 20 min. kas 4–6 valandos, viso 2–3 paras, kol sumažės patinimas ir skausmas

Analgetikai

- Paracetamolis, opiatai.
- Neskirti aspirino ar nesteroidinių priešuždegiminių vaistų (NPV).
- Jei NPV būtini, rinktis Ibuprofeną 800mg x3 p/o arba selektyvius COX-2 inhibitorius.

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 30–50% 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

VII 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

VIII PRIEDAS: GYVYBEI/GALŪNĖMS PAVOJINGI KRAUJAVIMAI

- Centrinė nervų sistema (CNS)
- Virškinamasis traktas
- Kaklas/gerklė/ryklė
- Potrauminiai (po sunkių traumų)
- M.iliopsoas kraujavimas
- Intraraumeniniai kraujavimai į galūnes su nervų ar arterijų spaudimo reiškiniais

IX PRIEDAS ORTOPEDINIS SĄNARIŲ VERTINIMAS

1. Klinikinis sąnarių vertinimas

Vertinami sąnariai	Kairioji čiurna (KČ)	Dešinioji čiurna (DČ)	Kairioji alkūnė (KA)	Dešinioji alkūnė (DA)	Kairysis kelio sąnarys (KK)	Dešinysis kelio sąnarys (DK)	Pastabos
Lėtinis sinovitas							
Skausmas							
Eisena							
Jėga							
Raumenų atrofija							
Tinimas							
Judesio amplitudė							
Fleksinė kontraktūra							
Krepitacija							
IŠ VISO							

Galima sąnarių balų suma: 0–25 balai

TINIMAS

- 0 = nėra
- 1 = nedidelis
- 2 = vidutinis-didelis

RAUMENŲ ATROFIJA

- 0 = nėra
- 1 = nedidelė
- 2 = ryški

JUDESIO AMPLITUDĖ

SKAUSMAS

- 0 = nėra
- 1 = nestiprus skausmas ar sustingimas
- 2 = vidutinis skausmas judesio metu ar ramybėje
- 3 = stiprus skausmas, ribojantis amžiui būdingą aktyvumą

KREPITACIJA

- 0 = nėra
- 1 = nedidelė
- 2 = ryški

FLEKSINĖ KONTRAKTŪRA

0 = normali
 1 = sumažėjusi $\leq 10^\circ$
 2 = sumažėjusi $> 10^\circ$

0 = nėra
 1 = $0-10^\circ$
 2 = $> 10^\circ$

EISENA: pakitimai = šlubavimas, ėjimas, kai pėda pasukta į išorę, ėjimas pėdos kraštu, negalėjimas pasistiebtį, ėjimas ant pirštų galų, netolygus ėjimas, nepaskirstomas ar nelygiai paskirstomas kūno svoris, nenormalus bėgimas, šokinėjimas.

0 = normalus ėjimas, bėgimas, šuoliavimas ir šokinėjimas
 1 = normalus ėjimas, nenormalus bėgimas ar šokinėjimas
 2 = nenormalus ėjimas ir 1–2 aukščiau išvardinti eisenos sutrikimai
 3 = nenormalus ėjimas ir 3 ar daugiau aukščiau išvardinti eisenos sutrikimai

JĖGA: prieš sunkio jėgą

0 = pilna judesio amplitudė, esant maksimaliam pasipriešinimui
 1 = pilna judesio amplitudė, esant minimaliam pasipriešinimui
 2 = pilna judesio amplitudė
 3 = nepilna judesio amplitudė

3 = **SĄNARYS – TAIKINYS** (3 kraujavimai į tą patį sąnarį per 6 mėnesius)

3 = **LĒTINIS SINOVITAS** (skystis sąnaryje > 6 mėnesių)

2. Radiologinis sąnarių vertinimas

Pakitimas	Radinys	Balai
Osteoporozė	Nėra	0
	Yra	1
Padidėjusios epifizės	Nėra	0
	Yra	1
Netolygus subchondrinis paviršius	Nėra	0
	Pakenkta tik dalis	1
	Pilnas pažeidimas	2
Sąnarinio tarpo susiaurėjimas	Nėra	0
	Sąnarinis tarpas > 1 mm	1
	Sąnarinis tarpas < 1 mm	2
Subchondrinės cistos	Nėra	0
	Viena cista	1
	$>$ vienos cistos	2
Sąnario erozijos	Nėra	0
	Yra	1
Sąnario kaulinių galų neatitikimas	Nėra	0
	Nežymus	1
	Išreikštas	2
Sąnario deformacija (kampuotumas ir/ar sąnarių kaulų galų dislokacija)	Nėra	0
	Nežymj	1
	Išreikšta	2

