



WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
Fédération mondiale de l'hémophilie
Federación Mundial de Hemofilia

الدليل التوجيهي للتعامل مع مرض الهيموفيليا

الإصدار الثاني

نُشر هذا الدليل التوجيهي أصلاً من قبل دار نشر بلاكويل بابليشينج حول مرض الهيموفيليا (نزف الدم الوراثي) في النشرة الإلكترونية (DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x) بتاريخ 6 يوليو 2012، وأعيد طبعه بعد الحصول على إذن منهم. حقوق الطبع محفوظة © لدار نشر بلاكويل بابليشينج المحدودة، 2012.

يشجع الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) على إعادة توزيع منشوراته للأغراض التعليمية من قبل منظمات الهيموفيليا غير الربحية. للحصول على تصريح بنسخ أو ترجمة هذه الوثيقة، يرجى الاتصال بإدارة التواصل على العنوان أدناه.

يمكن الوصول إلى هذه النشرة من خلال موقع الاتحاد العالمي للهيموفيليا www.wfh.org. كما تتوفر نسخ إضافية منها لدى الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH على العنوان التالي:

الاتحاد العالمي للهيموفيليا
World Federation of Hemophilia
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
هاتف: (514) 875-7944
فاكس: (514) 875-8916
البريد الإلكتروني: wfh@wfh.org
www.wfh.org

الدليل التوجيهي لتعامل مع مرض الهيموفيليا، الإصدار الثاني

أعدت هذه النشرة بتعليمات من فريق عمل توجيهات المعالجة نيابة عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH)

كاثي مولدر

عيادة اضطرابات النزف، مركز العلوم الصحية
وينيبغ، مانيتوبا، كندا

د. مان-تشيو بون

قسم الطب، طب الأطفال والأورام،
وبرنامج الرعاية الشاملة لاضطرابات النزف النادرة
لجنوب ألبرتا، جامعة كالجاري،
مستشفى فوتهيلز ودائرة صحة منطقة كالجاري
كالجاري، ألبرتا، كندا

د. أليسون ستريت

قسم أمراض الدم، مستشفى ألفريد
ملبورن، فيكتوريا، أستراليا

د. ألوك سريفاستافا (رئيسا)

قسم أمراض الدم، كلية الطب كريستيان،
فيلور، تاميل نادو، الهند

د. أندرو كي. بروير

قسم جراحة الفم، المصححة الملكية،
غلاسكو، اسكتلندا

د. ايفلين بي. ماورز-بنشوتين،

عيادة كريفيلدكلينيك وقسم أمراض الدم،
المركز الطبي لجامعة أوترخت، أوترخت، هولندا

د. نايجل اس. كي

قسم الطب، جامعة نورث كارولاينا
تشابل هيل، نورث كارولاينا،
الولايات المتحدة الأمريكية

د. ستيف كتشين

مركز شيفيلد للهيموفيليا والتخثر،
مستشفى هالامشاير الملكي
شيفيلد، المملكة المتحدة

د. أدولفو لايناس

قسم جراحة العظام والكسور، مؤسسة سانتافي
مستشفى جامعة مؤسسة كوزمي داميان
وجامعة لوس أنديس
وجامعة ديل روزاريو بوغوتا،
كولومبيا

د. كريستوفر أيه. لودلام

مركز الرعاية الشاملة للهيموفيليا والتخثر،
مستشفى دار العجزة الملكي
إدنبرة، المملكة المتحدة.

د. جوني إن. ماهلانغو

مركز الرعاية الشاملة للهيموفيليا،
مستشفى جوهانسبرغ وقسم الطب الجزيئي
وأراض الدم، كلية علوم الصحية، ومختبر
خدمات الصحة الوطنية وجامعة ويتواتسراند،
جوهانسبرغ، جنوب أفريقيا

شكر وتقدير

اشتركت وكالة مهنية للمساعدة في مراجعة المعلومات وتصنيف الأدلة. إضافة إلى ذلك، وبالنظر إلى حقيقة أن العديد من التوصيات تستند إلى رأي الخبراء، تم تعميم مسودة هذا الدليل التوجيهي إلى عدة جهات أخرى مشتركة في تقديم الرعاية لمرضى الهيموفيليا خارج مجموعة الكتابة. ويقدم المؤلفون امتنانهم لأولئك الذين قدموا تعليقات مفصلة. وأخيراً، نود أن نعبر عن خالص شكرنا للجهد الاستثنائي الذي بذلته موظفات الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH)، جينيفر لالبييرته واليزابيث مايلز في إنجاز هذا العمل.

إخلاء مسؤولية

لا يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) بأية منتجات معالجة معينة أو مصنّعين معينين؛ ولا تعني أية إشارة إلى اسم أي منتج ما أنها توصية من الاتحاد. لا يتدخل الاتحاد العالمي للهيموفيليا في الممارسة الطبية ولا يوصي تحت أي ظرف بمعالجة خاصة لأفراد معينين. يتم تعديل جداول الجرعات وبقية أنظمة المعالجات باستمرار، ويتم التعرف أيضاً على تأثيرات جانبية جديدة. يهدف هذا الدليل التوجيهي إلى المساعدة في تطوير المعايير الأساسية للرعاية وللتعامل مع مرض الهيموفيليا، ولا تحل محل الاستشارة الطبية و/ أو معلومات المنتج المرفقة به. يجب أن تتناسب وسائل المعالجة مع احتياجات الفرد والموارد المتاحة.

المحتويات

2.3	ولادة أطفال معروفين أو مشتبه بأنهم مصابون بالهيموفيليا	22
2.4	التطعيمات	23
2.5	الأمر النفسية والاجتماعية	23
2.6	النشاط الجنسي	23
2.7	مرضى الهيموفيليا المسنون	24
2.8	هشاشة العظام	24
	البدانة	24
	ارتفاع ضغط الدم	24
	داء السكري	24
	ارتفاع الكوليسترول	24
	أمراض القلب	24
	الأثر النفسي والاجتماعي	25
2.8	مرض فون ويلبراند واضطرابات النزف النادرة	25
26	References	
29	3. التشخيص المختبري	
3.1	المعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المختبرية	29
29	مبادئ التشخيص	29
29	الجوانب التقنية	29
32	العاملون المدربون	32
3.2	استخدام التجهيزات والكواشف الصحيحة	32
32	التجهيزات	32
33	الكواشف	33
3.3	ضمان الجودة	33
33	مراقبة الجودة الداخلية (IQC)	33
34	تقييم الجودة الخارجي (EQA)	34
34	References	
6	الملخص و المقدمة	
1	1. الرعاية العامة والتعامل مع مرضى الهيموفيليا	
1.1	ما هو مرض الهيموفيليا؟	7
1.2	مظاهر النزف	7
1.3	مبادئ الرعاية	8
1.4	الرعاية الشاملة	9
1.5	فريق الرعاية الشاملة	9
1.6	وظائف برنامج الرعاية الشاملة	10
1.7	اللياقة والنشاط البدني	11
1.8	الرعاية المساعدة	11
1.9	العلاج الوقائي بعامل التجلط	12
1.10	مخطط إعطاء الجرعات	13
1.11	المعالجة المنزلية	13
1.12	مراقبة الحالة الصحية والنتائج	14
1.13	التعامل مع الألم	14
1.14	الألم الناجم عن الوصول إلى الوريد	14
1.15	الألم الناجم عن نزف المفاصل أو العضلات	14
1.16	ألم ما بعد العمليات الجراحية	14
1.17	الألم الناجم عن الاعتلال المفصلي المزمن	14
1.18	المصاحب للهيموفيليا	14
1.19	الجراحة والعمليات الشاملة	15
1.20	رعاية الأسنان ومعالجتها	16
1.21	References	17
2	2. التعامل مع الحالات الخاصة	
2.1	حاملو المرض	21
2.2	الاختبارات الجينية/ الاستشارة وتشخيص ما قبل الولادة	22

53.....	6. مضاعفات الهيموفيليا	35.....	4. عوامل الإرقاء
53.....	6.1 مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي	35.....	4.1 تركيزات عامل التخثر
53.....	التهاب الغشاء المفصلي	35.....	اختيار المنتج
54.....	الاعتلال المفصلي النزفي المزمّن	36.....	تركيزات العامل الثامن <i>FVIII</i>
55.....	مبادئ العلاج الطبيعي / الطب الفيزيائي في	37.....	تركيزات العامل التاسع <i>FIX</i>
55.....	مرض الهيموفيليا	38.....	4.2 منتجات البلازما الأخرى
55.....	الأورام الناجمة عن الالتهابات	38.....	البلازما المجمدة حديثاً (<i>FFP</i>)
56.....	الكسور	39.....	الراسب القوي
56.....	مبادئ جراحة العظام في الهيموفيليا	39.....	4.3 خيارات دوائية أخرى
57.....	6.2 المثبطات	39.....	الديسموبريسين (<i>DDAVP</i>)
58.....	6.3 معالجة النزف	40.....	حامض الترانيكساميك
58.....	الحساسية لدى المرضى المصابين	41.....	حامض الإبسيلون الأمينوكابرويكي
58.....	بالهيموفيليا <i>B</i>	41.....	References
58.....	تعريف التحمّل المناعي		
59.....	المرضى المتحولون إلى استخدام	45.....	5. معالجة أنواع محددة من النزف
59.....	تركيزات جديدة	45.....	5.1 نزف المفاصل (تدمي المفصل)
59.....	6.3 عدوى نقل الدم والمضاعفات الأخرى	46.....	البرز المفصلي
59.....	المرتبطة بالعدوى	47.....	5.2 النزف العضلي
59.....	مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس	48.....	نزيف العضلة القطنية
59.....	(<i>HIV</i>) في الهيموفيليا	48.....	5.3 نزيف الجهاز العصبي المركزي/ إصابة
59.....	مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس	48.....	الرأس
60.....	(<i>HCV</i>) في الهيموفيليا	48.....	5.4 نزيف الحلق والرقبة
60.....	مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس	49.....	5.5 نزيف الجهاز الهضمي الحاد (GI)
60.....	(<i>HBV</i>) في الهيموفيليا	49.....	5.6 نزف البطن الحاد
60.....	مبادئ التعامل مع العدوى البكتيرية في	49.....	5.7 نزف العين
60.....	الهيموفيليا	49.....	5.8 النزف الكلوي
60.....	References	50.....	5.9 النزف من الفم
65.....	7. مستوى عامل البلازما ومدّة إعطائه	50.....	5.10 الرعاف
65.....	7.1 بروتوكولات اختيار معالجة العامل البديل	50.....	5.11 نزيف الأنسجة الرخوة
69.....	References	51.....	5.12 التمرّق والكدمات
		51.....	References

الملحق 1

70.....	مركز أكسفورد للطب المبني على الأدلة، مستويات الأدلة 2011
---------	---

الجدول

- جدول 1-1 علاقة شدة النزف بالنسبة لمستوى عامل التخثر 8
- جدول 1-2 أماكن النزف في مرض الهيموفيليا 8
- جدول 1-3 عدد المرات التقريبي للنزف في أماكن مختلفة 8
- جدول 1-4 تعاريف بروتوكولات العلاج التعويضي بعوامل التخثر 12
- جدول 1-5 استراتيجيات إدارة الألم للمرضى المصابين بالهيموفيليا 15
- جدول 1-6 تعريف كفاية الإرقاء للعمليات الجراحية 16
- جدول 3-1 تفسير الاختبارات المسحية 31
- جدول 5-1 تعريف الاستجابة لمعالجة النزف المفصلي الحاد 46
- جدول 7-1 ذروة مستوى عامل البلازما المقترحة ومدة إعطائه (حين لا تكون هناك قيود كبيرة على الموارد) 67
- جدول 7-2 ذروة مستوى عامل البلازما المقترحة ومدة إعطائه (حين تكون هناك قيود كبيرة على الموارد) 68

الملخص

خلال جمع هذا الدليل التوجيهي إلى مساعدة مقدمي الرعاية الصحية الساعين إلى بدء و/ أو المداومة على برامج رعاية الهيموفيليا، وتشجيع مواءمة الممارسة في جميع أنحاء العالم، وتحفيز الدراسات المناسبة حين تقتقر التوصيات إلى أدلة كافية.

الهيموفيليا هو اضطراب نادر يصعب تشخيصه والتعامل معه. ويوفر هذا الدليل التوجيهي القائم على الأدلة توصيات عملية حول التشخيص والتعامل مع الهيموفيليا، ومعالجة المضاعفات، مثل مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي، والمثبطات، والعدوى المنتقلة بواسطة نقل الدم. يهدف الاتحاد العالمي للهيموفيليا من

المقدمة

كثيراً ما يُثار سؤال عند إعداد دليل توجيهي مثل هذا، حيث أنه قابل للتطبيق على نطاق عالمي نظراً لتنوع الخدمات الصحية والنظم الاقتصادية حول العالم. إن وجهة نظرنا الراسخة هي أن مبادئ التعامل مع الهيموفيليا متشابهة في جميع أنحاء العالم. وتكون الاختلافات أساساً في جرعة تركيزات عامل التخثر (CFC) المستخدمة لعلاج أو منع النزف، نظراً إلى أن تكاليف المنتجات التعويضية تشكل الكلفة الرئيسية لبرامج رعاية مرضى الهيموفيليا. وإدراكاً لهذه الحقيقة، يواصل هذا الدليل التوجيهي إدراج مجموعة مزدوجة من توصيات الجرعات لاستبدال العلاج التعويضي. ويستند هذا الدليل إلى الكتابات المنشورة والممارسات في المراكز الرئيسية حول العالم. وينبغي مع ذلك، التقدير بأن الجرعات القليلة الموصى بها قد لا تحقق أفضل النتائج الممكنة، حيث يجب أن تكون بمثابة نقطة بداية للرعاية في حالات محدودية الموارد، بهدف الانتقال التدريجي نحو المزيد من الجرعات المثالية، استناداً إلى البيانات والوفرة الأكبر لتركيزات عوامل التخثر (CFC).

لقد كان أحد أسباب القبول الواسع للإصدار الأول من هذا الدليل التوجيهي هو صيغته سهلة القراءة. وفي الوقت الذي حسنا فيه محتوى ونطاق الوثيقة، حرصنا على أن تبقى الصيغة كما هي. ونأمل أن تستمر فائدته لأولئك الذين يبدأون والذين يواصلون برامج رعاية مرضى الهيموفيليا. وعلاوة على ذلك، فقد تشجع المراجعة الشاملة للكتابات والتوافق الواسع الذي بُنيت عليه بيانات الممارسة على ملائمتها في جميع أنحاء العالم. والأهم من ذلك، في المناطق التي تقتقر فيها توصيات الممارسات إلى أدلة كافية، ونأمل أيضاً أن تحفز هذه الوثيقة الدراسات المناسبة.

لقد أدت الطبعة الأولى من هذا الدليل التوجيهي، والذي نشره الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) عام 2005، الغرض منها كوثيقة مفيدة للباحثين عن معلومات أساسية حول الإدارة الشاملة للهيموفيليا. لقد نشأت الحاجة إلى المراجعة لعدة أسباب. وأهم هذه الأسباب هو دمج أفضل الأدلة الموجودة التي تستند التوصيات إليها. على الرغم من أن الجرعة المثلى والجدول الزمني للوقاية ما يزالان خاضعين للمزيد من البحث. وهناك أيضاً اعتراف أكبر بالحاجة إلى تقييم أفضل لنتائج الرعاية بمرضى الهيموفيليا باستخدام وسائل مبتكرة ومُفتنة، ومعدّة لقياس المرض سريرياً. وتتناول هذه النسخة المنقحة هذه الوسائل إضافة إلى تحديث كافة الأقسام.

يضم هذا الدليل التوجيهي عدة توصيات بشأن الإدارة السريرية للأشخاص المصابين بالهيموفيليا (بيانات الممارسة بخط عريض). إن جميع هذه البيانات مدعومة بأفضل الأدلة المتاحة في المنشورات، والتي تم تصنيفها وفقاً لمركز أكسفورد 2011 للطب المستند إلى الأدلة (انظر الملحق 1). حيثما أمكن، شمل هذا الدليل التوجيهي أيضاً مراجع التوصيات الواقعة خارج اختيار بيانات الممارسة. ولم يتم تصنيف هذه المراجع.

1 الرعاية العامة والتعامل مع مرض الهيموفيليا

1.1 ما هو مرض الهيموفيليا؟

- نزيف مفرط عقب الإصابات أو العمليات الجراحية
 - 7. يوجد تاريخ عائلي للنزف في حوالي ثلثي العدد الكلي للمرضى
 - 8. يعتمد التشخيص النهائي على فحص العوامل لإثبات نقص أي من العاملين الثامن (FVIII) أو التاسع (FIX).
- ### مظاهر النزف
1. النمط المميز الظاهر في مرض الهيموفيليا هو الميل للنزف.
 2. في حين أن تاريخ النزف عادة ما يكون مدى الحياة، فقد لا يكون لدى بعض الأطفال المصابين بالهيموفيليا الشديدة أعراض النزف حتى وقت متأخرين يبدأون السير أو الجري.
 3. قد لا ينزف المرضى المصابون بالهيموفيليا الخفيفة بشكل مفرط إلا إذا تعرضوا لإصابة أو عملية جراحية.
 4. ترتبط شدة النزف لمرض الهيموفيليا عموماً بمستوى عامل التخثر، وكما مبين في الجدول 1-1.
 5. يحدث معظم النزف، في المفاصل أو العضلات (انظر الجدول 1-2 والجدول 1-3).
 6. قد يكون بعض النزف مهدداً للحياة، ويتطلب معالجة فورية (انظر القسم 5).
1. الهيموفيليا هو اضطراب نزف خلقي ناجم عن نقص عامل التخثر الثامن (FVIII) (في الهيموفيليا A) أو العامل التاسع (FIX) (في الهيموفيليا B). وهذا النقص هو نتيجة لطفرات في جينات عامل التخثر المعني.
 2. لمرض الهيموفيليا تردد يُقدر بنحو واحد في 10.000 مولود.
 3. تُبين التقديرات المستندة إلى الاستبيانات العالمية السنوية للاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH) أن عدد المصابين بالهيموفيليا في العالم هو حوالي 400.000 شخص [1].
 4. الهيموفيليا A هو أكثر شيوعاً من الهيموفيليا B، ويمثل نسبة 80%-85 من مجموع الأشخاص المصابين بالهيموفيليا.
 5. يؤثر الهيموفيليا عموماً على الذكور أكثر من تأثيره على الإناث. ومع ذلك، تكون جينات كل من العاملين VIII و IX عرضة لطفرات جديدة، وإن ما يصل إلى 1/3 الحالات هي نتيجة طفرة تلقائية، حيث لا يوجد لها تاريخ عائلي مسبق.
 6. يُعتبر التشخيص الدقيق لمرض الهيموفيليا أمراً ضرورياً لأعطاء معلومات لإدارة مناسبة للحالة المرضية. ويجب الاشتباه بوجود مرض الهيموفيليا لدى المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي من:
 - سهولة الإصابة بالكدمات في عمر الطفولة المبكرة
 - نزيف دم "تلقائي" (نزيف دم دون سبب واضح/ أو معروف)، وخاصة في المفاصل والعضلات، والأنسجة الرخوة

جدول 1-1: تصنيف الهيموفيليا طبقاً لشدة النزف بالنسبة لمستوى عامل التخثر [62]

شدة النزف	مستوى عامل التخثر	طبيعة النزف
شديد	>1 وحدة دولية لكل ديسيلتر (>0.01 و/د مل) أو >1% من الطبيعي	نزف تلقائي يحدث في المفاصل أو العضلات، وغالباً في حال غياب سبب للنزف يمكن تعريفه
متوسط	1-5 وحدة دولية لكل ديسيلتر (0.01-0.05 و/د مل) أو 1-5% من الطبيعي	نزف تلقائي متفرق؛ نزف لفترة طويلة أثناء إصابة بسيطة أو عملية جراحية
بسيط	5-40 وحدة دولية لكل ديسيلتر (0.05-0.40 و/د مل) أو >5-40% من الطبيعي	نزف حاد يرافق الإصابات الكبرى أو العمليات الجراحية. النزف التلقائي نادر الحدوث

جدول 1-2: أماكن النزف في مرض الهيموفيليا [63]

خطرة	المفاصل (تدمي المفصل)
	العضلات، خصوصاً الأماكن الغائرة (العضلة القطنية، بطة الساق، الساعد)
	الأغشية المخاطية في الفم واللثة والأنف والمسالك البولية والتناسلية
مهدة للحياة	داخل الجمجمة
	الرقبة/ الحلق
	الجهاز الهضمي

جدول 1-3: المعدل التقريبي للنزف في أماكن مختلفة

عدد المرات التقريبي	مكان النزف
80% - 70%	المفصل • أكثر شيوعاً في المفاصل المتوقفة: الكاحلين والركبتين والمرفقين • أقل شيوعاً في المفاصل المحورية المتعددة: الكتفين والمعصمين والوركين
20% - 10%	العضلات
10% - 5%	أماكن النزف الرئيسية الأخرى
>5%	الجهاز العصبي المركزي (CNS)

1.2 مبادئ الرعاية

- الهدف الأساسي من الرعاية هو منع النزف المصاحب لنقص عامل التخثر وعلاجه.
- كلما كان ذلك ممكناً، ينبغي أن يُعالج نقص العامل بمركزات هذا العامل.
- من الأفضل أن يتم التعامل مع حالات الأشخاص المصابين بالهيموفيليا في إطار رعاية شاملة (انظر «الرعاية الشاملة»، في الصفحة 8).
- ينبغي أن يُعالج النزف الحاد بأسرع وقت ممكن، ويفضل خلال ساعتين. إذا كان هناك شك، فينبغي أن يبدأ العلاج. (المستوى 4) [2]
- عادة ما يتعرف المرضى على أعراض مبكرة للنزف حتى قبل ظهور علامات جسدية. وغالباً ما يوصف هذا على أنه إحساس بالوخز أو «الهالة».
- وخلال نوبة من النزف الحاد، ينبغي إجراء تقييم لتحديد مكان النزف (إذا لم يكن واضحاً سريرياً)، وينبغي إعطاء عامل التخثر المناسب.
- في نوبات النزف الحاد التي من المحتمل أن تكون مهدة للحياة، وخصوصاً في الرأس والعنق والصدر، والجهاز الهضمي، ينبغي البدء في العلاج باستخدام العامل فوراً، حتى قبل أن يتم اكتمال التقييم التشخيصي.
- لتسهيل الإدارة العلاجية المناسبة في الحالات الطارئة، يجب أن يحمل جميع المرضى بطاقات تعريف يسهل الوصول إليها، تبين التشخيص، وشدة اضطراب النزف، ووجود مثبطات لعامل التخثر، ونوع المنتج العلاجي المستخدم، الجرعة الأولية لعلاج النزف الشديد والمعتدل والخفيف، ومعلومات الاتصال بالطبيب المعالج أو عيادة العلاج. (المستوى 5) [3]
- يمكن أن يؤدي تعاطي الديسموبريسين (DDAVP) إلى رفع مستوى العامل (FVIII) بشكل كاف في العلاج (ثلاث إلى ست مرات من مستويات خط الأساس) للسيطرة على النزف لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A البسيطة وربما المتوسطة. ومن المناسب فحص استجابة (DDAVP) لدى المرضى المصابين بشكل فردي. (المستوى 3) [4-6]

10. يجب أن يتم التعامل مع الأوردة بحذر. فهي شرايين الحياة بالنسبة للشخص المصاب بالهيموفيليا.
 - يوصى باستخدام إبر الفراشة المؤشرة بقياس 23 - 25.
 - عدم القطع نحو الوريد، باستثناء حالات الطوارئ.
 - تطبيق الضغط لمدة ثلاث إلى خمس دقائق بعد البزل الوريدي.
 - ينبغي تجنب استعمال أجهزة الوصول إلى الوريد قدر الممكن، ولكن قد يكون ذلك مطلوباً مع بعض الأطفال.
11. يمكن استخدام المعالجات المرافقة للسيطرة على النزف، وخاصة مع غياب مركبات عوامل التخثر، وربما تقليل الحاجة إليها (انظر "الإدارة المساعدة" في صفحة 11).
12. إذا لم يتوقف النزف رغم المعالجات الكافية، فيجب قياس مستويات عامل التخثر. ويجب إجراء اختبار المثبط إذا كان المستوى منخفضاً بشكل غير متوقع (انظر "اختبار المثبط"، في الصفحة 34 و"المثبطات"، في الصفحة 62).
13. يمكن تحقيق منع النزف بواسطة إعطاء العامل وقائياً (انظر "معالجة استبدال العامل الوقائي"، في الصفحة 12).
14. يمكن استخدام المعالجة المنزلية للتعامل مع نوبات النزف الخفيف/ المتوسط (انظر "المعالجة المنزلية"، في الصفحة 13).
15. ينبغي تشجيع ممارسة الرياضة المنتظمة وغيرها من التدابير لتحفيز تطوير الجهاز الحركي العادي لغرض تعزيز قوة العضلات، وتطوير التوازن والتنسيق، وتحسين اللياقة البدنية (انظر "اللياقة والنشاط البدني"، في الصفحة 11).
16. ينبغي على المرضى تجنب الأنشطة التي قد تسبب إصابة (انظر "اللياقة والنشاط البدني"، في الصفحة 11).
17. تعتبر المراقبة المنتظمة للوضع الصحي وتقييم النتائج من المكونات الرئيسية للرعاية (انظر "مراقبة الوضع الصحي والنتائج"، في الصفحة 14).
18. ينبغي تجنب الأدوية التي تؤثر على وظيفة الصفائح، وخاصة حامض الأسيتيلساليسيليك (ASA) والأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (المسكنات)، باستثناء بعض مثبطات (COX-2). الباراسيتامول/ الاسيتامينوفين هو بديل آمن لتسكين الألم (انظر "إدارة الألم"، في الصفحة 15).
19. يجب رفع مستويات العامل إلى مستويات مناسبة قبل إجراء أية عملية جراحية كبرى (انظر العمليات الجراحية والعمليات الكبرى"، على الصفحة 16).
20. نظافة الفم الجيدة أمر ضروري لمنع أمراض اللثة وتسوس الأسنان، والتي تهيئ لنزيف اللثة (انظر "العناية بالأسنان وإدارتها" في صفحة 18).

1.3 الرعاية الشاملة

1. تعزز الرعاية الشاملة الصحة البدنية والنفسية والاجتماعية ونوعية الحياة، مع تخفيض معدلات الاعتلال والوفيات. (المستوى 3) [7-9]
 2. إن الهيموفيليا هو اضطراب نادر معقد التشخيص والإدارة. وتتطلب الرعاية المثلى لهؤلاء المرضى، خاصة الذين لديهم أشكال شديدة من المرض، أكثر من مجرد علاج النزف الحاد.
 3. تتضمن أولويات تحسين الصحة ونوعية الحياة للأشخاص المصابين بالهيموفيليا ما يلي:
 - منع النزف وتلف المفصل
 - العلاج الفوري للنزف
 - معالجة المضاعفات وتشمل:
 - تلف المفاصل والعضلات وغيرها من مضاعفات النزف
 - تكوين المثبط
 - العدوى الفيروسية التي تنتقل عن طريق منتجات الدم
 - الاهتمام بالصحة النفسية
- فريق الرعاية الشاملة**
1. تتحقق أفضل تلبية للاحتياجات واسعة النطاق للأشخاص المصابين بالهيموفيليا وعوائلهم من خلال تقديم الرعاية الشاملة المنسقة من قبل فريق متعدد التخصصات من المتخصصين في الرعاية الصحية، وفقاً للبروتوكولات المقبولة التي تمثل مبادئ وتوجيهات العلاج الوطنية، إذا كانت متوفرة. (المستوى 5) [10-12]
 2. يجب أن يكون فريق الرعاية الشاملة متعدد التخصصات بطبيعته، مع الخبرة والتجربة المباشرة لصحة المرضى البدنية والنفسية الاجتماعية لهم ولأسرهم.
 3. ينبغي أن يتألف الفريق الأساسي من الأعضاء التالية مناصبهم:
 - مدير طبي (يفضل أن يكون طبيب أطفال/ أو أخصائي أمراض الدم للكبار أو طبيب ذو اهتمام وخبرة في الإرقاء)
 - ممرض منسق، والذي:

9. ينبغي لفريق الرعاية الشاملة أن يكون لديه القدرة على دعم أفراد الأسرة. وقد يشمل هذا تحديد الموارد والاستراتيجيات للمساعدة على مواجهة:
- المخاطر والمشاكل الحياتية اليومية، وخاصة التعامل مع النزف
 - التغييرات المرتبطة بمراحل مختلفة من نمو المريض (وخاصة المراهقة والشيخوخة)
 - أمور تتعلق بالتعليم والتوظيف
 - خطر إنجاب طفل مصاب آخر والخيارات المتاحة
10. إقامة علاقة طويلة الأجل بين المرضى / وأسرهم وأعضاء فريق الرعاية الشاملة مما يشجع على الالتزام بمعايير العلاج.

- ينسق توفير الرعاية
- يُثقف المرضى وأسرهم
- يعمل بمثابة أول اتصال للمرضى ذوي المشاكل الحادة أو الذين يحتاجون إلى متابعة
- قادر على تقييم المرضى والمباشرة بتقديم الرعاية الأولية عند الاقتضاء
- خبير العضلات والعظام (أخصائي علاج طبيعي، مهني علاج طبيعي، طبيب فيزيائي، جراح عظام، وطبيب الروماتيزم) الذي يمكنه أن يحدد الوقاية وكذلك العلاج
- أخصائي مختبر
- خبير نفسي (ويفضل أخصائي اجتماعي، أو طبيب نفساني) على دراية بالموارد المجتمعية المتاحة

4. وقد تختلف هذه الأدوار التي يقوم بها أعضاء الفريق الأساسي، اعتماداً على توافر الخبرات والموظفين المدربين وتنظيم الخدمات داخل المركز.

5. ينبغي أن يكون لجميع أعضاء الفريق الأساسي الخبرة والتجربة لعلاج اضطرابات النزف، وينبغي أن يكونوا متوفرين للمرضى في الوقت المناسب وبطريقة مريحة. ويجب توفر الرعاية الكافية في حالات الطوارئ في جميع الأوقات.

6. ومن الضروري توفر موارد الدعم التالية:
- وجود مختبر تخثر قادر على أداء مقاييسات دقيقة لعامل التخثر واختبار المثبط.
 - توفير مراكز عوامل التخثر المناسبة، إما المشتقة من البلازما أو المصنعة، فضلاً عن غيرها من عوامل المرقئ المساعد مثل الديسموبريسين (DDAVP) وحامض الترانيكساميك قدر الممكن.
 - حين تكون مركبات عامل التخثر غير متوفرة، يمكن الحصول على مكونات الدم الآمنة مثل البلازما المجمدة حديثاً (FFP) والراسب القوي.
 - توفير إمكانية تثبيت الأطراف بواسطة الجبائر أو الأربطة الضاغطة بالإضافة إلى الوسائل المساعدة على الحركة.

7. ينبغي أيضاً أن يضم فريق الرعاية الشاملة أو يتمكن من الوصول إلى:

- أخصائي الألام المزمنة
- طبيب أسنان
- طبيب وراثية
- طبيب كبد
- أخصائي الأمراض المعدية
- أخصائي المناعة
- النساء/ التوليد
- المستشار المهني

8. ويلزم وجود بروتوكولات إدارة مكتوبة لضمان استمرارية الرعاية على الرغم من التغييرات في موظفي العيادة.

وظائف برنامج الرعاية الشاملة

1. توفير أو تنسيق الرعاية والخدمات للمرضى الداخليين (أي أثناء الإقامة في المستشفى) والعيادات الخارجية (العيادة والزيارات الأخرى) للمرضى وأسرهم.
- يجب رؤية المرضى من قبل جميع أعضاء الفريق الأساسي على الأقل مرة واحدة في العام (وكل ستة أشهر للأطفال) للحصول على تقييم كامل للدم وللجهاز العضلي الهيكلي، والوضع النفسي الاجتماعي لوضع ومراجعة وتحسين خطة الرعاية الشاملة للفرد. ويمكن أيضاً أن تتم الإحالة إلى الخدمات الأخرى خلال هذه الزيارات. (المستوى 5) [13، 14]
 - يجب وضع خطة رعاية مع المريض وإرسالها إلى جميع المعالجين ومرافق الرعاية. إذ أن التواصل بين المعالجين أمر مهم.
 - يمكن للمراكز الصحية الصغرى والأطباء الخاصون تقديم الرعاية الأولية وإدارة بعض المضاعفات، من خلال التشاور باستمرار مع مركز الرعاية الشاملة (وخاصة بالنسبة للمرضى القاطنين بعيداً من أقرب مركز لعلاج الهيموفيليا).
2. بدء وتقديم التدريب والإشراف على العلاج في المنزل مع تركيزات عامل التخثر المتاحة.
3. تثقيف المرضى وأفراد أسرهم وغيرهم من مقدمي الرعاية للتأكد من تلبية احتياجات المرضى.
4. جمع البيانات عن أماكن النزف، وأنواع وجرات الأدوية المعطاة، وتقييم النتائج على الأمد الطويل (مع الإشارة إلى وظيفة الجهاز العضلي والعظمي خصوصاً)، والمضاعفات الناجمة عن المعالجة، والعمليات الجراحية. ومن الأفضل تسجيل هذه المعلومات في سجل على الكمبيوتر وينبغي تحديثها بانتظام من قبل شخص معين والمحافظة عليها وفقاً لقوانين السرية والأنظمة الوطنية الأخرى. ستعمل منهجية جمع البيانات على:

- 5. إجراء البحوث الأساسية والسريية حيثما أمكن ذلك. وبما أن عدد المرضى قد يكون محدوداً لكل مركز، فمن الأفضل إجراء البحوث السريية بالتعاون مع مراكز أخرى لعلاج الهموفيليا.
- تسهيل مراجعة الخدمات المقدمة من قبل مركز علاج الهموفيليا ودعم تحسينات تقديم الرعاية.
- المساعدة على تقدير حجم الموارد اللازمة.
- تعزيز التعاون بين المراكز في تبادل ونشر البيانات.

1.4 اللياقة والنشاط البدني

1. يجب تشجيع النشاط البدني لتعزيز اللياقة البدنية والتطور الطبيعي للجهاز العصبي والعضلي، مع الاهتمام بتقوية العضلات والتنسيق واللياقة البدنية العامة، والأداء البدني، ووزن الجسم الصحي، وتقدير الذات. (المستوى 2) [15]
2. ربما تنخفض كثافة العظام لدى الأشخاص المصابين بالهموفيليا [16، 17].
3. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من اختلال وظيفي كبير في الجهاز العضلي والهيكل، ينبغي تشجيع أنشطة حمل الأثقال التي تعزز تطوير والمحافظة على كثافة جيدة للعظام، وبالحد الذي تسمح به صحة مفاصلهم. (المستوى 3) [16]
4. يجب أن يعكس اختيار الأنشطة تفضيلات الفرد/اهتماماته، وقدرته، وحالته البدنية، والعادات المحلية، والموارد.
5. يجب تشجيع الرياضات التي ليس فيها اتصال بدني مثل السباحة، والمشي، والغولف، وكرة الريشة والرمية، وركوب الدراجات، التجديف، والإبحار، وتنس الطاولة.
6. يُفضّل تجنب الرياضات ذات الاتصال البدني العنيف والتصادم مثل كرة القدم والهوكي، والرجبي والملاكمة والمصارعة، فضلاً عن الأنشطة عالية السرعة مثل سباق الموتوكروس والتزلج، وذلك بسبب احتمال حصول إصابات مهددة للحياة، إلا إذا كان للشخص وقاية جيدة ضد هذه الأنشطة.
7. يجب تشجيع البرامج الرياضية المنظمة على حساب الأنشطة غير المنظمة، حيث قد لا تتوفر المعدات الواقية والإشراف.
8. على المريض استشارة أخصائي الجهاز العضلي والهيكل قبل الانضمام إلى الأنشطة البدنية لمناقشة مدى ملاءمتها، وأدائها الواقية، والوقاية من الأمراض (العامل وغيره من التدابير)، والمهارات البدنية المطلوبة قبل المباشرة في النشاط. وهذا مهم خصوصاً إذا كان المريض يعاني من أية مشكلة/ أو مفاصل مستهدفة [18].
9. يمكن حماية المفاصل المستهدفة بالأقواس أو الجبائر أثناء النشاط، وخصوصاً حين لا توجد أية تغطية لعامل التخثر. (المستوى 4) [19، 20]
10. ينبغي المباشرة بالأنشطة تدريجياً بعد النزف لتقليل فرصة حدوث النزف مرة أخرى.

1.5 الرعاية المساعدة

1. إن المعالجات المساعدة مهمة، وخصوصاً حيث تكون تركيزات عامل التخثر محدودة أو غير متوفرة، وقد تقلل من كمية منتج المعالجة المطلوب.
2. تدابير الإسعافات الأولية: إضافة إلى رفع مستوى العامل بواسطة تركيزات عامل التخثر (أو الديسموبريسين في الهموفيليا A الخفيفة)، يمكن استخدام (جبيرة) للحماية، والراحة، والتلج، والضغط، والرفع، وما يطلق عليها جميعاً (PRICE)، كعوامل إدارة مساعدة عند حدوث النزف في العضلات والمفاصل.
3. إن العلاج الطبيعي وإعادة التأهيل مهمان بصورة خاصة للتحسين الوظيفي والنقاهاة بعد النزف الحاصل في الجهاز العضلي والهيكل والمفاصل لذوي اعتلال المفاصل الهموفيلي المستقر (انظر "مبادئ العلاج الطبيعي/ الطب البدني في الهموفيليا"، في الصفحة 60).
4. الأدوية المضادة لحل الفيبرين (مثل حامض الترانيكساميك، حامض الإيسيلون أمينوكابرويك) فعالة كعلاج مساعد لنزيف الأغشية المخاطية وخلع الأسنان (انظر "حامض الترانيكساميك"، في الصفحة 44 و"حامض الأمينوكابرويك"، في الصفحة 45).
5. يمكن استخدام بعض مثبطات COX-2 بترو لمعالجة التهاب المفاصل بعد النزف الحاد والتهاب المفاصل المزمن (انظر "إدارة الألم"، في الصفحة 15).

1.6 العلاج الوقائي بعامل التجلط

1. المعالجة الوقائية (Prophylaxis) هي علاج عن طريق الحقن في الوريد للعامل المركز لغرض منع النزف المتوقع.
2. تأسست المعالجة الوقائية من خلال الملاحظة أن مرضى الهموفيليا المعتدلة ذوي مستوى عامل التخثر <1 وحدة دولية/ ديسيلتر نادراً ما يواجهون النزف التلقائي ولديهم وقاية أفضل بكثير لوظيفة المفاصل [21-24].
3. تمنع الوقاية النزف وتلف المفاصل وينبغي أن يكون الهدف من العلاج المحافظة على الوظائف العضلية والعظمية الطبيعية. (المستوى 2) [24-29]
4. لقد تبين أن الاستبدال الوقائي لعامل التخثر يكون مفيداً حتى عندما لا تتم المحافظة على مستويات العامل أعلى من وحدة دولية واحدة لكل ديسيلتر في جميع الأوقات. [26، 29، 30]
5. من غير الواضح ما إذا كان على جميع المرضى البقاء على العلاج الوقائي إلى أجل غير مسمى أثناء انتقالهم في مراحل البلوغ. على الرغم أن بعض البيانات تشير إلى أن نسبة من البالغين الأصغر سناً يمكن أن تبلى بلائاً حسناً عند وقف العلاج الوقائي [31]، وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات قبل إمكانية تقديم توصية واضحة [32].
6. لدى المرضى الذين يعانون من النزف المتكرر، وخاصة في المفاصل المستهدفة، يمكن للوقاية قصيرة الأمد لمدة أربعة إلى ثمانية أسابيع أن تستخدم لقطع دورة النزف. ويمكن الجمع بين هذه المعالجة مع العلاج الطبيعي المكثف أو تشجيع بطانة الغشاء الزليلي. (المستوى 3) [33، 34]
7. لا تعكس المعالجة الوقائية الضرر الحاصل في المفصل، إلا أنها تقلل عدد مرات حدوث النزف وقد تؤدي إلى إبطاء تقدم مرض المفاصل وتحسن من نوعية الحياة.
8. تمارس معالجة الوقاية حالياً في الدول التي لا توجد فيها قيود كبيرة على الموارد وهي علاج مكلف وغير ممكن إلا إذا تم تخصيص موارد كبيرة لرعاية مرضى الهموفيليا. ومع ذلك، فإنها فعالة من حيث التكلفة على المدى البعيد كونها تلغي التكلفة العالية المرتبطة بإدارة اللاحقة للمفاصل المتضررة وتحسن من نوعية الحياة.
9. في البلدان التي تفرض قيوداً كبيرة على الموارد، قد يكون إعطاء الجرعات المنخفضة من العلاج الوقائي بشكل متكرر خياراً فعالاً.
10. تهدف دراسات التكلفة الفعالة إلى تحديد الجرعة الدنيا اللازمة للسماح بالحصول على المعالجة الوقائية في أماكن أكثر من العالم.

جدول 1-4 تعاريف بروتوكولات المعالجة ببدائل العامل [64]

التعريف	البروتوكول
تُقدم المعالجة في وقت يكون فيه النزف واضحاً سريرياً	المعالجة العرضية ("عند الطلب")
تبدأ المعالجة المنتظمة المستمرة* في حال عدم وجود أمراض مفاصل عظمية غضروفية موثقة، محددة من خلال فحص بدني و/ أو تصوير بالأشعة، والتي بدأت قبل نزف المفاصل الكبرى الثاني الواضح سريرياً وبعمر 3 أعوام**	الوقاية المستمرة الوقاية الأولية
تبدأ المعالجة المنتظمة المستمرة* بعد نزفين أو أكثر في المفاصل الكبرى** وقبل ظهور مرض المفاصل الموثق بالفحص البدني والتصوير بالأشعة	الوقاية الثانوية
تبدأ المعالجة المنتظمة المستمرة* بعد ظهور مرض المفاصل الموثق بالفحص البدني والتصوير بالأشعة العادية للمفاصل المتضررة	الوقاية الثالثة
المعالجة المقدمة لمنع النزف لفترات لا تتجاوز 45 أسبوعاً في العام	الوقاية المتقطعة ("الدورية")

*يتم تعريف الاستمرارية على أنها القصد للمعالجة لمدة 52 أسبوعاً للعام وتلقي ما لا يقل عن تردد محدد الأسبوعية من الحقن لمدة 45 أسبوعاً على الأقل (85%) من العام بنظر الاعتبار.
**المفاصل الكبرى = الكاحلين والركبتين والوركين والمرفقين والكتفين

3. يجب أن يكون البروتوكول مبنياً على حالة كل مريض قدر المستطاع، وعلى أساس العمر، التوصيل الوريدي، نمط النزف الظاهر، النشاط، وتوافر تركيزات عامل التخثر.
4. هناك أحد الخيارات لعلاج الأطفال الصغار جداً، وهو أن تبدأ الوقاية مرة واحدة في الأسبوع وتتم زيادتها استناداً إلى النزف والتوصيل الوريدي.
5. من الأفضل أن تُعطى معالجة الوقاية في الصباح لتغطي فترات النشاط.
6. يُنصح بمنح المعالجة الوقائية لتركيزات عامل التخثر قبل المباشرة في الأنشطة ذات مخاطر الإصابة الأعلى. (المستوى 4) [18، 34، 35]

مخطط إعطاء الجرعات

1. هناك بروتوكولان لمعالجة الوقاية المستخدمة حالياً والتي لها بيانات طويلة الأمد:
 - بروتوكول مالمو: 25-40 وحدة دولية/ كجم لكل جرعة تمنح ثلاث مرات في الأسبوع للمصابين بالهيموفيليا A، ومرتين أسبوعياً للمصابين بالهيموفيليا B.
 - بروتوكول أوترخت: 15-30 وحدة دولية / كجم لكل جرعة تمنح ثلاث مرات في الأسبوع للمصابين بالهيموفيليا A، ومرتين أسبوعياً للمصابين بالهيموفيليا B.
2. ومع ذلك، يتم اتباع بروتوكولات متعددة ومختلفة لمعالجة الوقاية، حتى ضمن البلد الواحد، والنظام الأمثل ما زال قيد التحديد.