Galima sąnarių balų suma: 0–13 balų

6. PRIEDAI

I PRIEDAS. KRAUJO MĖGINIŲ PAĖMIMAS IR TRANSPORTAVIMAS

Kraujo mėginių paėmimas

Kraujas imamas į 5ml vakutainerius su 0,5ml 3.2–3.8% trinatrio citrato.

Vakutaineriai apverčiami 5–10 kartų tuoj pat po kraujo paėmimo, kad kraujas ir citratas tolygiai susimaišytų. Per 30 minučių po kraujo paėmimo vakutaineriai centrifuguojami 20 minučių 2000 g. Jeigu tyrimas neatliekamas tuoj pat, plazma atskiriama ir užšaldoma -70° temperatūroje.

Užšaldytos plazmos transportavimas antikūnų kiekiui nustatyti

Plazma transportuojama įpakuota su sausu ledu. Prieš transportuojant užšaldytos plazmos mėginius, tiriančiąją laboratoriją apie siuntą būtina perspėti bent prieš 2 dienas. Plazmos mėginiai priimami pirmadieniais-ketvirtadieniais.

Specializuotų laboratorijų, tiriančios antikūnų kiekį Bethesda metodika adresai:

Vaikų Hemofilijos centras

Vaikų ligoninė, VU ligoninės Santariškių klinikų filialas

Santariškių g. 7

Vilnius LT-08406

Tel.: 8 5 2492400

Hemofilijos centras

Klaipėdos jūrininkų ligoninė

Liepojos 45

Klaipėda, LT-92288

Tel.: 8 46 385381

8 46 491102

II PRIEDAS. TYRIMŲ METODIKA

„Maišymo“ mėginys

Gali būti atliekamas visose laboratorijose, kuriose galima nustatyti ADTL.

Tyrimo principai:

- Tiriamoji plazma - paciento plazma lygiomis dalimis (1:1) sumaišyta su normalia plazma
- Kontrolė – normali plazma
- Kontrolinės ir tiriamosios plazmos ADTL nustatomas tuoj po sumaišymo (0 valanda)
- Tiriamoji ir kontrolinė plazmos inkubuojamos 2 valandos 37°C temperatūroje
- Kontrolinės ir tiriamosios plazmos ADTL nustatomas po 2 valandų inkubacijos (2 valanda). Net ir normoje ADTL gali prailgėti po 2 valandų inkubacijos dėl spontaninės FVIII degradacijos
- Tiriamosios plazmos ADTL prailgėjimas 10–15 sekundžių po 2 valandų inkubacijos rodo, kad gali būti inhibitoriai prieš krešėjimo faktorius

ADTL prailgėjimas gali būti ir dėl kitų antikūnų, tame tarpe ir dėl *lupus antikoagulianto*. Tačiau lupus antikoagulianto metu antikūnai dažniausiai yra nuo laiko nepriklausantys ir prailgina tiek 0, tiek 2 valandų ADTL laikus.

Jei „maišymo“ mėginys teigiamas, atliekamas Bethesda tyrimas antikūnų kiekio nustatymui