1.7 المعالجة المنزلية

7. ينبغي أن يحتفظ المرضى أو أولياء أمورهم بسجل للنزيف (ورقي أو إلكتروني) يتضمن تاريخ ومكان النزف، والجرعة ورقم المنتج المستخدم، والتأثير الناتج.
8. يجب مراجعة ومراقبة تقنيات الحقن في الدم وسجلات النزف في زيارات المتابعة.
9. يمكن المباشرة بالرعاية المنزلية للأطفال الصغار ذوي الوصول الوريدي الكافي من قبل أفراد الأسرة من الذين خضعوا لتدريب كاف. يمكن للأطفال الأكبر عمراً والمراهقين تعلم الحقن في الوريد ذاتياً بوجود دعم من الأسرة.
10. يمكن أن يؤدي جهاز الوصول الوريدي المزروع (Port-A-Cath) إلى حقن أسهل بكثير، وربما يكون مطلوباً لإعطاء حقن الوقاية للأطفال الأصغر سناً. (المستوى 2) [39، 40]
11. ومع ذلك، تحتاج مخاطر الجراحة، والعدوى المحلية، والجلطة المصاحبة لهذه الأجهزة إلى موازنة إزاء مزايا بدء الوقاية المكثفة في وقت مبكر. (المستوى 2) [41، 42]
12. يجب أن يبقى جهاز الوصول الوريدي نظيفاً بشكل دقيق وأن يتم غمره على نحو كاف بعد كل جرعة لمنع تشكل الجلطة [41].
1. حيثما أمكن بطريقة صحيحة، يجب التعامل مع حالة الأشخاص ذوي الهيموفيليا في المنزل.
2. تتيح المعالجة المنزلية الوصول الفوري إلى عامل التخثر وبالتالي العلاج الأمثل المبكر، مما يؤدي إلى تقليل الألم، والخلل الوظيفي، والعجز طويل الأمد وخفض دخول المستشفى بسبب المضاعفات بشكل ملحوظ. (المستوى 3) [36، 37]
3. المزيد من التحسينات في جودة الحياة وتتضمن حرية أكبر في السفر والاشتراك في الأنشطة البدنية، ونسبة غياب أقل، وزيادة في الاستقرار الوظيفي [38].
4. يمكن أن تُنجز المعالجة المنزلية بشكل مثالي باستخدام تركيزات عامل التخثر أو المنتجات الأخرى الآمنة المحففة بالتجميد، التي يمكن تخزينها في ثلاجة المنزل، ويمكن تركيبها بسهولة.
5. يجب أن تُجرى المعالجة المنزلية تحت إشراف فريق الرعاية الشاملة عن كثب، وينبغي أن تبدأ فقط بعد قدر كاف من التعليم والتدريب. (المستوى 3) [36، 37]
6. ينبغي أن يركز التعليم على المعرفة العامة بالهيموفيليا، والتعرّف على النزف والمضاعفات الشائعة؛ تدابير الإسعافات الأولية؛ حساب الجرعات، والإعداد والتخزين والتعامل مع تركيزات عامل التخثر؛ تقنيات التعقيم؛ إجراء البزل الوريدي (أو الوصول إلى القسطرة الوريدية المركزية)؛ حفظ السجلات؛ التخزين السليم والتخلص من الحقن/ الأدوات الحادة، والتعامل مع انسكابات الدم. ومن المفيد الحصول على برنامج يمنح شهادة للمشاركين.

1.8 مراقبة الحالة الصحية والنتائج

1. يتيح التقييم الموحد المنتظم كل 12 شهراً على الأقل تقييمات طويلة الأمد للأفراد المرضى ويمكن أن يحدد المشاكل الجديدة أو المحتملة في مراحلها المبكرة بحيث يمكن تعديل خطط العلاج. (المستوى 3) [14، 26، 34]
2. يجب أن يتابع فريق الرعاية متعدد التخصصات المرضى بعد كل نوبة نزف حاد.
3. يجب تقييم ما يلي وينبغي مراجعة التعليم وتعزيزه:
 - الأمور المتعلقة بالوصول إلى الوريد
 - الأمور المتعلقة بالإرقاء (سجل النزف)
 - استخدام المنتجات للمعالجة البديلة والاستجابة لها
 - وضع الجهاز العضلي والعظمي: الاختلال والوظيفة من خلال تقييم سريري للمفاصل والعضلات، وتقييم أشعة سنوي أو كما يُشار إليه (انظر "مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي"، في الصفحة 57)
 - عدوى نقل الدم: غالباً HBV، HCV، HIV وغيرها إذا تم تأشيرها (انظر "انتقال العدوى المنقولة وغيرها من المضاعفات المرتبطة بها"، في الصفحة 65)
 - تكوين المثبطات (انظر "المثبطات"، في الصفحة 62)
 - الوضع النفسي الاجتماعي العام
 - صحة الأسنان والفم
4. تتوفر عدة مؤشرات محددة للهيموفيليا لقياس عجز المفاصل ووظائفها، وتشمل الأنشطة والمشاركة فيها. وتضم هذه:
 - العجز:
 - السريري: مؤشر الفحص البدني للاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH (ويُعرف أيضاً باسم مؤشر جيلبرت)، مؤشر صحة مفاصل الهيموفيليا (HJHS)
 - التصوير بالأشعة: مؤشر بيترسون، تصوير الرنين المغناطيسي (MRI)، ونشاط درجات الموجات فوق الصوتية
 - قائمة فعاليات الهيموفيليا (HAL)، قائمة فعاليات الهيموفيليا للأطفال (PedHAL)، مؤشر الاستقلال الوظيفي في الهيموفيليا (FISH)
 - جودة الحياة المتعلقة بالصحة: (HaemoQol) نتائج الهيموفيليا الكندية: أداة تقييم حياة الأطفال ([CHO-KLAT])
5. للمزيد من المعلومات حول مؤشرات الفحوصات الوظيفية والبدنية المتاحة، انظر الخلاصة الوافية لأدوات التقييم (Compendium of Assessment Tools) الصادرة عن الاتحاد الدولي للهيموفيليا WFH على الرابط: www.wfh.org/assessment_tools

1.9 التعامل مع الألم

1. الآلام الحادة والمزمنة شائعة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا. إن التقييم الكافي لسبب الألم أساسي لتوجيه العلاج المناسب.
- 1.1 **الألم الناجم عن الوصول إلى الوريد**
 1. عموماً، لا تُمنح أية مسكنات للألم.
 2. قد يكون استخدام رذاذ أو مرهم مخدر موضعي في موقع الوصول الوريدي لدى بعض الأطفال مفيداً.
- 1.2 **الألم الناجم عن نزف المفاصل أو العضلات**
 1. في حين يجب إعطاء عامل التخثر المركز في أسرع وقت ممكن لوقف النزف، ففي كثير من الأحيان تكون هناك حاجة لإعطاء أدوية إضافية للسيطرة على الألم (انظر الجدول 1-5).
 2. تشمل التدابير الأخرى الحزم الباردة، وعدم التحريك، والجبائر، والعكازات [44].
- 1.3 **ألم ما بعد العمليات الجراحية**
 1. ينبغي تجنب الحقن العضلي للمخدر.
 2. ينبغي علاج الألم ما بعد العملية الجراحية بالتنسيق مع طبيب التخدير.
 3. بدايةً، يمكن إعطاء المورفين في الوريد أو غيره من المسكنات المخدرة، وتتبعها مواد الأفيون عن طريق الفم مثل الترامادول، الكوديين، الهيدروكودون، وغيرها.
 4. حين يبدأ الألم بالتناقص، يمكن استخدام الباراسيتامول/اسيتامينوفين.
- 1.4 **الألم الناجم عن الاعتلال المفصلي المزمّن المصاحب للهيموفيليا**
 1. يتطور الاعتلال المفصلي المزمّن المصاحب للهيموفيليا لدى المرضى الذين لم يتلقوا العلاج بتركيزات عامل التخثر على نحو كاف لوقف نزيف المفاصل.
 2. يشمل العلاج التدريب الوظيفي، والتكيف، ومسكن ألم كاف على النحو المقترح في الجدول 1-5 (المستوى 2) [15، 45]

3. تلعب مثبطات COX-2 دوراً أكبر في هذه الحالة. (المستوى 2) [46، 47]
4. وينبغي تجنب المسكنات الأخرى. (المستوى 2) [48]
5. عندما يكون الألم معوقاً، فقد يمكن الإحالة لجراحة العظام. (المستوى 5) [49]
6. ينبغي إحالة المرضى الذين يعانون من ألم مستمر إلى فريق متخصص بعلاج الألم.

جدول 1-5 استراتيجيات إدارة الألم للمرضى المصابين بالهيموفيليا

باراسيتامول / اسيتامينوفين إن لم يكن فعالاً ↓	1
مثبطات COX-2 (مثل: سيليكوكسيب، ميلوكسيكام، نيميسوليد وغيرها؛ أو باراسيتامول / اسيتامينوفين زائداً كوداين (3-4 مرات يومياً) أو باراسيتامول / اسيتامينوفين زائداً ترامادول (3-4 مرات يومياً)	2
المورفين: استخدام منتج بطيء الإطلاق مع إفراج سريع الإطلاق. زيادة منتج الإطلاق البطيء، إذا تم استخدام منتج الإطلاق السريع أكثر من 4 مرات يومياً	3

ملاحظات:

- إذا تم إيقاف الأدوية لمدة من الوقت لأي سبب كان، ينبغي على المرضى الذين تناولوا وتحملوا جرعة عالية من الأدوية المخدرة البدء مرة ثانية بتناول الأدوية بجرعة أقل، أو استخدام مسكن ألم أقل قوة، وتحت إشراف الطبيب.
- وينبغي استخدام مثبطات COX-2 بحذر مع المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي.

1.10 الجراحة والعمليات الشاملة

1. قد تكون العمليات الجراحية مطلوبة للمضاعفات المرتبطة بالهيموفيليا أو للأمراض غير ذات الصلة. والأمور الآتية لها أهمية بالغة عند إجراء عملية جراحية للأشخاص المصابين بالهيموفيليا:
2. تتطلب العمليات الجراحية للمرضى المصابين بالهيموفيليا تخطيطاً إضافياً وتفاعلاً مع فريق الرعاية الصحية أكثر مما هو مطلوب للمرضى الآخرين.
3. من الأفضل التعامل مع حالة مريض الهيموفيليا الذي يحتاج لإجراء عملية جراحية بالتشاور مع مركز علاج شامل للهيموفيليا. (المستوى 3) [50، 51]
4. ينبغي أن يكون لطبيب التخدير الخبرة في علاج مرضى اضطرابات النزف.
5. يتطلب الأمر دعماً مختبرياً كافياً لتقديم مراقبة موثوق بها لمستوى عامل التخثر واختبار المثبط.
6. ينبغي أن يشمل التقييم المسبق للعملية مراقبة المثبط وفحص المثبط، وخاصة إذا كان مستوى العامل المستبدل أقل بكثير مما كان متوقعاً. (المستوى 4) [52، 53]
7. ينبغي أن يتم تحديد موعد العملية الجراحية في وقت مبكر من الأسبوع، ووقت مبكر من اليوم للحصول على الدعم الأمثل من المختبر وبنك الدم، إذا لزم الأمر.
8. ينبغي توفير كميات كافية من تركيزات عامل التخثر للعملية الجراحية نفسها والمحافظة على تغطية كافية بعد العملية طوال المدة الزمنية اللازمة للشفاء أو إعادة التأهيل.
9. إذا لم تكن تركيزات عامل التخثر متوفرة، فستكون هناك حاجة إلى ما يكفي من دعم بنك الدم من مكونات البلازما.
10. تعتمد الجرعة ومدة تغطية تركيز عامل التخثر على نوع العملية الجراحية (انظر الجداول في الصفحات 74 و75).
11. يمكن الحكم على فعالية العمليات الجراحية للإرقاء وفقاً للمعايير المعروفة من قبل اللجنة العلمية والمواصفات للجمعية الدولية لتجلط وتخثر الدم (International Society on Thrombosis and Haemostasis) (انظر الجدول 1-6).
12. المرضى الذين يعانون من الهيموفيليا A الخفيفة، وكذلك المرضى الذين يتلقون بدائل مكثفة للعامل للمرة الأولى، معرضون لخطر تكوّن المثبط وينبغي عليهم إعادة الفحص بعد 4-12 أسبوعاً من العملية. (المستوى 4) [54]

13. من المستحسن المراقبة الدقيقة للمثبط أيضاً لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A غير الشديدة الذين يتلقون نقل دم باستمرار بعد العملية الجراحية [55].
14. إن نقل تركيزات العامل/ وعوامل الإرقاء ضروري قبل العمليات التشخيصية الكبرى مثل البزل القطني، وتحديد غاز الدم الشرياني، أو أية عملية تنظير مع أخذ عينة من الأنسجة.

جدول 6-1 تعريف معدل كفاية الإرقاء للعمليات الجراحية [64]

ممتاز	جيد	مقبول	ضعيف/ لا يوجد
تشابه فقدان الدم أثناء العمليات الجراحية وبعدها (في حدود 10%) لغير مرضى الهيموفيليا. • لا حاجة لجرعات إضافية (غيرمخطط لها) من العوامل FIX/ FVIII والعوامل العابرة المطلوبة و • مكونات الدم المنقول المطلوبة مشابهة لغير مرضى الهيموفيليا	زيادة طفيفة فوق المتوقع في فقدان الدم أثناء العمليات الجراحية و/ أو بعدها لغير مرضى الهيموفيليا (ما بين 10-25% من المتوقع)، إلا أنه يتم الحكم على الفرق من قبل الجراح/ طبيب التخدير المشترك على أن الكمية ضئيلة سريرياً. • لا حاجة لجرعات إضافية (غيرمخطط لها) من العوامل FIX/ FVIII والعوامل العابرة المطلوبة و • مكونات الدم المنقول المطلوبة مشابهة لغير مرضى الهيموفيليا	فقدان الدم أثناء العمليات الجراحية و/ أو بعدها يفوق التوقعات (50-25% من المتوقع) لغير مرضى الهيموفيليا، ويتطلب الأمر معالجات إضافية. • مطلوب جرعات إضافية (غيرمخطط لها) من العوامل FIX/ FVIII والعوامل العابرة المطلوبة و • زيادة في مكونات الدم (ضمن طويتين) عن احتياجات الدم المنقول المتوقعة	فقدان كبير للدم أثناء العمليات الجراحية و/ أو بعدها يفوق التوقعات بشكل كبير (>50%) لغير مرضى الهيموفيليا، مما يتطلب تدخلاً، ولا يمكن تفسيره بأي أمر جراحي أو طبي سوى بالهيموفيليا. • انخفاض غير متوقع في ضغط الدم أو نقل غير متوقع إلى غرفة العناية المركزة نتيجة للنزف أو • زيادة كبيرة في مكونات الدم (أكثر من طويتين) عن احتياجات الدم المنقول المتوقعة

ملاحظات:

- بغض النظر عن تقديرات فقدان الدم أثناء العملية الجراحية، يمكن أيضاً استخدام بيانات عن مستويات الهيموغلوبين قبل وبعد العملية، وعدد وحدات خلايا الدم الحمراء المركزة المنقولة التي قد تُستخدم، عند الاقتضاء، لتقدير فقدان الدم أثناء العملية.
- يجب أن يتم تقييم الإرقاء الجراحي من قبل جراح و/ أو طبيب تخدير مشترك، وينبغي إكمال التوثيق خلال 72 ساعة بعد العملية.
- يمكن تصنيف العملية الجراحية كعملية كبرى أو صغيرة. وتُعرّف العملية الجراحية الكبرى على أنها العملية التي تتطلب دعم إرقاء لمدة تتعدى 5 أيام متصلة.

1.11 رعاية الأسنان ومعالجتها

1. إن نظافة الفم الجيدة بالنسبة للأشخاص المصابين بالهيموفيليا أساسية لمنع مرض اللثة ونخر الأسنان، والذي يؤدي إلى نزيف اللثة.
2. ينبغي إجراء فحص الأسنان بانتظام، منذ الوقت الذي تبدأ فيه أسنان الطفل بالظهور.
3. يجب تنظيف الأسنان مرتين يومياً بفرشاة ذات خشونة متوسطة لإزالة تراكمات الكلس.
4. يجب استخدام خيط تنظيف الأسنان وفرش تنظيف لما بين الأسنان متى ما أمكن ذلك.
5. يجب استخدام معجون الأسنان المحتوي على الفلورايد في المناطق التي لا يتوفر فيها الفلورايد الطبيعي في الماء. ويمكن أيضاً وصف مكملات الفلورايد من قبل طبيب الأسنان إذا كان ذلك مناسباً.
6. يجب الأخذ بعين الاعتبار تقييم أخصائي العظام للمرضى
7. إن التنسيق الوثيق بين جراح الأسنان وفريق معالجة الهيموفيليا أساسي لتقديم رعاية أسنان شاملة جيدة.
8. يمكن تنفيذ المعالجة بأمان تحت التخدير الموضعي باستخدام تشكيلة التقنيات الكاملة المتوفرة لجراحي الأسنان. عادة ما يتم إجراء عمليات التخليل، الحليمة الداخلية، وحَقْن الأربطة الداخلية في ظل وجود مستوى العامل ما بين (20-40%) حيث من الممكن بالنسبة لذوي الخبرة الكافية إعطاء تلك الحقن من دونه (المستوى 4) [57، 58]
9. قد يكون العلاج من وحدة هيموفيليا مطلوباً قبل انسداد عصب اللهاة السفلى أو التخليل اللساني.
10. يجب إجراء قلع الأسنان أو العمليات الجراحية

(ملعقة شاي من الملح في قرح من الماء الدافئ) في اليوم التالي للمعالجة والاستمرار بذلك لخمس أو سبعة أيام أو حتى يبرأ الفم.

15. يجب الإبلاغ عن النزف المطول و/أو الصعوبة في التحدث أو البلع أو التنفس بعد معالجة الأسنان إلى طبيب أمراض الدم أو جراح الأسنان فوراً.

16. ينبغي تجنب الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) والأسبرين.

17. ستساعد جرعة من الباراسيتامول/الأسيتامينوفين كل ست ساعات لمدة يومين أو ثلاثة أيام على منع الألم التالي للقلع.

18. ينبغي ألا يؤثر وجود العدوى المنتقلة بالدم على توفر معالجة الأسنان.

19. يتطلب منع النزف في وقت العمليات الجراحية للأسنان لدى المرضى ذوي مثبطات العامل الثامن (FVIII) والتاسع (FIX) التخطيط بعناية [61].

المنفذة داخل تجويف الفم ضمن خطة للتعامل مع الإرقاء، وباستشارة أخصائي أمراض الدم. (المستوى 3) [51]

11. عادة ما يتم استخدام حامض الترانيكساميك أو حامض الإيسيلون أمينوكرابريك (EACA) بعد العمليات الجراحية لتقليل الحاجة إلى المعالجات البديلة. (المستوى 4) [59، 60]

12. ينبغي صرف المضادات الحيوية الفموية فقط في حالة الضرورة السريرية.

13. يمكن أيضاً اتخاذ تدابير إرقائية موضعية كلما أمكن ذلك عقب قلع الأسنان. وتشمل المنتجات المثالية السيولوز وصمغ الفبرين.

14. وبعد قلع السن، ينبغي نصح المريض بتجنب تناول الأغذية والمشروبات الساخنة حتى يعود إليه الشعور الطبيعي. ويجب تجنب التدخين، إذ يمكن أن يسبب مشاكل في التماثل للشفاء. ينبغي البدء بغسل الفم بانتظام بالماء الملح الدافئ

References

- Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
- Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
- Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
- Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf accessed 2011 09 04.
- de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
- Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*
- Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
- Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
- Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
- Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
- Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
- Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.

29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents-- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.
40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. 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;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.

55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948–1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504–9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. 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;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.