Bethesda metodika

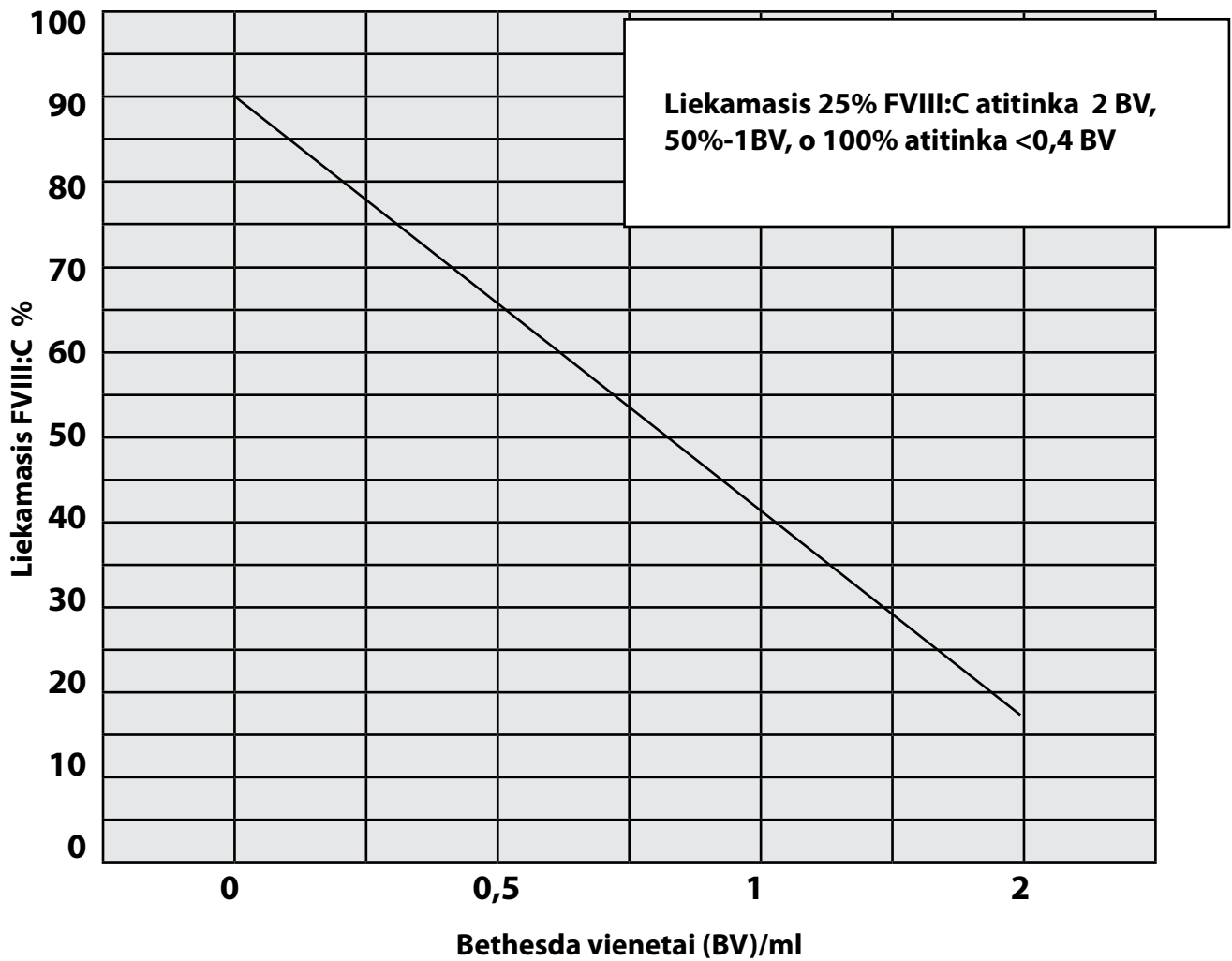
Antikūnų prieš krešėjimo faktorių kiekis (titras) išreiškiamas Bethesda vienetais (BV). Vienas BV yra antikūnų kiekis, inaktyvuojantis 50% FVIII, esančio paciento ir normalios plazmos mišinio po 2 valandų inkubacijos 37°C temperatūroje.

Tyrimo principai:

- Normali plazma lygiomis dalimis sumaišoma su paciento plazma.
- Kontrolė - FVIII deficitinė plazma sumaišoma su normalia plazma
- Tiriamoji plazma ir kontrolinė plazma inkubuojamos 2h 37°C temperatūroje
- Nustatomas FVIII aktyvumas tiriamojoje ir kontrolinėje plazmose
- Apskaičiuojamas liekamasis FVIII aktyvumas %:

$$\frac{\text{tiriamosios plazmos FVIII:C} \times 100}{\text{kontrolinės plazmos FVIII:C}}$$

- Jei liekamasis FVIII:C aktyvumas >75%, inhibitoriaus nėra
- Jei liekamasis FVIII:C aktyvumas < 75%, atliekami tiriamosios plazmos skiedimai nuo 1:1 iki 1:1000 ir vėl nustatomas liekamasis FVIII aktyvumas įvairiuose skiedimuose. Pagal liekamąjį FVIII:C grafike nustatomas inhibitorių kiekis, kuris dauginamas iš praskiedimo ir taip gaunamas galutinis antikūnų titras. Kuo didesnis tiriamosios plazmos skiedimas reikalingas, kad nustatytume liekamąjį FVIII aktyvumą, tuo didesnis inhibitoriaus titras.