2 التعامل مع الحالات الخاصة

2.1 حاملات المرض

1. الهيموفيليا هو اضطراب مرتبط بالكروموسوم X وعادة يصيب الذكور، بينما تكون الإناث حاملات للمرض.
2. حاملات المرض الملزمات هُن:
 - بنات شخص مصاب بالهيموفيليا
 - أمهات ابن واحد مصاب بالهيموفيليا واللاتي لديهن واحد على الأقل من أفراد الأسرة الآخرين مصاب بالهيموفيليا
 - أمهات ابن واحد مصاب بالهيموفيليا واللاتي لديهن أحد أفراد الأسرة حامل معروف لجين الهيموفيليا
 - أمهات اثنين أو أكثر من الأبناء المصابين بالهيموفيليا
3. إن الوسط المتوقع لمستوى عامل التخثر لدى النساء الناقلات للهيموفيليا هو 50% من المستويات الموجودة لدى الأشخاص الأصحاء [1، 2].
4. معظم حاملات المرض لديهن الأعراض.
5. قد يكون لدى النساء الحاملات ذوات مستويات عامل التخثر ما بين 40%-60% من الحد الطبيعي ميل متزايد للنزيف [3].
6. قد يكون لدى القليل من حاملات المرض مستويات عامل التخثر في مدى الهيموفيليا - معظمها في الفئة الخفيفة - ولكن في حالات نادرة، يمكن أن يكون لحاملات المرض مدى معتدل أو شديد بسبب التعطيل الصبغي الشديد. (انظر الجدول 1-1)
7. قد تكون للنساء الحاملات ذوات مستويات عامل التخثر الواقع في نطاق الهيموفيليا أعراض لمظاهر النزف تتناسب مع درجة النقص في عامل التخثر، وخصوصاً أثناء الإصابات والعمليات الجراحية [3].
8. تُعد غزارة الطمث والنزف بعد التدخلات الطبية هي المظاهر الأكثر شيوعاً بين النساء الحاملات للمرض ذوات المستويات المنخفضة بشدة من العامل [3].
9. يجب أن تُصنف النساء الحاملات ذوات المستويات المنخفضة من عامل التخثر على أنهن مصابات بالهيموفيليا بدرجة شدة مناسبة وتتم إدارة حالتهن وفقاً لذلك.
10. تُعد حبوب منع الحمل والعوامل المضادة لحل الفبرين مفيدة في السيطرة على أعراض غزارة الطمث.
11. تزداد مستويات العامل الثامن (VIII) زيادة كبيرة أثناء الحمل. ومع ذلك، فقد لا تتغير مستويات العامل التاسع (IX) بشكل ملحوظ في العادة [4].
12. يجب أن تجري القرابات المباشرات (أم، أخوات، بنات) للشخص المصاب بالهيموفيليا فحص مستوي عامل التخثر لديهن، وخصوصاً قبل أي تدخل طبي مكثف، أو ولادة، أو إذا حدثت أية أعراض. (المستوى 3) [3، 5]

2.2 الاختبارات الجينية/ الاستشارة وتشخيص ما قبل الولادة

1. ينبغي تقديم الاختبارات الجينية لحالة النساء الحوامل حيثما توفر وأمكن ذلك، لأفراد عوائل المصابين بالمرض من الإناث المعرضات لخطر الإصابة لتسهيل الاستشارة الوراثية، وتشخيص ما قبل الولادة، إذا رغبت الأسرة بذلك. (المستوى 4) [6]
2. لقد أصبح تحليل الطفرة القائمة على الـ DNA للتعرف على الطفرة المحددة المسؤولة عن الهيموفيليا في عائلة معينة أسهل من الناحية التقنية ومتاحاً على نطاق أوسع. ويسهل هذا تحديد النساء الناقلات وتشخيص ما قبل الولادة لأجنة الذكور.
3. إن الاستشارة الوراثية هي أمر أساسي لمساعدة الأشخاص المصابين بالهيموفيليا والناقلات لها، وأسرهم في اتخاذ خيارات أكثر استنارة.
4. ويُقدم تشخيص ما قبل الولادة عادة عندما يتم الأخذ بالاعتبار إنهاء الحمل إذا تم التعرف على جنين مصاب. ومع ذلك، يمكن أن يتم ذلك أيضاً لمساعدة الأسرة على الاستعداد والتخطيط للولادة. ويفضل تجنب الولادة باستخدام الوسائل المساعدة في حالة الجنين المصاب.
5. يمكن تحديد جنس الجنين باستخدام PCR معين في الكروموسوم Y من بلازما الأمهات/ المصل بعد 7-9 أسابيع من الحمل [7، 8] أو بواسطة الموجات فوق الصوتية في بداية الأسبوع 11 للحمل [9].
6. إن الطريقة الرئيسية لتشخيص ما قبل الولادة هي أخذ عينة من الغشاء المشيمي (CVS)، أو الخزعة، ومن الأفضل أن يتم ذلك بين الأسابيع 9-14 من الحمل. قد تصاحب الخزعة المأخوذة في وقت سابق مضاعفات متزايدة تشمل تشوهات في أطراف الجنين. (المستوى 1) [10-13]
7. ويمكن أن يُجرى فحص صحة الجنين في الأسابيع 15-17 من الحمل [11].
8. من المهم أن تكونوا على علم وأن تتبعوا القوانين ذات الصلة التي تحكم هذه العمليات في البلد الذي يتم فيه تقديم الخدمة.
9. بالنسبة لحاملات المرض ذوات المستويات المنخفضة من العامل (>50 وحدة دولية/ دل)، قد تكون هناك حاجة إلى دعم إرقاء لمنع نزيف الأمهات أثناء عمليات تشخيص ما قبل الولادة.
10. يمكن أن تسبب جميع الطرق الشاملة المستخدمة في تشخيص ما قبل الولادة النزف لدى الأجنة والأمهات. وينبغي إعطاء المضاد المناعي D إذا كانت الأم تحمل RhD سالباً. (المستوى 3) [14]
11. يتيح تشخيص الزراعة الجينية المسبق اختيار الأجنة من دون حدوث طفرة معينة في الرحم [15].

2.3 ولادة أطفال معروفين أو مشتبه بأنهم مصابون بالهيموفيليا

1. عادة ما ترتفع مستويات العامل الثامن FVIII إلى المدى الطبيعي خلال الثلثين الثاني والثالث، ولذلك ينبغي قياسها لدى النساء الحوامل خلال الثلث الثالث من الحمل لاتخاذ قرارات صائبة بشأن تغطية العامل أثناء الولادة. (المستوى 3) [4]
2. من الضروري استبدال عامل التخثر لدى النساء الناقلات ذوات مستويات العامل المنخفضة بشكل ملحوظ (>50 وحدة دولية/ دل)، عند العمليات الجراحية أو العمليات الشاملة بما في ذلك الولادة. (المستوى 3) [4]
3. ينبغي تخطيط الحاجة إلى بديل عامل التخثر في فترة ما قبل الولادة.
4. ينبغي أن يتم مسار الولادة للنساء الناقلات الحوامل لأجنة طبيعية وفقاً لمؤشرات التوليد.
5. يجب أن تجري ولادة الأطفال المصابين أو المشتبه بإصابتهم بالهيموفيليا بدون تدخلات رضية، بغض النظر عما إذا كانت ولادة مهبلية أو بعملية قيصرية، وذلك للتقليل من خطر حدوث النزف. (المستوى 3) [4]
6. وينبغي تجنب استخدام الملقط وجهاز الاستخراج بالشفط في الولادة المهبلية، وكذلك العمليات الشاملة للجنين مثل أخذ عينة الدم من فروة الرأس وأقطاب فروة الرأس الداخلية للجنين [16].

2.4 التطعيمات

1. يجب تطعيم الأشخاص المصابين باضطرابات النزف، ولكن ينبغي من الأفضل منح اللقاح تحت الجلد بدلاً من العضل أو داخل الجلد، ما لم تتوفر التغطية بضغط تركيزات عامل التخثر. (المستوى 4) [17]
2. إذا كان الحقن العضلي سيُعطى:
 - من الأفضل القيام بذلك بعد فترة وجيزة من جرعة العلاج بالعامل البديل.
 - يمكن وضع كيس من الثلج على منطقة الحقن لمدة خمس دقائق قبل إعطاء الحقنة.
 - يجب استخدام أصغر قياس إبرة متاح (عادة قياس 27-25).
 - يجب تطبيق الضغط على موضع الحقن لمدة لا تقل عن خمس دقائق [18].
3. ربما يمنع استخدام لقاحات الفيروسات الحية (مثل لقاح شلل الأطفال عن طريق الفم، MMR) لدى أولئك المصابين بفيروس نقص المناعة HIV.
4. وينبغي إعطاء الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ممن لديهم فيروس نقص المناعة HIV لقاحات الأنفلونزا والالتهاب الرئوي السنوي.
5. **ومن المهم إعطاء لقاح التهاب الكبد A و B لجميع الأشخاص المصابين بالهيموفيليا. قد لا تكون هذه التطعيمات فعالة لدى أولئك المصابين بفيروس نقص المناعة HIV (المستوى 4) [19,20]**

2.5 الأمور النفسية والاجتماعية

1. ينبغي توفير الدعم النفسي والاجتماعي للمرضى وأسرتهم [21, 22]
2. مرض الهيموفيليا هو عبء مالي أيضاً يضع قيوداً على جوانب عديدة من الحياة الطبيعية [23].
3. يجب على الأخصائي الاجتماعي و/ أو الأعضاء الآخرين في فريق الرعاية الشاملة:
 - توفير المعلومات قدر الإمكان عن الأبعاد المادية والنفسية والعاطفية والاقتصادية للهيموفيليا، بالقدر الذي يتيح للمريض/ والديه فهمها.
 - أن يكون منفتحاً وصريحاً حول جميع جوانب الرعاية.
 - السماح للمريض/ أولياء أمره طرح الأسئلة المختلفة في عواطفهم. تقديم الرعاية والدعم بصبر.
 - التحدث إلى الأطفال المصابين، وليس فقط لذويهم. يمكن للأطفال في كثير من الأحيان فهم الكثير عن مرضهم ويمكنهم العمل مع الطبيب إذا أعلموا وثقفوا بشكل صحيح.
- تذكير أولياء الأمور بعدم تجاهل الأشقاء الذين يتمتعون بصحة جيدة.
- أن يكون قادراً على التعرف على علامات الإنذار من شحوب واكتئاب، والتي تكون مشتركة مع الأمراض المزمنة، وتقديم اقتراحات للتعامل معها.
- الإدراك بأن الخلفية الثقافية قد تؤثر على نظرة المرضى تجاه مرضهم.
- تشجيع المرضى على الانخراط في أنشطة منتجة وترفيهية في المنزل وفي مكان العمل.
- العمل بشراكة مع منظمات المرضى للمطالبة بتقديم الرعاية للهيموفيليا وتوفير التنقيف للأسر وأفراد المجتمع.
- إدراج مساعدة الجماعات والمنظمات المحلية حيث لا يتوفر الموظفون الاجتماعيون.

2.6 النشاط الجنسي

1. يمكن للمرضى المصابين الهيموفيليا ممارسة الجماع بشكل عادي [24].
2. قد يحدث نزيف العضلات (العضلة القطنية مثلاً) في بعض الأحيان نتيجة للنشاط الجنسي.
3. ويمكن أن تتوافق مضاعفات الهيموفيليا من العجز الجنسي، والتي قد تشمل عدم وجود الرغبة الجنسية أو العجز الجنسي.
4. قد يؤثر الألم أو الخوف من الألم في الرغبة الجنسية، وقد يضع الاعتلال المفصلي النزفي تحديدات على عملية الجماع.
5. ويتأثر النشاط الجنسي أيضاً بوجود HCV المزمن والإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية HIV، والأمراض المرتبطة بالعمر مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري، وتناول بعض الأدوية.
6. في بعض الحالات، تكون مثبطات فسفودايستراز-5 الفموية (sildenafil, tadalafil) مفيدة. إذ تمنع هذه الأدوية تراكم الصفائح الدموية بشكل أقل في الأنابيب، وقد تسبب الرعاف نتيجة احتقان الأنف.

2.7 مرضى الهيموفيليا المسنون

1. سيعاني مرضى الهيموفيليا المسنون حتماً من الأمراض المرتبطة بالعمر [24، 25].
2. ينبغي أن تدار العلة المشتركة لدى مرضى الهيموفيليا المسنين بشكل مناسب لأنها قد تزيد من حدة المشاكل المرتبطة بالهيموفيليا وتؤثر على صحة المريض الجسدية والنفسية والاجتماعية، وبالتالي على جودة حياته.

هشاشة العظام

1. تتخفض كثافة المعادن في العظام (BMD) لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا [26، 27].
2. ترتبط الزيادة في عدد المفاصل المصابة بالاعتلال المفصلي، وفقدان حركة المفاصل، وضمور العضلات المؤدية إلى الخمول بانخفاض معدل كثافة المعادن في العظام [27] (BMD).
3. ينبغي تشجيع فعاليات رفع الأثقال (الرياضية المناسبة) التي تعزز تطوير وإدامة كثافة جيدة للعظام إذا كانت صحة المفاصل تسمح بذلك.
4. إن مكملات الكالسيوم وفيتامين D مهمة أيضاً وقد تكون معالجة البايسفوسفونيت مطلوبة. ويُنصح بإجراء تقييم للأسنان قبل البدء بمعالجة البايسفوسفونيت طويلة المدى [28، 29].

البدانة

1. إن انتشار معدل زيادة الوزن (مؤشر كتلة الجسم (BMI) 25-30 كلغم/م²) والبدانة (مؤشر كتلة الجسم (BMI) <30 كلغم/م²) في تزايد [30].
2. قد تسهم قلة النشاط في زيادة في مؤشر كتلة الجسم وزيادة وزن الجسم.
3. لقد اقترن مؤشر كتلة الجسم (BMI) المرتفع بـ:
 - قيود كبيرة في مدى الحركة [31] (ROM)
 - زيادة في الألم العضلي
 - زيادة مخاطر الإصابة في المفاصل المستهدف [32]
 - زيادة مخاطر الإصابة بداء السكري وتصلب الشرايين وأمراض القلب والشرايين، التي قد تؤدي إلى الزيادة في تلف المفاصل المعتلة.

4. ينبغي تقديم النصيحة بممارسة الأنشطة البدنية بانتظام.
5. إذا كانت الاعتلالات الوظيفية تقيّد الأنشطة اليومية، قد يكون أخصائي العلاج الطبيعي ذو الدراية بمرض الهيموفيليا قادراً على اقتراح البدائل المناسبة.
6. قد تجدر الإحالة إلى أخصائي التغذية في بعض الحالات.

ارتفاع ضغط الدم

1. لدى مرضى الهيموفيليا متوسط ضغط دم مرتفع، وتُحتمل إصابتهم بارتفاع ضغط الدم بنسبة الضعف، واستخدام الأدوية المضادة لارتفاع ضغط الدم أكثر بالمقارنة بعامة الناس [33، 34].
2. وبالنظر لزيادة مخاطر النزف، يجب أن تتم معالجة مرضى الهيموفيليا المصابين بارتفاع ضغط الدم بشكل كافٍ وأن يتم قياس ضغط دمهم بانتظام.
3. في حالة عدم وجود عوامل خطر قلبية أخرى، ينبغي المحافظة على ضغط الدم الانقباضي (≥ 140 مم زئبق) وضغط الدم الانبساطي (≥ 90 مم زئبق).

داء السكري

1. إن انتشار داء السكري لدى مرضى الهيموفيليا ليس موثقاً جيداً، ولكن لوحظ أنه في مستويات أعلى لدى مجموعة من مرضى الهيموفيليا الخفيفة [35].
2. يجب فحص مستويات السكر سنوياً لدى مرضى الهيموفيليا المسنين، لا سيما بين أولئك الذين يعانون من زيادة في الوزن.
3. إذا تمت الإشارة إلى العلاج بالأنسولين، يمكن إعطاء الحقنة تحت الجلد دون حدوث مضاعفات النزف. (المستوى 5) [24]

ارتفاع الكوليسترول

1. لقد سُجل متوسط مستويات الكوليسترول لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا أقل مما هو عليه لدى عامة الناس [36].
2. ينبغي قياس مستويات الكوليسترول (الكوليسترول الكلي، HDL، وجزء LDL) لدى مرضى الهيموفيليا المسنين المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.
3. تجدر الإشارة إلى العلاج إذا كانت مستويات الكوليسترول مرتفعة. وكقاعدة عامة، يجب أن لا يتعدى الكوليسترول الكلي / نسبة HDL حد 8.

أمراض القلب

1. يبدو أن مرضى الهيموفيليا معرضون لمخاطر منخفضة للوفاة نتيجة أمراض القلب والشرايين الدماغية، إلا أن عدد الوفيات الناجمة عن هذه الحالة في تزايد [34، 37، 38].
2. تم وصف وجود ارتباط محتمل بين حدوث احتشاء عضلة القلب وإعطاء تركيزات عامل التخثر سابقاً [39، 40].

- لا ينصح بالاستخدام المطول للأسبرين في الهيموفيليا الشديدة. ومن الممكن استخدامه مع المرضى الخاضعين للعلاج الوقائي المكثف المنتظم، على الرغم من أن البيانات المتوفرة غير كافية [41].

الأثر النفسي والاجتماعي

1. لدى المريض المسن، يمكن أن يؤثر وجود الاعتلال المفصلي، المشل المؤلم، على نوعية الحياة وقد يؤدي إلى فقدان الاستقلالية [44].
2. قد يواجه المرضى مشاكل عاطفية غير متوقعة بسبب ذكريات التجارب السلبية المتعلقة بالهيموفيليا (مثل الإدخال إلى المستشفيات) أثناء شبابهم.
3. الإشارة إلى التكيف في البيت أو في العمل وجدول الزمني كاف للسيطرة على الألم لتحسين جودة الحياة والمحافظة على الاستقلالية.
4. يجب تقديم الدعم النفسي والاجتماعي الفعال من قبل أخصائي اجتماعي، ممرض الهيموفيليا، طبيب و/ أو معالج نفسي.

3. ينبغي أن يتلقى مرضى الهيموفيليا المصابون بمرض القلب والأوعية الدموية الرعاية الدورية المتكيفة مع حالة الفرد، وبالمناقشة مع أحد أطباء القلب [41، 42].
4. بالنسبة لمتلازمات الشريان التاجي الحادة التي تستدعي تدخلا إلى القلب عن طريق الجلد (PCI):
 - يتطلب الأمر تصحيحاً كافياً بتركيزات عامل التخثر قبل مباشرة PCI وحتى 48 ساعة بعد الـ PCI. (المستوى 4) [40، 41، 43]
 - ينبغي تجنب المستويات العالية للعامل لغرض منع انسداد بالجلطات. وأثناء التصحيح الكامل:
 - يمكن إعطاء الهيبارين وفقاً لبروتوكولات علاج أمراض القلب القياسية.
 - يمكن إعطاء مثبطات الجلايكوبروتين IIb/IIIa (abciximab، tirofiban) المستخدمة في PCI مع التدعيم.
 - يُفضل أن يكون موقع الوصول إلى الشريان الكعبري، إذا أمكن ذلك تقنياً، من خلال الفخذ، لغرض الحد من النزف خلف الصفاق أو الفخذ. (المستوى 4) [40، 41، 43]
 - ينبغي إعطاء تركيزات العامل خلال مدة المعالجة بمضاد الصفائح المزوجة، وعادة ما تكون حوالي أسبوعين، وتهدف إلى مستويات أدنى من 30 وحدة دولية/ دل [41].

2.8 مرض فون ويلبراند واضطرابات النزف النادرة

1. يلتزم الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH بتقديم الدعم والمعلومات للمرضى والأسر والأطباء حول اضطرابات النزف الوراثية الأخرى والعديد من هؤلاء المرضى يتلقون الرعاية في مراكز علاج الهيموفيليا.
 2. يهدف هذا الدليل التوجيهي لعلاج الهيموفيليا. وتشمل المنشورات الحديثة التي تتناول مبادئ تشخيص وعلاج مرض فون ويلبراند (VWD) واضطرابات النزف النادرة ما يلي:
 - التعامل مع مرض فون ويلبراند: دليل توجيهي من منظمة أطباء مركز الهيموفيليا في المملكة المتحدة. (Haemophilia 2004;10(3):218.231).
 - تشخيص وتقييم والتعامل مع مرض فون ويلبراند. وزارة الصحة والخدمات الإنسانية في الولايات المتحدة، نشرة المعهد الوطني للقلب والرئة والدم NIH رقم 08-5832، في ديسمبر 2007. www.nhlbi.nih.gov
- مرض فون ويلبراند: مقدمة لطبيب الرعاية الأولية. ديفيد ليليكراي وبيولا جيمس، الاتحاد العالمي للهيموفيليا، دراسة حول علاج الهيموفيليا رقم 47، يناير 2009. www.wfh.org
 - اضطرابات النزف النادرة. بيفاندي اف، كوفمان آر، سيليجسون يو، وآخرون. الهيموفيليا، يوليو 2006؛ الملحق 12: 42-137.
 - اضطرابات التخثر النادرة. بولا بولتون-ماغز، الاتحاد العالمي للهيموفيليا، علاج الهيموفيليا رقم 39، أبريل 2006. www.wfh.org

References

15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriens AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Looij RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.

37. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79(1):36-42.
38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):8-12.
30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.