Normali plazma gali būti stabilizuojama imidazolo buferiu, kad apsaugotų FVIII nuo pH priklausančios inaktyvacijos (Bethesda tyrimo Nijmegeno modifikacija).

III PRIEDAS: LIETUVOJE REGISTRUOTI IR TIEKIAMI VIII IR IX KREŠĖJIMO FAKTORIŲ KONCENTRATAI

1. FVIII koncentratai

Iš plazmos gaminami:

- Immunate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Octanate 250, 500 ir 1000 vv ampulės

Rekombinantiniai:

- Recombinate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Kogenate 250, 500 ir 1000 vv ampulės
- Advate 250, 500 ir 1000 vv ampulės

2. FIX koncentratai:

Iš plazmos gaminami:

- Immunine 600, 1200 vv ampulės
- Octanine 500, 1000 vv ampulės

3. Apeinančio poveikio krešėjimo faktorių koncentratai:

Iš plazmos gaminami:

- Aktyvuotas protrombino komplekso koncentratas (APKK) - FEIBA® 500 ir 1000 vv ampulės

Rekombinantiniai:

- Rekombinantinis aktyvuotas FVII preparatas (rFVIIa) - NovoSeven® 60 µg ampulės

IV PRIEDAS: KREŠĖJIMO FAKTORIŲ KONCENTRATŲ DOZAVIMAS INHIBITORINĖS HEMOFILIJOS METU

1 lentelė

APKK dozavimas ūmaus kraujavimo metu

Kraujavimo pobūdis	APKK vienkartinė dozė	Dozavimo intervalas	Gydymo trukmė
Sąnarių, raumenų ir minkštųjų audinių hemoragija	50–75 v/kg	kas 12 val.	1–3 dienos, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas (sumažės skausmas, tinimas, sunormalės sąnario judrumas)
Gleivinių hemoragija	50–100 v/kg (neviršyti 200 v/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 v/kg (neviršyti 200 v/kg paros dozės!)	kas 8–12 val.	3–5 dienos ir ilgiau, tol, kol atsiras klinikinis pagerėjimas

2 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

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas

Skiriama labai didelė pradinė FVIII koncentrato dozė (įsotinamoji dozė neutralizuojanti paciento plazmoje esančius antikūnus plius palaikomoji dozė), vėliau kas 4–8 valandas skiriama palaikomoji dozė, siekiant

FVIII aktyvumą palaikyti 60-80%. 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 3–4 lentelėse nurodytą dozavimą.

Pradinės ir palaikomosios FVIII koncentratų apskaičiavimo formulės:

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

2) Įsotinosios dozės apskaičiavimas:

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

Ht – hematokritas %

BV – inhibitorių titras Bethesda vienetais

3) Palaikomosios dozės apskaičiavimas:

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

3 lentelė

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnestinis inhibitorių titras didelis (≥ 5 BV)

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

4 lentelė

Didelių FVIII koncentrato dozių skyrimas, kai anamnestinis inhibitorių titras mažas (<5 BV)

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

5 lentelė

APKK dozavimas didelės apimties operacijų metu

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

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

6 lentelė

APKK dozavimas mažos apimties operacijų/intervencijų metu

Skyrimo dienos	Skyrimo intervalas	APKK paros dozė
Operacijos diena: - priešoperacinė dozė - pooperacinės dozės	- 50–75 vv/kg 1 val. (max 2) prieš operaciją - pirma pooperacinė dozė 50–75 vv/kg leidžiama po priešoperacinės dozės praėjus 8 val., vėliau kas 8 val.	150–200 vv/kg parai
1-3 pooperacinės dienos	kas 12-24 valandas	100–150 vv/kg parai

7 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	-120 µg/kg 10–15 minučių prieš operaciją	kas 2 valandas
	- pooperacinės dozės	- 90–120 µg/kg	
	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	-120 µg/kg 10–15 minučių prieš operaciją	kas 2 valandas
	- pooperacinės dozės	- 90–120 µg/kg	
	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.

V PRIEDAS: ITI PROTOKOLAI

1. „Mažų“ dozių protokolas – esant mažam antikūnų kiekiui

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

2. „Didelių“ dozių protokolas – esant dideliame antikūnų kiekiui

- FVIII 100 vv/kg 1–2 kartus per dieną

3. Hematologų sprendimu suaugusiems kartu su FVIII galima skirti citostatikus, monokloninius antikūnus ir/ar intraveninį imunoglobuliną ar šių vaistų derinius:

- Ciklofosfamidą 15mg/kg infuzija į veną 2 dienas, vėliau 2mg/kg p/o dar 8 dienas
- IVlg 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 palaikomojo dozes vieną kartą per mėnesį.

VI PRIEDAS: PAPILDOMOS IR PAGALBINĖS 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 rūgštie tirpalas gali būti vartojamas vietiskai – pvz. burnai skalauti po danties pašalinimo.
- Traneksaminė rūgštis kontraindikuotina, 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 (Octostm®) 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 tvarščiai). Jis negali būti dedamas tiesiogiai ant odos, reikia naudoti audinį
- Šalčio aplikacijas rekomenduojama laikyti po 20 min. kas 4–6 valandos, viso 2–3 paras, kol sumažės patinimas ir skausmas

Analgetikai

- Paracetamolis, opiatai.

- Neskirti aspirino ar nesteroidinių priešuždegiminių vaistų (NPV).
- Jei NPV būtini, rinktis Ibuprofeną 800mg x3 p/o arba selektyvius COX-2 inhibitorius.

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 30–50% ir palaikomas tokiame 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

VII 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	Laparatominės (skopinės), torakotominės (skopinės) operacijos, ortopedinės, neurochirurginės, urologinės, galvos-kaklo operacijos, politrauma, hematomų pašalinimo, oftalmologinės operacijos

VIII PRIEDAS: GYVYBEI/GALŪNĖMS PAVOJINGI KRAUJAVIMAI

- Centrinė nervų sistema (CNS)
- Virškinamasis traktas
- Kaklas/gerklė/ryklė
- Potrauminiai (po sunkių traumų)
- Miliopsoas kraujavimas
- Intraraumeniniai kraujavimai į galūnes su nervų ar arterijų spaudimo reiškiniais

IX PRIEDAS ORTOPEDINIS SĄNARIŲ VERTINIMAS

1. Klinikinis sąnarių vertinimas

Vertinami sąnariai	Kairioji čiurna (KČ)	Dešinioji čiurna (DČ)	Kairioji alkūnė (KA)	Dešinioji alkūnė (DA)	Kairysis kelio sąnarys (KK)	Dešinysis kelio sąnarys (DK)	Pastabos
Lėtinis sinovitas							
Skausmas							
Eisena							
Jėga							
Raumenų atrofija							
Tinimas							
Judesio amplitudė							
Fleksinė kontraktūra							
Krepitacija							
IŠ VISO							

Galima sąnarių balų suma: 0–25 balai

TINIMAS

- 0 = nėra
- 1 = nedidelis
- 2 = vidutinis-didelis

SKAUSMAS

- 0 = nėra
- 1 = nestiprus skausmas ar sustingimas
- 2 = vidutinis skausmas judesio metu ar ramybėje
- 3 = stiprus skausmas, ribojantis amžiui būdingą aktyvumą

RAUMENŲ ATROFIJA

- 0 = nėra
- 1 = nedidelė
- 2 = ryški

KREPITACIJA

- 0 = nėra
- 1 = nedidelė
- 2 = ryški

JUDESIO AMPLITUDĖ

- 0 = normali
- 1 = sumažėjusi $\leq 10^\circ$
- 2 = sumažėjusi $> 10^\circ$

FLEKSINĖ KONTRAKTŪRA

- 0 = nėra
- 1 = $0-10^\circ$
- 2 = $> 10^\circ$

EISENA: pakitimai = šlubavimas, ėjimas, kai pėda pasukta į išorę, ėjimas pėdos kraštu, negalėjimas pasistiebti, ėjimas ant pirštų galų, netolygus ėjimas, nepaskirstomas ar nelygiai paskirstomas kūno svoris, nenormalus bėgimas, šokinėjimas.