3 التشخيص المختبري

1. إن التشخيص الصحيح ضروري لضمان حصول المريض على العلاج المناسب. قد يكون لاضطرابات نزف مختلفة أعراض متشابهة جداً.
2. لا يمكن أن يتم التشخيص الدقيق إلا بدعم من خدمات مختبر شاملة ودقيقة. ويعتمد هذا على بروتوكولات المختبر الصارمة التالية، والتي تتطلب:
 - المعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المختبرية
 - استخدام المعدات والكواشف الصحيحة
 - ضمان الجودة
3. للحصول على معلومات مفصلة حول الجوانب التقنية والتعليمات المحددة بخصوص اختبارات الفحص ومقاييسات العامل، يرجى الرجوع إلى مطبوعة تشخيص الهيموفيليا واضطرابات النزف الأخرى الصادرة عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا (WFH): دليل المختبرات، الإصدار الثاني [1].

3.1 المعرفة والخبرة في فحوصات التخثر المختبرية

- | الجوانب التقنية | مبادئ التشخيص |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. تهيئة المريض قبل أخذ عينة الدم 1. ليس الصيام ضرورياً في العادة قبل جمع الدم للتحليل في اضطرابات النزف المحتملة، رغم أن إجمالي الدهون الزائدة قد يؤثر على بعض أجهزة التحليل الآلي. 2. ينبغي على المرضى تجنب الأدوية التي قد تؤثر على نتائج الاختبار مثل الأسبرين، والذي يمكن أن يؤثر في وظائف الصفائح الدموية بشدة وإطالة زمن النزف/ الالتئام. 3. ينبغي على المرضى تجنب ممارسة التمارين المجهدة مباشرة قبل جمع الدم من الوريد. | <ol style="list-style-type: none"> 1. فهم المظاهر السريرية للهيموفيليا ومدى ملاءمة التشخيص السريري. 2. استخدام اختبارات المعاينة لتحديد سبب النزف المحتمل، مثلاً، عدد الصفائح الدموية، زمن النزف (BT؛ في حالات محددة)، أو فحوصات المعاينة الأخرى لوظيفة الصفائح الدموية، زمن البروثرومبين (PT)، وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (APTT). 3. تأكيد التشخيص بواسطة مقاييسات العامل وغيرها من التحقيقات المناسبة المحددة. |

12. تنبغي إذابة العينات المجمدة بسرعة لمدة ما بين أربع إلى خمس دقائق بدرجة 37 مئوية وذلك لتلافي تشكل الراسب القوي.
4. إذا كان المريض متوتراً بشكل خاص نتيجة إجراءات جمع العينة، قد ترتفع مستويات العامل الثامن (FVIII) وعامل فون ويلبراند مؤقتاً.

جمع العينات

1. ينبغي جمع العينة وفقاً للدليل التوجيهي الموحد [2].
2. يُفضل أن يتم جمع العينة بالقرب من المختبر لضمان سرعة نقلها.
3. ينبغي فحص العينات خلال أربع ساعات من جمعها.
4. يمكن أن تتغير نتائج الفحص وفقاً لظروف تخزين العينات. يؤدي ارتفاع درجات الحرارة لأكثر من 25 درجة مئوية إلى فقدان فعالية العامل الثامن FVIII بمرور الوقت، في حين يؤدي تخزين العينات في البرد (ما بين 2 - 8 درجات مئوية) إلى التفعيل البارد. لذا ينبغي حفظ العينة في درجات حرارة ما بين 20 و25 درجة مئوية قدر الإمكان، ولكن لمدة لا تزيد عن أربع ساعات.

5. يجب أن تكون أداة سحب الدم من الوريد نظيفة وأن يتم جمع العينة خلال دقيقة واحدة من وضع العصابة ودون ترك الوريد راكداً لفترة طويلة.

6. ينبغي أن يتم سحب الدم إلى حقنة بلاستيكية أو نظام جمع قابل للتفريغ. يجب أن تكون الإبرة بقياس 19-21 للكبار وبقياس 22-23 للأطفال الصغار. قد يكون الجمع بواسطة القسطرة الوريدية الطرفية أو القسطرة الوريدية المركزية بدون الهيبارين ناجحاً للكثير من فحوصات الإرقاء.

7. ينبغي تجنب أخذ الدم من القسطرة الساكنة لاختبارات التخثر.

8. ينبغي أيضاً تجنب الخثرة في عينة الدم. وغالباً ما يكون من المفيد إهمال أول 2 مل من الدم الذي تم جمعه.

9. ينبغي جمع العينة في إنبوب من السيترات 0.105م - 0.109م (3.2% c) سترات الصوديوم المائية المتبلورة، والمحافظة على نسبة الدم إلى سيترات بمقدار 9:1. إذا كان الأنبوب يحتوي على أقل من 80% من الحجم المستهدف، فقد تتأثر النتائج سلباً. لم يعد يوصى بتركيز سترات الصوديوم ذات القوة الأعلى من 3.8%.

10. يجب أن يتم الخلط السريع والكافي بمحلول السترات بطريقة تقلب الأنبوب بلطف.

11. إذا لم تكن معالجة العينة ممكنة خلال أربع ساعات من جمعها، فيمكن تجميد البلازما قليلة الصفيحات الدموية بدرجة 30- مئوية وتخزينها لبضعة أسابيع، أو حتى 6 أشهر إذا تم تخزينها بدرجة 70- مئوية [3]. في العادة يكون التخزين بدرجة 20- مئوية غير كافٍ.

إعداد البلازما قليلة الصفيحات (PPP)

1. ينبغي إعداد البلازما قليلة الصفيحات PPP وفقاً للدليل التوجيهي الموحد (CLSI 2008a).
2. يتم إعداد البلازما قليلة الصفيحات PPP من خلال عملية الطرد المركزي لعينة بمقدار 1700 G غم على الأقل لمدة لا تقل عن 10 دقيقة في درجة حرارة الغرفة (أي ليست مبردة).
3. يمكن إبقاء البلازما قليلة الصفيحات PPP في درجة حرارة الغرفة (ما بين 20 - 25 درجة مئوية) قبل الاختبار.
4. لا ينبغي تحليل البلازما التي تعرضت لتحلل الدم أثناء الجمع والمعالجة.

تحديد نقطة النهاية

1. لدى العديد من المختبرات الآن شكلاً من أشكال تحاليل التخثر الآلية أو نصف الآلية. أجهزة تعيين نقطة النهاية للتخثر بدقة باستخدام تقنية يدوية تتطلب خبرة كبيرة، وخصوصاً إذا كان زمن التخثر مطولاً أو إذا كان تركيز الفيبرينوجين منخفضاً، والجلطة رقيقة وناعمة.

2. بالنسبة للاختبار اليدوي، ينبغي إمالة الأنبوب ثلاث مرات كل خمس ثوانٍ إلى زاوية تقارب 90 درجة أثناء المراقبة. يجب أن يكون الأنبوب مغموراً في حمام مائي بدرجة حرارة 37 مئوية بين مرات الإمالة.

الاختبارات المسحية

1. ويمكن استخدام عدد الصفيحات الدموية، PT، BT، وAPTT لفحص مريض يشتبه بوجود اضطراب النزف لديه [4].
2. يفتقر زمن النزف إلى الحساسية والتحديد، وهو أيضاً عرضة للأخطاء المتعلقة بالأداء. لذا يفضل إجراء اختبارات أخرى لوظيفة الصفيحات الدموية مثل قياس تكس الصفيحات، عند توفرها [5، 6].
3. يمكن تمييز فئة اضطراب النزف جزئياً بناءً على نتائج هذه الاختبارات لتوجيه التحليل اللاحق (انظر الجدول 1-3 أدناه).

4. قد لا تكشف هذه الفحوصات التشوهات لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات نزيف خفيفة بما فيها بعض العيوب في وظيفة الصفيحات الدموية، ونقص العامل الثالث عشر FXIII، وتلك العيوب نادرة لتحلل الفيبرين، والتي قد تتوافق مع وجود ميل للنزيف.

جدول 3-1 تفسير الاختبارات المسحية

التشخيص المحتمل	PT	*APTT	BT	عدد الصفائح
طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي
الهيموفيليا A أو B**	طبيعي	مطول*	طبيعي	طبيعي
فون ويلبراند (VWD)	طبيعي	طبيعي أو مطول*	طبيعي أو مطول	طبيعي أو مخفض
نقص الصفائح	طبيعي	طبيعي	طبيعي أو مطول	طبيعي أو مخفض

* تعتمد نتائج القياسات APTT اعتماداً كبيراً على الأسلوب المستخدم في المختبر لتخليطها.
** يمكن للنمط نفسه أن يحدث في وجود العاملين الحادي عشر FXI والثاني عشر FXII، البريكالكريين، أو نقص في مولد الكينينوجين ذي الوزن الجزيئي العالي.

الدراسات التصحيحية

- يجب أن تتم معايرة البلازما المرجعية/المعيارية، سواء كانت تجارية أو معدة محلياً، بالوحدة الدولية (أي على وفق المعايير الدولية المناسبة لمنظمة الصحة العالمية (WHO).
- هناك حاجة إلى ثلاثة تخفيفات مختلفة على الأقل من البلازما المرجعية وعينة اختبار قيد التحليل لمقايضة صالحة.
- يقلل استخدام تخفيف واحد لعينة الاختبار من الدقة بشكل كبير وقد يؤدي إلى نتائج غير دقيقة تماماً في حال وجود بعض المثبطات.
- عند مقايضة عينات الفحص من أشخاص مصابين بالهيموفيليا المعتدلة أو الحادة، قد تكون هناك حاجة إلى منحنى معايرة موسع أو منفصل. فمن غير المقبول ببساطة تمديد منحنى المعايرة عن طريق الاستقراء دون تحليل تخفيفات إضافية من بلازما المعايرة.
- لدى بعض حالات الهيموفيليا A الخفيفة المؤكدة وراثياً نشاط طبيعي للعامل الثامن FVIII عند استخدام مقايضة المرحلة الواحدة للتشخيص، ولكن لديها نشاط منخفض في مولد اللون ومقايضات التخثر ذات المرحلتين. وقد يحدث العكس. ويعني هذا أن هناك حاجة إلى أكثر من نوع واحد من المقايضات للكشف عن العامل الثامن FVIII لتحديد جميع أشكال الهيموفيليا A الخفيفة [7، 8].

اختبار المثبط

1. يشتهر بوجود شكل ما من أشكال المثبط حينما يكون هناك APTT مطول، والذي لم يتم تصحيحه بالكامل من خلال مزج بلازما المريض مع PNP.
2. أكثر المثبطات الوظيفية التي تتم مواجهتها في الإرقاء هي مضادات التخثر لداء الذئبة (anticoagulants (LA)، والتي ليست موجهة ضد عوامل تخثر محددة بغية استبعادها.
3. قد يكون من الصعب تفسير نتائج اختبار APTT عند مزج بلازما الاختبار مع البلازما العادية، خاصة في الهيموفيليا المكتسبة، إذ قد يكون هناك أولاً تصحيح كامل للـ APTT في حال وجود أجسام مضادة محددة قوية للعامل الثامن FVIII.

1. ستساعد دراسات التصحيح أو المزج التي تستخدم البلازما العادية المجمعة (PNP) على تحديد ما إذا كانت أزمنة التخثر المطولة هي نتيجة لنقص العامل أو للمثبطات المنتشرة لمضادات التخثر. يمكن استخدام دراسات التصحيح مع البلازما ذات النقص في العوامل الثامن FVIII / التاسع FIX لكشف النقص المحدد إذا لم تكن مقايضة العامل متاحة.

مقاييسات العامل

1. إن مقايضة العامل مطلوبة في الحالات التالية:
 - لتحديد التشخيص
 - لمراقبة المعالجة
 - تكون مراقبة المختبر لتركيزات عامل التخثر ممكنة من خلال قياس مستويات عامل التخثر ما قبل وما بعد الحقن.
 - قد يكون وقت الشفاء الأقل من المتوقع و/ أو نصف العمر المنخفض لعامل التخثر مؤشراً مبكراً على وجود المثبطات.
 - لاختبار نوعية الرسابة البردية
 - من المفيد التحقق من تركيز العامل الثامن FVIII الموجود في الراسب القوي كجزء من مراقبة الجودة لهذا المنتج.

2. تفتقر الاختبارات المظهرية إلى الحساسية والتحديد للكشف عن حاملات المرض. وقد يكون لدى بعض الحاملات الملزمات نسباً طبيعية من العامل الثامن FVIII / VWF:Ag. إن الاختبار الوراثي هو الوسيلة الأكثر دقة للكشف عن النساء الحاملات، وبالتالي يوصى بهذا الاختبار.

3. تُعد مقايضات المرحلة الواحدة المعتمدة على APTT هي أكثر التقنيات المستخدمة شيوعاً. وتُعتبر مميزات المقايضة التالية مهمة جداً:
 - يجب أن تكون البلازما ذات النقص في العاملين الثامن FVIII وFIX تفتقر بشكل كامل لهذين العاملين على التوالي، أي تحتوي على أقل من وحدة دولية لكل ديسي لتر (>1 و.د/د.ل)، ولها مستويات طبيعية من عوامل التخثر الأخرى.

- يتم تحويل المتبقي من العامل الثامن FVIII إلى وحدات مثبتة باستخدام خطة التسجيل للملائمة مثبت العامل الثامن FVIII المتبقي، والذي تم تكوينه باستخدام فرضية أن 100% من المتبقي = صفر BU/مل من المثبط، و50% من المتبقي = 1.0 BU/مل (وهذا الأخير هو الملائمة المتفق عليها دولياً لتحديد فعالية المثبط).
 - حين تكون فعالية العامل FVIII المتبقي >25، يجب إعادة اختبار بلازما المريض بعد التخفيف لتجنب تقلل تقييم فعالية المثبط.
 - يتم أخذ عيار يعادل أو أكثر من 0.6 BU/مل من المثبط على أنها عينة سريرية مهمة [11].
4. تُظهر معظم مثبتات العامل الثامن FVIII التي تحدث بشكل ثانوي للمعالجة البديلة لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا A وجود نمط مميز: أن مستوى APTT لمزيج PNP لدى المريض هو متوسط، أي أنه ما بين APTT لمادتين، وأنه مطول أكثر عندما يتم وضع المزيج في الحاضنة بدرجة حرارة 37 مئوية لمدة ساعة إلى ساعتين.
5. للتأكيد أن المثبط موجّه تجاه عامل تخثر محدد ما، يتطلب الأمر إجراء مقايضة مثبت محددة.
6. يقدم تعديل نيميغين لمقايضة مثبت العامل الثامن FVIII تحديداً وحساسية محسنة من خلال مقايضة بيثيسدا الأصلية (المستوى 1) [9، 10]

العاملون المدربون

1. تُعتبر حتى أبسط فحوصات معاينة التخثر معقدة بطبيعتها.
 2. يجب أن يكون لدى أخصائي المختبر/ الفني المهتم بالتخثر فهم مُعمّق للاختبارات لغرض تحقيق نتائج دقيقة.
 3. في بعض الحالات، قد يكون من المفيد وجود أخصائي مختبر/ فني قد تلقى مزيداً من التدريب في مركز متخصص.
7. يتم تنفيذ ذلك على النحو التالي:
- يتم مزج PNP المخزنة مؤقتاً (التي تمنح العامل الثامن FVIII مع بلازما الاختبار وتوضع في الحاضنة بدرجة حرارة 37 مئوية.
 - بعد ساعتين، يتم قياس العامل الثامن FVIII المتبقي بمقارنته بالعامل الثامن FVIII في مزيج المراقبة المتكون من البلازما المخزنة PNP والبلازما قليلة العامل الثامن FVIII والتي تم وضعها في الحاضنة جنباً إلى جنب مع مزيج الاختبار.

3.2 استخدام التجهيزات والكواشف الصحيحة

1. المعدات والكواشف هي أدوات المهنة في أي مختبر. إن المتطلبات التالية ضرورية لإجراء تحاليل مختبرية دقيقة.
- ### التجهيزات
1. حمام مائي بدرجة حرارة ما بين 37 مئوية \pm 0.5 مئوية.
 2. مصدر ضوء جيد موضوع بالقرب من حمام الماء لمراقبة تشكل الجلطة بدقة.
 3. ساعة توقيت.
 4. ماصة آلية (إما ذات حجم ثابت أو متغير) قادرة على إعطاء 0.1 مل و0.2 مل بدقة تامة.
 5. أنابيب اختبار نظيفة من صودا الزجاج (7.5 سم \times 1.2 سم) لاختبارات التخثر. ينبغي تجنب إعادة استخدام الأوعية الزجاجية الاستهلاكية ما أمكن ذلك، إلا إذا أمكن إثبات أن نتائج الاختبار في العملية المستخدمة لن تتأثر. يجب عدم إعادة استخدام الأوعية الزجاجية المستخدمة في تحليل التخثر.
6. يتوفر الآن عدد كبير ومتزايد من أجهزة قياس التخثر شبه الآلية والآلية بالكامل. و تتميز هذه المعدات في كثير من الأحوال بالمزايا التالية:
 - دقة قراءة نقطة النهاية.
 - دقة محسنة لنتائج الاختبار.
 - القدرة على أداء مقايسات متعددة قائمة على التخثر.
 - الحد من أخطاء المراقبة (نقاس نقطة النهاية للتفاعل عادة إلكترونياً وضوئياً) (الالكتروميكانيكياً أو فوتواليكترنياً).
 - استخدام أوعية البوليسترين (الشفاف) بدلاً من الأنابيب الزجاجية.
 7. تتطلب جميع المعدات عناية كي تبقى في حال جيدة للعمل.
 - ينبغي عند شراء المعدات الاهتمام بالصيانة الدورية والمواد المرفقة من قبل اختصاصي المنتج.
 - يجب فحص إعطاء الماصات لعينات وكواشف دقيقة.
 - ينبغي إجراء فحوصات منتظمة لدرجة حرارة حمامات المياه والثلاجات والمجمدات.
 8. يمكن الحصول على نتائج جيدة باستخدام المعدات الأساسية والتقنيات شريطة أن يتم التأكد من اتباع ممارسات مختبرية جيدة. ويمكن بعدها تكييف هذه المهارات مع تقنيات أكثر آلية.

- الترحيل
 - المواد المتدخلة
 - استقرار الكاشف على محلل اللوح
 - المقارنة مع أساليب أخرى
 - تعريف العينة
 - معالجة البيانات، البرمجيات، ومراقبة الجودة
 - التدريب المطلوب
 - الوثوقية
3. يصف عدد من الأدلة التوجيهية والتوصيات المنشورة تقييم تحليل التخرثر [12، 13].

الكواشف

1. يُعتبر ضمان استمرارية توريد الكاشف المختار، مع الاهتمام باستمرار الدفعات، ذات العمر الافتراضي الطويل من الممارسات الجيدة. ويمكن تحقيق هذا من خلال الطلب من المورد توريد دفعات للمختبر، إذا أمكن ذلك.
2. لا ينصح بالتغيير إلى مصدر مختلف للمواد إلا إذا كانت هناك مشاكل في التوريد أو أن النتائج مشكوك فيها. قد يكون للعلامات التجارية المختلفة درجات حساسية مختلفة تماماً ويجب عدم استعمالها معاً.
3. ينبغي اتباع التعليمات المرفقة مع الكاشف.
4. ينبغي الاهتمام بشكل خاص باستقرار الكاشف. بمجرد تشكّل الكاشف أو إذابته للاستخدام اليومي، هناك إمكانية تعرضه للتلف بمرور الوقت وفقاً لظروف التخزين والاستخدام.
5. بمجرد أن يُتخذ القرار بخصوص الاختبار والكواشف المناسبة، ينبغي من الناحية المثالية تحديد النطاقات الطبيعية/ المرجعية، ويجب أن تؤخذ ظروف الاستخدام المحلية بعين الاعتبار.

اختيار أجهزة قياس التخرثر

1. يتم توفير العديد من أجهزة تحليل التخرثر ضمن مجموعة من الأدوات والكواشف، ويمكن لكلا العنصرين التأثير على النتائج المستخلصة. ويحتاج هذا الأمر أن يؤخذ بالنظر عند تقييم واختيار نظام ما. وهناك أمور مهمة أخرى يجب أخذها بعين الاعتبار:
 - نوع الاختبارات التي سيجري القيام بها وحجم العمل وسيهر في المختبر كذلك
 - الاحتياجات التشغيلية (الكهرباء، المساحة، الرطوبة، درجة الحرارة، وغيرها).
 - متطلبات الخدمة والاستجابة للأعطال
 - الإنتاجية ومرجع الاختبار
 - التكاليف
 - القدرة على الجمع مع الكواشف من شركات مصنعة أخرى
 - اختبار القابلية للبرمجة من قبل المستخدم
 - المقارنة بين النتائج من أجهزة التحليل الأولية وأية طرق احتياطية
 - التوافق مع أنابيب عينات الدم وحاويات تخزين البلازما المستخدمة محلياً
 - تقييم السلامة (الميكانيكية والكهربائية والميكروبيولوجية)
 - توافر التدريب المناسب
2. مطلوب توفير المعلومات المتعلقة بخصائص أداء النظام. ويمكن الحصول على هذه المعلومات من مجموعة متنوعة من المصادر، بما فيها الكتابات المنشورة وبيانات المصنعين، لكن قد تتطلب أيضاً شكلاً من أشكال التقييم المحلي. وتشمل الجوانب الواجب أخذها بالاعتبار ما يلي:
 - دقة الاختبار مع استهداف نتيجة $<CV/3\%$ لاختبارات المعاينة و $<5\%$ لمقاييسات العامل

3.3 ضمان الجودة

مراقبة الجودة الداخلية (IQC)

1. تستخدم مراقبة الجودة الداخلية (IQC) للتأكد فيما إذا تم تنفيذ سلسلة من التقنيات والإجراءات باستمرار على مدى فترة من الزمن.
2. يتم اتخاذ تدابير مراقبة الجودة الداخلية (IQC) للتأكد من أن نتائج الفحوص المختبرية موثوقة بما فيها الكفاية للمساعدة في اتخاذ القرار السريري، ومراقبة العلاج، وتشخيص تشوهات الإرقاء.
3. إن مراقبة الجودة الداخلية (IQC) مفيدة بشكل خاص لتحديد درجة الدقة لتقنية معينة.

1. ضمان الجودة (QA) هو مصطلح يستخدم لوصف جميع التدابير المتخذة لضمان موثوقية الفحوصات المختبرية وإعداد التقارير حولها.
2. يغطي ضمان الجودة جميع جوانب عملية التشخيص من أخذ العينات، الفصل، والتحليل، ومراقبة الجودة الداخلية مروراً بتقديم التقرير عن النتيجة وضمان وصولها إلى الطبيب.
3. وتقع مسؤولية التأكد من اتباع الإجراءات بشكلها الصحيح على عاتق جميع المشاركين.

4. بالنسبة لاختبارات فحص الإرقاء، ينبغي إدراج عينات البلازما الطبيعية وغير الطبيعية بانتظام. كما ينبغي إدراج عينة مستوى واحد من مراقبة الجودة الداخلية على الأقل مع جميع دفعات الاختبارات.
- تقييم الجودة الخارجي (EQA)**
1. تُنصح المختبرات وبشدة للمشاركة في مشروع تقييم الجودة الخارجي (EQAS) لتدقيق فعالية نظم مراقبة الجودة الداخلية IQC المتبعة.
 2. يساعد مشروع تقييم الجودة الخارجي (EQAS) على تحديد درجة التوافق بين النتائج المخبرية وتلك النتائج المتحصلة من قبل مختبرات أخرى.
 3. تساعد المشاركة في مثل هذا المشروع على بناء الثقة بين المختبرات ومستخدميها.
4. تم تصميم مشروع تقييم الجودة الخارجي الدولي (IEQAS) الخاص بالاتحاد العالمي للهيموفيليا خصيصاً لتلبية احتياجات مراكز علاج الهيموفيليا في جميع أنحاء العالم. ويشمل البرنامج التحليلات المتعلقة بتشخيص والتعامل مع النزف. ويمكن الحصول على تفاصيل المشروع الذي تتم إدارته بالتعاون مع قسم خدمات تقييم الجودة الخارجي الوطني لتخثر الدم في شيفيلد في المملكة المتحدة، من الاتحاد العالمي للهيموفيليا [14] WFH.
5. وتتوفر أيضاً مشاريع وطنية ودولية أخرى لتقييم الجودة.
6. لأجل تحقيق المختبر لمستوى عالٍ من موثوقية الاختبارات والمشاركة بنجاح في EQAS، ينبغي أن يكون لديه إمكانية الوصول إلى الكواشف والتقنيات المناسبة وعدداً مناسباً من الموظفين المدربين تدريباً كافياً.

References

9. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
10. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
11. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
13. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
14. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.
1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
3. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
5. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
6. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
7. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
8. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.

4 عوامل الإرقاء

4.1 تركيزات عامل التخثر

1. يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH بشدة باستخدام التركيزات المركبة من أو المصنعة من البلازما المعطلة فيروسياً ويفضلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً لعلاج الهيموفيليا وغيرها من اضطرابات النزف الوراثية. (المستوى 5) [1، 2]
 2. يستعرض الدليل الشامل لتقييم تركيزات عامل التخثر الصادر عن الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH العوامل المؤثرة على الجودة والسلامة، والترخيص، وتقييم المنتجات المشتقة من البلازما والمبادئ الهامة الداخلة في عملية اختيار المنتجات المناسبة لعلاج الهيموفيليا [2].
 3. ينشر الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH أيضاً وبانتظام تحديث سجل تركيزات عامل التخثر، والذي يدرج كافة المنتجات المتوفرة حالياً وتفاصيل تصنيعها [3].
 4. لا يقدم الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH تفضيلاً لمكوّن ما على التركيزات المشتقة من البلازما، وينبغي أن يتم الاختيار بين فئات المنتجات هذه على وفق المعايير المحلية.
 5. تتمتع التركيزات المشتقة من البلازما المصنعة حديثاً والمنتجة وفق معايير ممارسة التصنيع الجيدة (GMP) بسجل سلامة مثالي بخصوص الفيروسات المغلفة بالدهون، مثل (HIV) و(HCV).
6. تأتي سلامة المنتج نتيجة لجهود في عدة مجالات:
- عملية اختيار محسنة للمتبرع (استبعاد المتبرعين المعرضين للخطر)
 - فحوصات معاينة محسنة للتبرعات، بما فيها اختبار الحمض النووي (NAT)
 - نوع وعدد عمليات التعطيل الفيروسي الجارية و/ أو خطوات الإزالة
7. وجود خطر المرض بواسطة بريون من خلال المنتجات المشتقة من البلازما. في حالة غياب اختبار المعاينة الموثوق لبعض أشكال مرض كروتزفيلد جاكوب (vCJD)، ومن دون إنشاء أية خطوات تصنيع لإبطال فعالية بريون (vCJD)، يتم حالياً التعامل مع هذه المشكلة من خلال استبعاد البلازما من جميع المتبرعين المتوقع أنهم في خطر. وكلما ظهرت معلومات جديدة في هذا المجال، لا بد من الوعي المستمر للتوصيات العلمية الحالية للمشاركين في اتخاذ القرارات المتعلقة باختيار تركيزات عامل التخثر للأشخاص المصابين بالهيموفيليا.
- ### اختيار المنتج
- عند اختيار التركيزات المشتقة من البلازما، يجب الأخذ بالاعتبار كلاً من جودة البلازما وعملية التصنيع. وهناك مسألتان تستحقان اهتماماً خاصاً:
- نقاوة المنتج
 - التعطيل الفيروسي/ الإزالة

النقاوة

- المعالجة الحرارية عموماً فعالة ضد طائفة واسعة من الفيروسات، سواء كانت بغلاف دهني أو بدونه، ومن تلك الفيروسات (HIV، HAV، HBV، HCV).
 - المعالجة بالمذيبات/ المنظفات، وهي فعالة ضد (HIV، HCV، HBV) إلا أنها لا تعطل الفيروسات غير المغلفة مثل HAV.
3. لبعض الفيروسات (مثل فيروس بارفو البشري B19) مقاومة نسبية لنوعي العملية كليهما. لا يمكن لأي من الأساليب المتبعة حالية تعطيل البريونات.
 4. ويمكن استخدام ترشيح نانو (الترا) لإزالة الفيروسات الصغيرة مثل البارفو، إلا أن تقنيات الترشيح المستخدمة حالياً لا تقضي على خطر الانتقال [10].
 5. لا يجب اعتبار منتج تمت معالجته بواسطة عملية تتضمن خطوتين للحد من الفيروسات تلقائياً على أنه أفضل من ذلك الناتج عن خطوة واحدة محددة فقط لتعطيل الفيروس.
 6. إذا تم استخدام خطوة واحدة فحسب، فيفضل في هذه الخطوة تعطيل الفيروسات ذوات الغلاف الدهني وغيرها.

تركيزات العامل الثامن FVIII

1. تركيزات العامل الثامن FVIII هي الاختيار الأمثل لعلاج الهيموفيليا A.
2. جميع المنتجات المشتقة من البلازما والمتوفرة حالياً في الأسواق مُدرجة في سجل تركيزات عامل التخثر الخاص بالاتحاد العالمي للهيموفيليا [3] WFH. يمكن الرجوع إلى تعليمات المنتج المرفقة به للحصول على تفاصيل محددة.

الجرعة

1. تتوفر قوارير تركيزات العامل في جرعات تتراوح بين ما يقرب من 250 وحتى 3000 وحدة لكل منها.
2. في حال غياب المثبط، ستقوم كل وحدة من العامل الثامن FVIII يتم حقنها عن طريق الوريد لكل كيلوغرام من وزن الجسم برفع مستوى FVIII في البلازما بحوالي وحدتين دوليتين/ د ل. (المستوى 4) [11]
3. يتراوح عمر النصف للعامل الثامن FVIII بين 8 - 12 ساعة تقريباً.
4. ينبغي قياس مستوى العامل لدى المريض بعد 15 دقيقة من الحقن للتحقق من الجرعة المحسوبة. (المستوى 4) [11]

1. تشير نقاوة التركيز إلى النسبة المئوية للعنصر المطلوب (على سبيل المثال: العامل الثامن FVIII)، بالنسبة إلى المكونات الأخرى الموجودة.
2. ليس هناك تصنيف عالمي متفق عليه للمنتجات استناداً إلى نقاوتها.
3. تتباين التركيزات الموجودة في السوق بشكل واسع بدرجة نقاوتها.
4. لدى بعض المنتجات درجة نقاء عالية أو عالية جداً في إحدى مراحل عملية الإنتاج، إلا أن استقرارها بعد ذلك يكون باستخدام الألبومين، مما يقلل نقاوتها النهائية. وبصفة عامة، تميل المنتجات ذات النقاوة العالية لأن تكون في العادة مرتبطة بعائدات تصنيع منخفضة. لذلك تكون هذه التركيزات أكثر كلفة.
5. قد تؤدي التركيزات ذات النقاوة المنخفضة إلى الحساسية [4، 5]. يمكن للمرضى الذين يعانون من ذلك مراراً مع منتج معين الاستفادة من تناول الأنثيهستامين مباشرة قبل الحقن أو من استخدام تركيز عالي النقاء.

6. قد تحتوي تركيزات العامل الثامن FVIII المشتقة من البلازما على كميات متباينة من عامل فون ويلبراند (VWF). لذلك فمن المهم التأكد من احتواء المنتج على (VWF) كما تم قياسه من خلال فعالية عامل الريستوسيتين المساعد) إذا تم استخدامه لعلاج مرض فون ويلبراند [6] (VWD).
7. لغرض علاج نقص العامل التاسع FIX، فإن المنتج الذي يحتوي على العامل التاسع وحده FIX يكون أكثر ملاءمة من تركيزات مركبات البروثرومبين، التي تحتوي أيضاً على عوامل تخثر أخرى مثل العوامل الثاني II، والسابع VII، والعاشر X، وقد يصبح البعض منها نشطاً خلال عملية التصنيع. قد تهيئ المنتجات التي تحتوي على عوامل تخثر منشطة لحصول الجلطات الدموية. (المستوى 2) [7، 8]

8. لا ترتبط سلامة المنتجات من الفيروسات بنقاؤها، طالماً كانت هناك تدابير كافية للقضاء على الفيروسات مطبقة في المكان.

التعطيل الفيروسي / الإزالة

1. تُعتبر عملية التعطيل الفيروسي المعتمدة المساهم الأكبر في سلامة التركيزات المشتقة من البلازما [9].
2. هناك ميل متزايد لدمج خطوتين محددتين لإزالة الفيروسات في عملية تصنيع التركيزات.

• تركيزات العامل التاسع FIX التي تحتوي أيضاً على العوامل الثاني II، والسابع VII، والتاسع IX، والعاشر X، وتعرف أيضاً بتركيزات مركبات البروثرومبين (PCCs)، والتي تستعمل نادراً فقط.

4. يُفضل استعمال تركيزات العامل التاسع FIX النقية لمعالجة الهيموفيليا B بدلاً من تركيزات مركب البروثرومبين (PCC) كلما أمكن ذلك. (المستوى 2) [7، 8]، وخصوصاً في الحالات التالية:

- العمليات الجراحية
- أمراض الكبد
- المعالجات الطويلة ذات الجرعات العالية
- مع وجود جلطة سابقة في الدم أو إذا عُرف هناك ميل لحدوث الجلطة
- استخدام مصاحب للأدوية مع المعرفة باحتمال الإصابة بجلطة، بما فيها العامل المضاد حل الفبرين

5. منتجات العامل التاسع FIX النقية خالية من مخاطر تخثر أو تجلط الدم المنتشر داخل الأوعية (DIC)، والتي قد تحدث مع جرعات كبيرة من مركبات (PCC).

الجرعة

1. تتوفر قواريير تركيزات العامل التاسع FIX بجرعات تتراوح بين ما يقارب 250 وحتى 2000 وحدة لكل منها.

2. في حال غياب المثبط، ستقوم كل وحدة من العامل الثامن FIX يتم حقنها عن طريق الوريد لكل كيلوغرام من وزن الجسم برفع مستوى FIX في البلازما بحوالي وحدة دولية واحدة/ د. ل. (المستوى 4) [11]

3. يتراوح عمر النصف للعامل التاسع FIX بين 18 - 24 ساعة تقريباً.

4. ينبغي قياس مستوى العامل التاسع FIX لدى المريض بعد 15 دقيقة من الحقن للتحقق من الجرعة المحسوبة. (المستوى 4) [11]

5. للعامل التاسع المؤتلف (rFIX) فترة انتعاش أقل من المنتجات المشتقة من البلازما، وعلى هذا، ستقوم كل وحدة محقونة من العامل التاسع لكل كيلوغرام برفع فعالية FIX بحوالي 0.8 وحدة دولية/ دل لدى البالغين، و 0.7 وحدة دولية/ دل لدى الأطفال دون 15 عاماً من العمر. وليس سبب قلة وقت الانتعاش للعامل rFIX واضحاً تماماً [17].

5. تُحسب الجرعة بضرب وزن المريض بالكيلوغرام في الارتفاع المطلوب لمستوى العامل بالوحدة الدولية/ دل المطلوبة، مضروباً في 0.5.

مثال: 50 كجم × 40 (الارتفاع المطلوب للمستوى و.د/ د. ل.) × 0.5 = 1.000 وحدة من العامل الثامن FVIII. راجع الجدول في الصفحتين 72 و73 لمعرفة مستوى العامل المقترح ومدة التعويض المطلوبة وفقاً لنوع النزف.

6. ينبغي إعطاء العامل الثامن FVIII عن طريق الحقن البطيء في الوريد بمعدل لا يتجاوز 3 مل في الدقيقة للبالغين و100 وحدة في الدقيقة للأطفال الصغار، أو كما هو محدد في نشرة معلومات المنتج. (المستوى 5) [12]

7. يجب من الناحية المثالية أن تستند الجرعات اللاحقة إلى عمر النصف للعامل FVIII وعلى انتعاش المريض لمنتج معين.

8. من الأفضل استخدام قارورة العامل الثامن FVIII كاملة بمجرد استعادته، رغم أن العديد من المنتجات قد أظهرت أن لها مدة استقرار مديدة بعد الاستعادة.

9. يُعتبر الحقن المستمر الذي يتجنب الارتفاع والهبوط من قبل البعض مفيداً وأكثر ملاءمة. ومع ذلك، لا بد من مراقبة المرضى بين الحين والآخر للتأكد من عدم تعطل المضخة. (المستوى 3) [13، 14]

10. قد يؤدي الحقن المستمر إلى انخفاض الكمية الإجمالية لتركيزات عامل التخثر المستخدمة وقد يكون أكثر توفيراً للكلفة في حالات المرضى المصابين بالهيموفيليا الشديدة [15]. ومع ذلك، يمكن أن يعتمد توفير الكلفة هذا على الجرعات المستخدمة للحقن المستمر والمتقطع [16].

11. يتم تعديل جرعة الحقن المستمر استناداً إلى مقاييسات عامل متكررة وحساب التطهير. وبما أن تركيزات العامل الثامن FVIII ذات درجة النقاوة العالية جداً تكون مستقرة في محلول IV مدة لا تقل عن 24 - 48 ساعة في درجة حرارة الغرفة مع فقدان بأقل من 10% لقوتها، يكون الحقن المستمر لعدد مماثل من الساعات ممكناً.

تركيزات العامل التاسع FIX

1. تركيزات العامل التاسع FIX هي الاختيار الأمثل لعلاج الهيموفيليا B.

2. جميع المنتجات المشتقة من البلازما والمتوفرة حالياً في الأسواق مُدرجة في سجل تركيزات عامل التخثر الخاص بالاتحاد العالمي للهيموفيليا [3] WFH. يمكن الرجوع إلى تعليمات المنتج المرفقة به للحصول على تفاصيل محددة.

3. تنقسم تركيزات العامل التاسع FIX إلى فئتين:

- تركيزات العامل التاسع FIX النقية، والتي قد تكون إما مشتقة من البلازما أو مركبة.

6. لغرض حساب الجرعة، يُضرب وزن المريض بالكيلوغرام في الارتفاع المطلوب لمستوى العامل.
- مثال: 50 كجم × 40 (الارتفاع المطلوب للمستوى و.د/د.ل) = 2.000 وحدة من العامل التاسع FIX المشتق من البلازما. بالنسبة للعامل rFIX، ستكون الجرعة 2000 ، 0.8 (أو $1.25 \times 2000 = 2500$ وحدة للبالغين، و $0.7 \div 2000$ (أو $1.43 \times 2000 = 2860$ وحدة للأطفال. راجع الجدول في الصفحتين 72 و73 لمعرفة مستوى العامل المقترح ومدّة الاستبدال المطلوبة وفقاً لنوع النزف.
7. ينبغي إعطاء تركيزات العامل التاسع FIX عن طريق الحقن البطيء في الوريد بمعدل لا يتجاوز 3مل في الدقيقة للبالغين و100 وحدة في الدقيقة للأطفال الصغار، أو كما محدد في نشرة معلومات المنتج. (المستوى 5) [12]
8. ينبغي حقن مركبات (PCC) عموماً، إذا تم استخدامها، بنصف هذا المعدل. راجع نشرة معلومات المنتج للتعليمات. (المستوى 2) [18]
9. يمكن أيضاً إعطاء تركيزات العامل التاسع FIX بطريقة الحقن المستمر (كما هو الحال في تركيزات العامل الثامن FVIII).
10. قد تحدث ردود فعل حساسية مع حقن تركيزات العامل التاسع FIX لدى المرضى الذين يحملون مثبطات مضادة للعامل FIX. في حالة هؤلاء المرضى، قد يتطلب الحقن تغطية بمادة الهيدروكورتيزون [19]. يعمل تغيير العلامة التجارية لتركيز العامل في بعض الأحيان على التقليل من هذه الأعراض.

4.2 منتجات البلازما الأخرى

1. يدعم الاتحاد العالمي للهيموفيليا WFH استخدام تركيزات عامل التخثر وتفضيلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً (FFP) بسبب مخاوف حول جودتها وسلامتها. ومع ذلك، يقر الاتحاد WFH في الواقع بأنها ما زالت مستخدمة على نطاق واسع في بلدان أخرى حول العالم، حيث أنها الخيار الوحيد أو المتوفر بسعر معقول للعلاج. (المستوى 5) [1، 2]
2. لا يخضع الراسب القري والبلازما المجمدة حديثاً FFP إلى إجراءات التعطيل الفيروسي (مثل الحرارة أو معالجة المذيبات/المنظفات)، مما يؤدي إلى زيادة خطر انتقال مسببات الأمراض الفيروسية، والتي تحدث بكثرة مع عمليات الحقن المتكررة. [1].
3. يمكن اتخاذ بعض الخطوات لتقليل مخاطر انتقال مسببات الأمراض الفيروسية. وتشمل هذه الخطوات:
- حجر البلازما حتى يتم فحص المتبرع أو حتى إعادة فحصه لمعرفة الأجسام المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية HIV، التهاب الكبد C، و HBsAg - وهي ممارسة يصعب تنفيذها في البلدان التي تكون فيها نسبة تكرار المتبرعين منخفضة.
 - اختبار الحمض النووي (NAT) للكشف عن الفيروسات - وهي تقنية أكثر أهمية لإنتاج عامل الراسب القري من تركيزات العامل، إذ أن هذا الأخير معرض للتعطيل الفيروسي [20].
4. ردود فعل الحساسية أكثر شيوعاً عقب حقن الراسب القري من تركيز العامل [21].
- البلازما المجمدة حديثاً (FFP)
1. كما تحتوي البلازما المجمدة حديثاً FFP على جميع عوامل التخثر، فإنها تستخدم أحياناً لعلاج النقص الحاصل في عامل التخثر.
2. يُفضل الراسب القري على البلازما المجمدة حديثاً FFP لعلاج الهيموفيليا A (المستوى 4) [22]
3. بسبب المخاوف حول سلامة وجودة البلازما المجمدة حديثاً FFP، لا يوصى باستعمالها، إذا أمكن تجنبه (المستوى 4) [23]. ومع ذلك، بما أن FFP والبلازما قليلة الراسب يحتويان على العامل التاسع FIX، فيمكن استخدامهما لعلاج الهيموفيليا B في البلدان غير القادرة على تحمل تكاليف تركيزات العامل FIX المشتقة من البلازما.
4. من الممكن تطبيق بعض أشكال معالجة مبيد الفيروس لعبوات من البلازما المجمدة حديثاً PCC (بما فيها معالجة المذيبات/المنظفات) وينصح باستخدام العبوات المعالجة. ومع ذلك، فقد يكون لعلاج مبيد الفيروس بعض التأثير على عوامل التخثر. لقد أظهر إعداد نطاق واسع من البلازما المجمعة والمعالجة بالمذيبات/المنظفات أيضاً تخفيض نسبة الملتصقات الكبرى لعامل فون ويلبراند [24، 25] [VWF].
- الجرعة
1. يحتوي مقدار مل واحد من البلازما المجمدة حديثاً على وحدة واحدة فعالة من العامل.
2. عموماً يصعب تحقيق مستويات العامل الثامن أعلى من 30 وحدة دولية/ دل باستخدام FFP وحدها.