- 0 = normalus ėjimas, bėgimas, šuoliavimas ir šokinėjimas
- 1 = normalus ėjimas, nenormalus bėgimas ar šokinėjimas
- 2 = nenormalus ėjimas ir 1–2 aukščiau išvardinti eisenos sutrikimai
- 3 = nenormalus ėjimas ir 3 ar daugiau aukščiau išvardinti eisenos sutrikimai

JĖGA: prieš sunkio jėgą

- 0 = pilna judesio amplitudė, esant maksimaliam pasipriešinimui
- 1 = pilna judesio amplitudė, esant minimaliam pasipriešinimui
- 2 = pilna judesio amplitudė
- 3 = nepilna judesio amplitudė

3 = **SĄNARYS – TAIKINYS** (3 kraujavimai į tą patį sąnarį per 6 mėnesius)

3 = **LÉTINIS SINOVITAS** (skystis sąnaryje > 6 mėnesių)

2. Radiologinis sąnarių vertinimas

Pakitimas	Radinys	Balai
Osteoporozė	Nėra	0
	Yra	1
Padidėjusios epifizės	Nėra	0
	Yra	1
Netolygus subchondrinis paviršius	Nėra	0
	Pakenkta tik dalis	1
	Pilnas pažeidimas	2
Sąnarinio tarpo susiaurėjimas	Nėra	0
	Sąnarinis tarpas > 1 mm	1
	Sąnarinis tarpas < 1 mm	2
Subchondrinės cistos	Nėra	0
	Viena cista	1
	> vienos cistos	2
Sąnario erozijos	Nėra	0
	Yra	1
Sąnario kaulinių galų neatitikimas	Nėra	0
	Nežymus	1
	Išreikštas	2
Sąnario deformacija (kampuotumas ir/ar sąnarių kaulų galų dislokacija)	Nėra	0
	Nežymų	1
	Išreikšta	2

Galima sąnarių balų suma: 0–13 balų

LITERATŪRA

1. Guidelines for the management of haemophilia. World federation of haemophilia, 2005
2. A.Gringeri, P.M.Mannucci. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005, 11, 611-619
3. E.Berntorp, J.Astermark and all. *Haemophilia*, 2004, 30-81
4. H.H. Brackmann and all. German recommendations for immune tolerance therapy in type of haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999, 5, 203-206
5. C. Barnes et al. Canadian multi-institutional survey of immune tolerance therapy (ITT) – experience with the use of recombinant factor VIII for ITT. *Haemophilia* 2006, 12, 1-6
6. M.Carcão and all. Rituximab for congenital haemophilia with inhibitors: a Canadian experience. *haemophilia*, 2006, 12, 7-18
7. G.E.Tjonnfjord. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVII/IX: the updated Norwegian experience. *haemophilia* 2004, 10, 41-45
8. M.Quintana-Molina et all. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia* 2004, 10, 30-40
9. A.D.Shapiro and all. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2005, 11, 571-582
10. Swedish guidelines for the care and treatment of haemophiliacs. The Swedish Haemophilia Society, 2003
11. E.Berntorp "Hemophilia", 2004
12. C.A.Lee, E.Berntorp, W.Keith Hoots "Textbook of Hemophilia", 2005
13. D.Keeling, C.Tait, M.Makris. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008, 14,671-684
14. Schneiderman J et al. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2004; 10:347-351 and *Haemophilia* 2007; 13: 244-8
15. Hoots WK. Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2008, 14, 466-474
16. Morfini M. et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European haemophilia Centres. *Haemophilia*, 2007 (13); 502-507
17. L.Valentino "Assesing the benefits of FEIBA prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors" *Haemophilia* 2008, 14, suppl.2, p.54
18. A.Gringeri "Challenges in the care of patients with inhibitors", International Congress of the WFH, Istanbul, Turkey, 2008
19. K.Fischer, L.Valentino, R.Ljung, V.Blanchette "Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in absence as well as in the presence of inhibitors", *Haemophilia* (2008), 14 (Suppl.3), 196-201