3. من الصعب تحقيق مستويات العامل التاسع فوق 25 وحدة دولية/ دل. وتكون الجرعة المقبولة ابتداءً بكميات 25-15 مل/ كلغم. (المستوى 4) [22]
3. بسبب المخاوف حول سلامة وجودة الراسب القري، لا ينصح باستخدامه في علاج اضطرابات النزف الخلقية ويمكن أن يكون استخدامه مبرراً فقط في حالات عدم توفر تركيزات عامل التخثر. (المستوى 4) [1، 22، 26]

الراسب القري

1. يتم إعداد الراسب القري بإذابة البلازما المجمدة حديثاً FFP ببطء بدرجة حرارة 4 مئوية لمدة 10-24 ساعة. يبدأ بالظهور على أنه راسب غير قابل للذوبان، ويفصل بعملية الطرد المركزي.
2. يحتوي الراسب القري على كميات كبيرة العامل الثامن FVIII (حوالي 3-5 وحدات دولية/ مل)، عامل فون ويلبراند VWF، فيبرينوجين، والعامل الثالث عشر FXIII، ولكنه لا يحتوي على العوامل التاسع FIX أو الحادي عشر FXI. يسمى الناتج الطافي بالبلازما قليلة الراسب ويحتوي عوامل تخثر أخرى مثل العوامل السابع VII، والتاسع IX، والعاشر X، والحادي عشر XI.
4. على الرغم من وصف تصنيع مقدار صغير من الراسب القري المعطل فيروسياً، فمن غير المؤكد ما إذا كان يُقدم أي ميزة تتعلق بالسلامة العامة من الفيروسات أو فوائد التكاليف على التركيزات التي يتم تصنيعها بكميات كبيرة [27].

الجرعة

1. قد يحتوي كيس واحد من الراسب القري المصنوع من وحدة واحدة من البلازما المجمدة حديثاً (200-250 مل) 70-80 وحدة من العامل الثامن FVIII بحجم 30-40 مل.

4.3 خيارات دوائية أخرى

1. إضافة إلى تركيزات عوامل التخثر التقليدية، قد يكون للعوامل الأخرى قيمة كبيرة وفي نسبة عالية من الحالات. وتشمل هذه العوامل:
- الديسموبريسين
 - حامض الترانيكساميك
 - حامض الإبسيلون أمينوكابرويك
- الديسموبريسين (DDAVP)**
1. الديسموبريسين (1-deamino-8-D-arginine vasopressin)، والمعروف أيضاً باسم (DDAVP) وهو نظير صناعي للفاسوبريسين ويعمل على تعزيز مستويات البلازما للعامل الثامن FVIII وعامل فون ويلبراند [28] VWF.
2. قد يكون الديسموبريسين DDAVP الاختيار الأمثل لعلاج المرضى المصابين بالهيموفيليا A الخفيفة أو المعتدلة إذ يمكن رفع العامل الثامن FVIII إلى مستوى علاجي مناسب لأنه يُجنب النفقات والمخاطر المحتملة لاستخدام تركيزات عامل التخثر. (المستوى 3) [28، 29]
3. لا يؤثر الديسموبريسين على مستويات العامل التاسع FIX وليست له قيمة في علاج الهيموفيليا B.
4. يجب اختبار استجابة كل مريض قبل الاستخدام العلاجي، إذ أن هناك فروق كبيرة بين الأفراد.
5. الديسموبريسين DDAVP مفيد بشكل خاص في علاج أو الوقاية من النزف لدى النساء الحوامل للهيموفيليا. (المستوى 3) [30]
6. على الرغم من أن الديسموبريسين DDAVP غير مرخص للاستخدام أثناء الحمل، إلا أن هناك أدلة على إمكانية استخدامه بأمان أثناء الولادة وفي فترة ما بعد الولادة وبصورة أخرى أثناء الحمل الطبيعي. ينبغي تجنب استخدامه قبل نوبات الإجراج النفاسي بسبب المستويات العالية من عامل فون ويلبراند VWF الموجودة مسبقاً. (المستوى 3) [31، 32]
7. إن المزايا الجلية للديسموبريسين DDAVP على منتجات البلازما هي تكلفته الأقل وغياب أية مخاطر لانتقال العدوى الفيروسية.
8. قد يكون DDAVP مفيداً أيضاً للسيطرة على النزف وتقليل إطالة مدة النزف المرتبط باضطرابات الإرقاء، بما فيها بعض اضطرابات الصفيحات الدموية الخلقية.
9. يجب أن يستند قرار استخدام DDAVP على كل من تركيز الخط الأساس للعامل الثامن FVIII، والزيادة المتحققة، ومدة العلاج اللازمة.

12. بسبب احتباس الماء، يجب استخدام الديسموبريسين DDVAP بحذر للأطفال الصغار وعدم استخدامه مع الأطفال دون العامين من العمر والذين هم تحت خطر معين للنوبات الثانوية للوذمة الدماغية بسبب احتباس الماء. (المستوى 4) [38، 39]

13. هناك تقارير حالة حول التخثر (بما في ذلك احتشاء عضلة القلب) بعد تسريب الديسموبريسين DDVAP. يجب استخدامه بحذر مع المرضى الذين لديهم تاريخ، أو هم تحت خطر الإصابة بأمراض القلب والشرايين. (المستوى 4) [33]

حامض الترانيكساميك

1. حامض الترانيكساميك هو عامل مضاد لحل الفبرين والذي يثبط بتنافس تفعيل البلازمينوجين للبلازمين.
2. يعزز استقرار التخثر وهو مفيد كمعالجة مساعدة في الهيموفيليا وبعض اضطرابات النزف الأخرى [40].
3. يُعتبر العلاج المنتظم بحامض الترانيكساميك وحده ليس ذا قيمة في الوقاية من تدمي المفاصل في الهيموفيليا. (المستوى 4) [40]
4. مع ذلك هو مفيد للسيطرة على النزف من الجلد والسطوح المخاطية (مثل نزيف الفم، الرعاف، وغزارة الطمث). (المستوى 2) [41-43]
5. إن لحامض الترانيكساميك قيمة خاصة في الإعداد لعمليات الأسنان الجراحية، ويمكن استخدامه للسيطرة على النزف الفموي المرتبط بهيجان أو تساقط الأسنان. (المستوى 4) [42، 44]

الجرعة والإعطاء

1. عادة ما يُعطى حامض الترانيكساميك كقرص عن طريق الفم ثلاثاً إلى أربع مرات يومياً. ويمكن أن يُعطى أيضاً عن طريق التسريب في الوريد مرتين إلى ثلاث مرات يومياً، ويتوفر أيضاً كغسول للفم.
2. نادراً ما يحدث اضطراب الجهاز الهضمي (الغثيان، أو التقيؤ، أو الإسهال) كتأثير جانبي، ولكن عادة ما تزول هذه الأعراض إذا تم تقليل الجرعة. عند إعطائه عن طريق الوريد، يجب تسريبه ببطء، إذ قد يؤدي الحقن السريع إلى الدوخة وانخفاض ضغط الدم.
3. يتوفر كمحلول شراب أيضاً لاستخدام الأطفال. وإذا لم يكن هذا متوفراً، فيمكن سحق قرص وإذابته في ماء نظيف لاستخدامه موضعياً على التقرحات المخاطية النازفة.
4. يوصف حامض الترانيكساميك عادة لمدة سبعة أيام بعد قلع الأسنان لمنع نزيف ما بعد الجراحة.

الجرعة والإعطاء

1. على الرغم من أن الديسموبريسين يعطى تحت الجلد لمعظم المرضى، فيمكن أن يُعطى أيضاً عن طريق التسريب في الوريد أو عن طريق رذاذ الأنف. من المهم اختيار الإعداد الصحيح من الديسموبريسين لأنه يتم استخدام بعض الإعدادات ذات الجرعة الأقل لأغراض طبية أخرى.
2. وتشمل الإعدادات المناسبة ما يلي:
 - 4 مايكروغرام/ مل للاستخدام في الوريد
 - 15 مايكروغرام/ مل للاستخدام في الوريد وتحت الجلد
 - 150 مايكروغرام لكل جرعة مقننة كزادان للأنف
3. ويمكن توقع جرعة مفردة قدرها 0.3 مايكروغرام/ كلغم من وزن الجسم، سواء كان عن طريق الوريد أو تحت الجلد، لتعزيز مستوى العامل الثامن FVIII من ثلاثة أضعاف إلى ستة. (المستوى 4) [28، 33]
4. للاستخدام في الوريد، عادة ما يتم تخفيف الديسموبريسين DDVAP في ما لا يقل عن 50-100 مل من محلول ماء ملحي فسيولوجي، ويعطى بالتسريب في الوريد ببطء لأكثر من 20-30 دقيقة.
5. تظهر ذروة الاستجابة بعد 60 دقيقة تقريباً من تناوله إما عن طريق الوريد أو تحت الجلد.
6. قد تؤدي عدة استخدامات منفصلة قريبة التباعد للديسموبريسين DDVAP لعدة أيام إلى استجابة مخفضة (tachyphylaxis). قد تكون هناك حاجة لتراكيزات العامل عندما تكون مستويات أعلى للعامل مطلوبة لفترة مطوّلة. (المستوى 3) [34]
7. قد يؤدي التسريب السريع إلى عدم انتظام دقات القلب، والوهج، والرعاش، وألم في البطن.
8. إن رشة رذاذ واحدة من أجهزة الاستنشاق داخل الأنف لكمية 1.5 ملغ/ مل في كل منخر مناسبة للشخص البالغ. وبالنسبة للفرد الذي يزن جسمه أقل من 40 كلغم، فإن جرعة واحدة في أحد المنخرين كافية. (المستوى 4) [35، 36]
9. على الرغم من توفر إعدادات رذاذ الأنف، يجد بعض المرضى صعوبة في استخدامها، وقد تكون أقل فعالية مما لو أعطيت تحت الجلد.
10. كنتيجة نشاطه المضاد للإدرار، فيمكن أن يكون الاحتفاظ بالماء وزيادة الصوديوم في الدم مشكلة. عندما يتم إعطاء جرعات متكررة، ينبغي قياس أسمولية البلازما أو تركيز الصوديوم. (المستوى 4) [28، 37]
11. نقص الصوديوم في الدم ليس شائعاً لدى معظم البالغين.

حامض الإبسيلون الأمينوكابرويكي

1. يشبه حامض الإبسيلون أمينوكابرويكي (EACA) حامض الترانيكساميك إلا أن استخدامه أقل انتشاراً وذلك أن لديه نصف حياة أقصر للبلازما، هو أقل قوة وأكثر سمية [40].

الجرعة والإعطاء

1. يعطى حامض EACA في العادة للبالغين عن طريق الفم أو عن طريق الوريد كل 4-6 ساعات ويحد أقصى يبلغ 24 غ/يوم للبالغين.
2. يتوفر محلول شراب أيضاً بحجم 250ملغ/مل.
3. يُعتبر اضطراب الجهاز الهضمي من الأعراض الجانبية الشائعة، ويساعد تقليل الجرعة في ذلك كثيراً.
4. إن الاعتلال العضلي رد فعل سلبي نادر، تم تسجيله على وجه التحديد عند إعطاء العلاج مقترناً بمعالجة حامض الأمينوكابرويكي (لكن ليس حامض الترانيكساميك)، والذي يحدث عادة بعد إعطاء جرعات عالية لعدة أسابيع.
5. إن الاعتلال العضلي مؤلم في كثير من الأحيان ومرتبب بمستويات مرتفعة من الكرياتين كيناز وكذلك وجود الميوجلوبيين في البول.
6. قد يكون اختفاء الأعراض الجانبية متوقفاً بمجرد أن يتم إيقاف الدواء.

5. يُطرح حامض الترانيكساميك من قبل الكلى، ويجب تخفيض الجرعة إذا كان هناك عجز كلوي وذلك لتجنب تراكم السموم.

6. يُحظر استخدام حامض الترانيكساميك لمعالجة النزف البولي إذ قد يمنع استخدامه تحلل جلطات الحالب، مما يؤدي إلى اعتلال بولي انسدادى خطير واحتمال فقدان دائم لوظيفة الكلى.

7. وبالمثل، يُحضر استخدام هذا العلاج في الإعداد لجراحة الصدر، حيث يمكن أن يؤدي إلى نشوء تكتلات دموية غير قابلة للذوبان.

8. يمكن إعطاء حامض الترانيكساميك وحده أو بالاشتراك مع جرعات من تركيزات عامل التخثر. (المستوى 4) [45]

9. ينبغي عدم إعطاء حامض الترانيكساميك للمرضى الذين يعانون من نقص العامل التاسع FIX والذين يتلقون تركيزات مركبات البروثرومبين، إذ سيؤدي ذلك إلى تفاقم خطر الجلطات الدموية. (المستوى 5) [46]

10. إذا اعتُبر العلاج بكلتا العاملين ضرورياً، فيُستحسن مرور ما لا يقل عن 12 ساعة تفصل بين آخر جرعة من APCC وإعطاء جرعة حامض الترانيكساميك. (المستوى 5) [46]

11. في المقابل، يقل احتمال حصول الجلطات الدموية عند استخدام حامض الترانيكساميك في تركيبة مع rFVIIa لتعزيز الإرقاء. (المستوى 4) [47]

References

6. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
7. Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
8. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
9. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
10. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
1. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
2. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
3. Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
4. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamon K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
5. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.

24. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
25. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
26. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
11. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
12. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
13. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
14. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
15. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
16. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandu M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and Hemostasis* 2002;87:431-5.
18. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbri F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
19. Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
20. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
21. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
22. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
23. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.

43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.

5 معالجة أنواع محددة من النزف

1. يمكن أن يحدث النزف لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا في مواقع مختلفة (انظر الجدول 1-2 والجدول 1-3)، ويتطلب كل نوع منها معالجة محددة.
2. كمبدأ عام في حالة النزف الداخلي الكبير، يجب فحص خضاب الدم (الهيموجلوبين) وتصحيحه بينما يجري التخطيط لمعالجات أخرى. وينبغي مراقبة استقرار الدورة الدموية، مثل النبض وضغط الدم، وكما هو محدد.

5.1 نزف المفاصل (تدمي المفصل)

1. يتم تعريف نزف المفصل على أنه نوبات تتميز بالفقدان السريع لنطاق الحركة مقارنة بالخط الأساس الذي يرتبط مع أية مجموعة أعراض مما يلي: ألم أو إحساس غير عادي في المفصل، انتفاخ محسوس ودفء الجلد فوق المفصل [1].
2. كثيراً ما توصف بداية النزف في المفاصل من قبل المرضى كإحساس بالوخز وضيق داخل المفصل. وتسبق هذه "الهالة" ظهور العلامات السريرية.
3. إن أقرب العلامات السريرية لنزف المفاصل هي دفء ما فوق المنطقة وعدم الراحة مع الحركة، وخاصة في نهايات النطاق.
4. تتضمن الأعراض والعلامات اللاحقة: الألم عند الراحة، والتورم، والليونة، وفقدان بالغ للحركة.
5. يتم تعريف إعادة النزف بأنها تفاقم الحالة إما مع العلاج أو خلال 72 ساعة بعد توقف العلاج [1].
6. المفصل الهدف هو المفصل الذي تحدث فيه 3 نوبات نزف تلقائية أو أكثر خلال مدة 6 أشهر متتالية.
7. بعد نزف المفصل، يكون وضع الانتشاء عادة هو الوضع الأكثر راحة، وتسبب أية محاولة لتغيير هذا الوضع المزيد من الألم.
8. يتبع ذلك تشنج العضلات الثانوية عند محاولة المريض منع الحركة ويظهر المفصل كأنه «متجمد».
9. إن الهدف من علاج تدمي المفصل الحاد هو وقف النزف بأسرع وقت ممكن. وينبغي أن يحدث هذا مثالياً بمجرد تعرّف المريض على «الهالة»، وليس بعد ظهور التورم والألم العلني.
10. تقييم المريض سريرياً. عادة لا تظهر النتائج في الأشعة السينية والموجات فوق الصوتية.
11. التعامل مع الجرعة المناسبة من تركيز العامل لرفع مستوى ملائمة العامل لدى المريض (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 2) [5-2]

12. يوصى بالتعريف الواردة في الجدول رقم 5-1 لتقييم الاستجابة لعلاج تدمي المفصل الحاد [1].
13. إرشاد المريض لتجنب حمل الوزن والضغط، و لرفع المفصل المصاب. (المستوى 3) [4]
14. الأخذ بنظر الاعتبار إيقاف حركة المفصل بجبيرة حتى يختفي الألم.
15. ويمكن وضع الثلج/ الأكياس الباردة حول المفصل لمدة 15-20 دقيقة كل 4-6 ساعات لتخفيف الألم إذا وُجد أنها ذات فائدة. لا يوضع الثلج باتصال مباشر على الجلد [39].
16. إذا لم يتوقف النزف، فقد تكون هناك حاجة إلى الحقن لمرة ثانية. وإذا كان الأمر كذلك، كرر نصف الجرعة المحملة الأولية خلال 12 ساعة (للهموفيليا A) أو 24 ساعة (للهموفيليا B). (المستوى 3) [4]
17. من الضروري إجراء المزيد من التقييم إذا استمرت أعراض المريض أكثر من ثلاثة أيام. ينبغي الأخذ بالاعتبار وجود مثبتات، تقرّح المفصل الملتهب، أو الكسر إذا كانت أعراضه ونتائجه ما تزال قائمة.

جدول 5-1 تعريف الاستجابة لمعالجة النزف المفصلي الحاد

ممتازة	تخفيف كامل للآلام خلال 8 ساعات و/ أو حل كامل لعلامات النزف بعد الحقن الأولي ولا يتطلب أي معالجة إضافية بالبديل خلال 72 ساعة.
جيدة	تخفيف كبير للآلام و/ أو تحسن في علامات النزف خلال 8 ساعات تقريباً وبعد حقنة واحدة، ولكن تتطلب أكثر من جرعة واحدة من العلاج بالبدائل خلال 72 ساعة للحل الكامل.
معتدلة	تخفيف معتدل للآلام و/ أو تحسن في علامات النزف خلال ما يقارب 8 ساعات بعد الحقن الأولي وتتطلب أكثر من حقنة واحدة خلال 72 ساعة لكن دون حل كامل.
لا يوجد	لا يوجد تحسّن ولا بالحد الأدنى، أو أن الحالة تزداد سوءاً، خلال 8 ساعات تقريباً بعد الحقن الأولي.

ملاحظة: تتعلق تعريف الاستجابة لعلاج تدمي المفاصل الحاد الواردة في أعلاه بالأفراد المصابين بالهيموفيليا مع وجود المثبط السلبي. قد تتطلب هذه التعريف تعديلاً للمرضى ذوي المثبط الإيجابي الذين يتلقون العوامل العابرة كغطاء للمرضى أو المرضى الذين يتلقون تركيزات العامل ذات نصف العمر الممتد.

الجزل المفصلي

1. يمكن أخذ بزل المفصل بالاعتبار (إزالة الدم من المفصل) في الحالات التالية:
- المفصل التنازف والمشدود والمؤلّم الذي لا يظهر عليه أي تحسن بعد 24 ساعة من العلاج التحفظي
 - آلام المفصل التي لا يمكن تخفيفها
 - دليل على تأثر الأوردة والأعصاب في الطرف
 - زيادة غير عادية في الحرارة الموضعية أو العامة وغيرها من أدلة العدوى (التهاب المفاصل) (المستوى 3) [4, 9, 10]
2. ينبغي أخذ المثبطات بالاعتبار كسبب لوقف النزف المستمر على الرغم من كفاية العامل البديل. يجب التحكم بوجود المثبطات قبل محاولة بزل المفصل.
3. ينبغي أن تقلل إزالة الدم في وقت مبكر من الناحية النظرية آثاره الضارة على الغضروف المفصلي [10]. إذا كان هناك تراكم كبير من الدم، فإنه يقلل من الألم أيضاً.
4. من الأفضل القيام ببزل المفصل مباشرة بعد النزف تحت ظروف تعقيم تامة.

5. ينبغي أن يؤدي بزل المفصل عند الضرورة، تحت مستويات العامل بما لا يقل عن 30-50 وحدة دولية/ دل لمدة تتراوح بين 48-72 ساعة. لا ينبغي أن يتم بزل المفصل في ظروف حيث لا تتوفر مثل معالجة العامل البديل هذه. في وجود المثبطات، يجب استخدام عوامل إرقاء مناسبة أخرى لإجراء العملية، وحسب الحاجة. (المستوى 3) [4]
6. ينبغي استخدام إبرة كبيرة القطر بما لا يقل عن قياس 16.
7. ينبغي أن يُثبت المفصل مع ضغط خفيف.
8. ينبغي تجنب حمل الوزن لمدة 24-48 ساعة.
9. ينبغي الشروع في العلاج الطبيعي وكما هو موضح أعلاه.

5.2 النزف العضلي

1. يمكن أن يحدث النزف العضلي في أية عضلة في الجسم، وعادة نتيجة ضربة مباشرة أو تمدد مفاجئ.
2. يتم تعريف النزف العضلي بأنه نوبة من نزيف الدم في عضلة ما، ويتم تحديده سريرياً و/ أو عن طريق الفحوصات التصويرية، ويرتبط عموماً بالألم و/ أو تورم وعجز في الوظيفة، مثلاً العرج المرتبط بنزف الساق [1].
3. من المهم توفير الكشف المبكر والتعامل السليم مع نزف العضلات لمنع التققع الدائم وإعادة النزف وتشكل الأورام.
4. تتطلب مواقع نزيف العضلات المرتبطة وسط الأوعية العصبية، مثل مجموعات عضلات الأطراف المثنية العميقة، تعاملاً فورياً لمنع حدوث ضرر دائم وفقدان للوظيفة. وتشمل هذه المجموعات ما يلي:
 - العضلات القطنية (خطر الفخذ، الساق، وشلل العصب الفخذي)
 - الخلفية العليا والعميقة في أسفل الساق (خطر إصابة الظنوب الخلفي والعصب الشظوي العميق)
 - المجموعة القابضة لعضلات الساعد (خطر تققع فولكمان)
5. يمكن أن يحدث النزف أيضاً في العضلات الأكثر سطحية مثل العضلة العضدية ذات الرأسين، وأوتار الركبة (الربلية ثلاثية الرؤوس)، الساق، الفخذ، وعضلات الألية.
6. أعراض نزيف العضلات هي:
 - وجع في العضلات
 - المحافظة على الأطراف في موضع الراحة
 - ألم شديد إذا تمددت العضلات
 - ألم إذا أدت العضلات أي نشاط
 - تورم ولين عند الملامسة وتورم محتمل
7. يُرفع مستوى العامل لدى المريض في أقرب وقت ممكن، مثالياً عندما يتعرّف المريض على علامات الانزعاج الأولى أو بعد الإصابة. إذا كان هناك تأثير في الأوعية الدموية أو الأعصاب، مع المحافظة على المستويات لمدة خمسة إلى سبعة أيام أو أكثر،
8. أرح الجزء المصاب وارفع الطرف.
9. وضع الجبيرة للعضلة في موضع الراحة وضبطها إلى الموضع الوظيفي والذي لا يسبب الألم.
10. يمكن وضع الثلج/ الكيس البارد حول العضلة لمدة 15-20 دقيقة كل 4-6 ساعات لتخفيف الألم إذا وُجد أن لها فائدة. لا يتم وضع الثلج على الجلد باتصال مباشر.
11. غالباً ما يكون تكرار الحقن مطلوباً لمدة يومين إلى ثلاثة أيام أو أكثر من ذلك في حالة نزيف في مواقع حرجة مما يتسبب بمتلازمات مقصورة وإذا كانت إعادة التأهيل المكثف مطلوبة. (المستوى 5) [14، 15]
12. يجب مراقبة المريض بشكل مستمر لتأثر الأوعية الدموية أو الأعصاب، وقد تكون هناك حاجة لوضع لفافة في بعض الحالات من هذا القبيل. (المستوى 5) [16، 17]
13. يجب التحقق من وتصحيح مستوى الهيموجلوبين عند الحاجة، إذ يمكن أن يسبب نزف العضلات فقداناً ملحوظاً للدم.
14. يجب أن يبدأ العلاج الطبيعي مباشرة بعد انحسار الألم وينبغي أن يستمر تدريجياً لاستعادة كامل طول العضلات وقوتها ووظيفتها. (المستوى 4) [12، 18]
15. من الحكمة توفير تغطية العامل خلال هذه العملية، إلا إذا كان أخصائي العلاج الطبيعي ذا خبرة في التعامل مع الهيموفيليا. قد تكون هناك حاجة لصب قالب أو تجبير. ستكون الجبائر الداعمة مطلوبة إذا كان هناك تلف في الأعصاب.
16. يمكن أن تؤدي زيادة الألم أثناء العلاج الطبيعي إلى إعادة النزف وينبغي أن يتم تقييمها بانتظام [19].

- نزيف العضلة القطنية**
1. لهذا النوع من النزف العضلي أعراض فريدة. فقد تشمل العلامات ألاماً في أسفل البطن والفخذ و/ أو أسفل الظهر والألم في حال التمدد، ولكن ليس عند دوران مفصل الورك. قد يكون هناك تشوش في الحس في الجانب الإنسي من الفخذ أو غيرها من علامات ضغط العصب الفخذي مثل فقدان انعكاس الرضفة وضعف عضلات الفخذ. قد تكون الأعراض مشابهة لأعراض التهاب الزائدة الدودية الحاد، بما في ذلك علامة بلومبرغ الإيجابية.
 2. يتم رفع مستوى العامل لدى المريض فوراً. وتتم المحافظة على المستويات لمدة خمسة إلى سبعة أيام أو أكثر، وكما تشير الأعراض (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 4) [22-20]
 3. يدخل المريض إلى المستشفى للمراقبة والسيطرة على الألم. المحافظة على الراحة الصارمة في الفراش. لا يسمح المشي على العكازات، إذ يتطلب التمشي تقلص العضلات. (المستوى 4) [22-20]
 4. ومن المفيد تأكيد التشخيص ومراقبة الإنعاش بالفحوصات التصويرية (الموجات فوق الصوتية، الأشعة المقطعية، أو الرنين المغناطيسي). (المستوى 4) [22-20]
 5. يتم الحد من نشاط المريض حتى يختفي الألم ويتحسن الورك. إن برنامج العلاج الطبيعي تحت إشراف بعناية هو المفتاح لاستعادة النشاط والوظيفة الكاملين ومنع إعادة النزف. ويوصى باستعادة تمدد الورك الكامل قبل العودة إلى النشاط الكلي. (المستوى 4) [22-20]
 6. إذا لم يزل عجز الجهاز العصبي والعضلي موجوداً، فقد يكون المزيد من دعم تقويم العظام ضرورياً.

5.3 نزيف الجهاز العصبي المركزي/ إصابة الرأس

1. تُعتبر هذه حالة طبية طارئة. فينبغي علاجها أولاً قبل التقييم.
2. يجب التعامل مع جميع إصابات الرأس ما بعد الصدمة، المؤكدة أو المشتبه بها، والصداع الشديد على أنها نزيف داخل الجمجمة. قد يترافق ذلك مع ألم شديد مفاجئ في الجزء الخلفي مع نزيف حول النخاع الشوكي. لا يجب انتظار ظهور أعراض أخرى أو تقييم المختبر أو الفحص الشعاعي.
3. ينبغي رفع مستوى العامل لدى المريض فوراً عندما تحدث صدمة شديدة أو أعراض مبكرة. ستعتمد الجرعات الإخرى على نتائج الأشعة. المحافظة على مستوى العامل حتى يتم التعرف على المسببات. إذا تأكد النزف، يجب المحافظة على مستوى مناسب للعامل لمدة 10-14 يوماً (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 4) [24، 23]
4. قد يكون النزف داخل الجمجمة مؤشراً للحاجة لوقاية ثانوية مطوّلة (ثلاثة إلى ستة أشهر)، وخصوصاً إذا تمت ملاحظة ارتفاع مخاطر تكرار النزف نسبياً (مثلاً، في حال وجود عدوى فيروس نقص المناعة البشرية). (المستوى 3) [23، 25، 26]
5. يتطلب الأمر تقييماً طبياً فورياً وإدخالاً إلى المستشفى. وينبغي إجراء الأشعة المقطعية أو الرنين المغناطيسي للدماغ. يجب طلب استشارة أخصائي الأمراض العصبية مبكراً. (المستوى 4) [27، 28]
6. قد يكون الصداع الشديد أيضاً أحد مظاهر التهاب السحايا لدى مرضى نقص المناعة.

5.4 نزيف الحلق والرقبة

1. تُعتبر هذه حالة طبية طارئة، إذ قد تؤدي إلى انسداد المجرى الهوائي. فينبغي علاجها أولاً قبل التقييم.
2. يرفع مستوى العامل لدى المريض فوراً عندما تحدث صدمة كبيرة أو أعراض. تتم المحافظة على مستويات العامل حتى تخففي الأعراض (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 4) [15، 29، 30]
3. الإدخال إلى المستشفى والتقييم من قبل أخصائي أمر ضروري. (المستوى 5) [15]
4. لمنع النزف لدى المرضى المصابين بالتهاب اللوزتين الحاد، قد تجدر الإشارة إلى العلاج بالعامل، إضافة إلى الزرع البكتيري والعلاج بالمضادات الحيوية المناسبة.

5.5 نزيف الجهاز الهضمي الحاد (GI)

1. يجب رفع مستويات العامل لدى المريض فوراً. والمحافظة على مستوى العامل حتى يتوقف النزف ويتم التعرف على المسببات (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 4) [31، 32]
2. قد يظهر نزيف الجهاز الهضمي الحاد على شكل قيء دموي أو تغوط دموي، أو التغوط الأسود.
3. للبحث عن علامات نزيف الجهاز الهضمي GI و/ أو نزيف البطن الحاد، يكون التقييم الطبي وربما الإدخال إلى المستشفى مطلوباً.
4. ينبغي مراقبة مستويات الهيموجلوبين بانتظام، وعلاج فقر الدم أو الصدمة، حسب الحاجة.
5. ينبغي علاج أصل النزف بمجرد تحديده.
6. ويمكن استخدام حامض EACA أو حامض الترانيكساميك كعلاج مساعد للمرضى الذين يعانون نقصاً في العامل الثامن FVIII والذين يعانون من نقص في العامل التاسع FIX الذين لم يعالجوا بتركيزات مركبات البروثرومبين.

5.6 نزف البطن الحاد

1. يمكن أن يظهر نزيف البطن الحاد، بما فيه نزيف خلف الصفاق، مع ألم وانتفاخ في البطن، ويمكن أن يُحسب خطأً على أنه لعدد من حالات العدوى أو الجراحة. وربما يظهر أيضاً على أنه بطء في حركة الأمعاء. وقد يكون من الضروري إجراء فحوصات شعاعية.
2. يجب رفع مستويات العامل لدى المريض فوراً، مع المحافظة على مستويات العامل (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73) حتى يمكن التعرف على المسببات، ثم تقديم العلاج مناسب بالتشاور مع الطبيب المختص. (المستوى 4) [15، 29، 30]

5.7 نزف العين

1. إن هذا النزف غير شائع ما لم يرتبط بإصابة أو عدوى.
2. يجب رفع مستوى العامل لدى المريض فوراً، والمحافظة على ذلك المستوى كما مشار إليه (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73). (المستوى 4) [15، 29، 30]
3. يجب تقييم المريض من قبل طبيب العيون في أقرب وقت ممكن.

5.8 النزف الكلوي

1. يتم علاج التبول الدموي غير المؤلم بالراحة الكاملة في الفراش والترطيب الشديد (3 لتر/ متر2 من منطقة سطح الجسم) لمدة 48 ساعة. تجنب DDAVP عندما يكون الترطيب مكثفاً. (المستوى 4) [33]
2. رفع مستويات العامل لدى المريض (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73) إذا كان هناك ألم أو تبول دموي إجمالي مستمر فينبغي مراقبة الجلطات وانسداد المسالك البولية. (المستوى 4) [33، 34]
3. لا يتم استخدام عوامل مضاد حل الفبرين. (المستوى 4) [33]
4. من الضروري إجراء التقييم من قبل طبيب المسالك البولية لتقييم السبب الموضوعي إذا استمر التبول الدموي (الإجمالي أو المجهرى) أو إذا كانت هناك نوبات متكررة.

5.9 النزف من الفم

1. من الضروري استشارة طبيب الأسنان أو جراح الفم والوجه والفكين في وقت مبكر لتحديد مصدر النزف. وأكثر الأسباب شيوعاً هي:
 - قلع الأسنان
 - نزيف اللثة بسبب سوء نظافة الفم في كثير من الأحيان
 - الرض
2. يجب الأخذ بالنظر المعالجة الموضعية للنزيف. وقد تشمل هذه:
 - الضغط المباشر على المنطقة باستخدام مسحة شاش مبللة، يتم إبقاؤها لمدة 15 دقيقة على الأقل
 - الخياطة لإغلاق الجرح
 - وضع عوامل إرقاء موضعية
 - المضادات الحيوية، وخاصة في حالة نزيف اللثة بسبب سوء نظافة الفم
 - استخدام EACA أو حامض الترانيكساميك كغسول للفم
3. ستساعد جرعة مناسبة من الباراسيتامول/الاسيتامينوفين الاعتيادي في السيطرة على الألم.
4. لا ينبغي استخدام عوامل مضاد حل الفبرين بشكل منتظم مع المرضى الذين يعانون نقصاً في العامل FIX والذين تتم معالجتهم بجرعات كبيرة من تركيزات مركبات البروثرومبين أو المرضى ذوي المثبطات الذين يُعالجون بتركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة (APCC). (المستوى 4) [35، 36]
5. قد تكون هناك حاجة للعامل البديل وفقاً لتوجيهات مركز الهيموفيليا.
6. ينبغي استخدام حامض EACA أو حامض الترانيكساميك عن طريق الفم إذا كان ذلك مناسباً. (المستوى 4) [37، 38]
7. نُصح المريض بعدم ابتلاع الدم.
8. نُصح المريض بعدم استخدام غسولات الفم حتى اليوم التالي لتوقف النزف.
9. نُصح المريض بتناول وجبات لينة لبضعة أيام.
10. تقييم فقر الدم وعلاجه كما مُحدد.

5.10 الرعاف

1. يوضع رأس المريض في موضع متقدم لتلافي ابتلاع الدم ويطلب منه النفخ من الأنف بلطف لإخراج التخثرات الضعيفة. وينبغي وضع ضغط ثابت بقطعة شاش مبللة بالماء المتلج على الجزء الأمامي اللين من الأنف لمدة 10-20 دقيقة.
2. لا تكون المعالجة بالعامل التعويضي ضرورية في كثير من الأحيان ما لم يكن النزف شديداً أو متكرراً [15، 29].
3. عادة ما تكون مضادات الهستامين وعقاقير الاحتقان مفيدة لحالات النزف المتعلقة على وجه الخصوص بالحساسية، والتهابات الجهاز التنفسي العلوي، أو التغيرات الموسمية.
4. إذا كان النزف مطولاً أو يحدث في كثير من الأحيان، فيجب تقييم حالة فقر الدم وعلاجها بشكل مناسب.
5. من المفيد وضع حامض EACA أو حامض الترانيكساميك موضعياً في شاش مغمور.
6. يجب استشارة طبيب الأنف والأذن والحنجرة إذا كان النزف مستمراً أو متكرراً. قد تكون هناك حاجة لوضع حشوة أمامية أو خلفية في الأنف للسيطرة على النزف.
7. غالباً ما يمكن تفادي الرعاف بزيادة نسبة الرطوبة في البيئة، أو وضع المواد الهلامية (مثل الفازلين أو قطرات المحلول الملحي/الهلام) على الغشاء المخاطي للأنف للمحافظة على رطوبته، أو رش رذاذ محلول ملحي.

5.11 نزيف الأنسجة الرخوة

1. تعتمد الأعراض على موقع النزف.
2. ليس من الضروري إجراء معالجة استبدال العامل بالنسبة لنزيف معظم الأنسجة السطحية اللينة. قد يكون الضغط الثابت ووضع الثلج مفيداً [15، 29].
3. يُجرى تقييم المريض لشدة النزف وإمكانية تأثر الأوعية الدموية أو العضلات أو الأعصاب. إجراء التدخل لحالات الصدمة المحتملة في الأماكن التي تحتوي أعضاء حيوية مثل الرأس أو البطن.
4. يمكن أن يؤدي النزف في الأماكن المفتوحة جزئياً، مثل منطقة خلف الصفاق أو كيس الصفن أو الأرداف أو الفخذين، إلى فقدان الدم بغزارة. يجب المعالجة بالعامل فوراً إذا اشتبه بهذه الحالة.
5. ينبغي مراقبة مستويات الهيموجلوبين والعلامات الحيوية بانتظام.

5.12 التمرق والكدمات

1. تتم معالجة الجروح السطحية عن طريق تنظيف الجرح، ثم وضع الضغط والأشرطة اللاصقة.
2. بالنسبة للتمزقات الغائرة، يجب رفع مستوى العامل (راجع الجداول في الصفحتين 72 و73)، ومن ثم خياطتها. (المستوى 4) [15، 29، 30]
3. قد تتم إزالة الخيوط تحت غطاء من تركيز العامل.

References

11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983b;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983a;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.
10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.

30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinnall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012 18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.

6 مضاعفات الهيموفيليا

6.1 مضاعفات الجهاز العضلي والعظمي

1. مواقع النزف الأكثر شيوعاً هي مفاصل وعضلات الأطراف.
2. قد تكون نوبات النزف متكررة وبدون سبب واضح، اعتماداً على شدة المرض (انظر الجدول 1-1).
3. لدى الطفل المصاب بالهيموفيليا الشديدة، تحدث أولى حالات تدمي المفصل عادة عندما يبدأ الطفل بالحبو والمشي: عادة قبل بلوغه عمر عامين، ولكن يحدث ذلك لاحقاً أحياناً.
4. إذا لم تتم معالجته بشكل كاف، فسيؤدي النزف المتكرر إلى تدهور تدريجي في صحة المفاصل والعضلات، وفقدان شديد في الوظيفة بسبب فقدان الحركة، وضمور العضلات، والألم، وتشوه المفصل، وتقلصات خلال العقد الأول إلى الثاني من العمر [1، 2].
6. ينبغي المحافظة على نطاق الحركة في المراحل المبكرة. ويتم التفريق بين تدمي المفاصل والتهاب الغشاء المفصلي من خلال إجراء فحص بدني شامل لحالة المفصل.
7. يمكن تأكيد وجود تضخم التهاب الغشاء المفصلي بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية أو الرنين المغناطيسي. وسيساعد التصوير الشعاعي العادي والرنين المغناطيسي بشكل خاص في تحديد مدى التغييرات في الجهاز العظمي والغضروفي.
8. يصبح الغشاء المفصلي ملتهباً ومتضخماً بشكل مزمن مع النزف المتكرر، ويظهر المفصل متورماً (هذا التورم عادة ليس مشدوداً، وخصوصاً أنه غير مؤلم): فهو التهاب الغشاء المفصلي المزمن.

التهاب الغشاء المفصلي

1. عقب الإصابة بتدمي المفصل الحاد، يصبح الغشاء المفصلي ملتهباً، ومحتقناً وغير متماسك بشدة.
2. يمكن أن يؤدي الفشل في إدارة حالة التهاب الغشاء المفصلي الحاد إلى تكرار تدمي المفاصل [1، 2].
3. خلال هذه المرحلة، يتطلب المفصل حماية بجبيرة أو ضماد ضاغط.
4. ينبغي الامتناع عن الأنشطة حتى يعود تورم وحرارة المفصل إلى الحد الطبيعي.
5. في بعض الحالات، قد يكون استخدام مثبطات COX-2 مفيداً.
9. كلما استمر التورم في التزايد، سيستمر تضرر المفاصل، وضمور العضلات، وفقدان الحركة حتى الإصابة بالاعتلال المفصلي النزفي المزمن.
10. إن الهدف من المعالجة هو تعطيل التهاب الغشاء المفصلي في أسرع وقت ممكن، والمحافظة على وظيفة المفاصل (المستوى 5) [3، 4]. وتشمل الخيارات ما يلي:
 - معالجة تركيز العامل التعويضي، وتُعطى من الناحية المثالية بنحو متكرر وبمستوي جرعات كافية لمنع تكرار حدوث النزف (المستوى 2) [5-8]
 - إذا توفرت التركيزات بجرعات كافية، ستكون دورات المعالجة القصيرة (6-8 أسابيع) من الوقاية الثانوية مع العلاج الطبيعي المكثف مفيدة.

5. يتطلب الاستئصال الجراحي للغشاء المفصلي، سواء العمليات المفتوحة أو بالناظور، كميات كبيرة من عامل التخثر لكل من الجراحة وفترة إعادة التأهيل الطويلة. يجب تنفيذ هذه العملية من قبل فريق ذي خبرة وفي مركز متخصص لعلاج الهموفيليا. وتؤخذ هذه العملية بالاعتبار فقط حين تفشل غيرها من العمليات الأقل شمولاً والمعادلة في الفعالية.

الاعتلال المفصلي النزفي المزمن

1. يمكن أن ينشأ الاعتلال المفصلي النزفي المزمن في أي وقت من العقد الثاني في العمر (وقبل ذلك أحياناً)، ويتوقف ذلك على شدة النزف وعلاجه.

2. وتنشأ العملية في الحركة بالتأثير المباشر للدم على الغضروف المفصلي أثناء تدمي المفصل [1، 2] ويعزز التهاب الغشاء المفصلي المزمن المستمر والمتكرر، مما يؤدي إلى أضرار تتعذر معالجتها.

3. تتطور حالة التهاب المفاصل التدريجية مع فقدان الغضروف المتقدم، وتشمل ما يلي:
 - تقلصات الأنسجة الرخوة الثانوية
 - ضمور العضلات
 - تشوهات الزاوية

4. يمكن أن تتعزز التشوهات أيضاً بانكماش العضلات عقب النزف أو اعتلال الأعصاب.

5. إن فقدان الحركة شائع نتيجة تقلصات انثناء، وهي أبرز أسباب فقدان الوظيفة.

6. يمكن أن تكون حركة المفاصل مؤلمة للغاية مع حمل الوزن.
7. كلما تلفت المفاصل، ينحسر التورم بسبب التليف التدريجي للغشاء المفصلي وكيسه.

8. إذا أصبح المفصل متصلباً، فقد يقل الألم أو يختفي.

9. تعتمد ملامح التصوير الشعاعي للاعتلال المفصلي النزفي المزمن على مرحلة التدخل.

- ستظهر صور الأشعة فقط آخر التغيرات العظمية والغضروفية [22، 23].
- ستظهر فحوصات التصوير بالموجات فوق الصوتية والرنين المغناطيسي الأنسجة الرخوة في وقت مبكر والتغيرات العظمية والغضروفية [24-26].
- سيتبين تضيّق الفضاء الغضروفي من الحد الأدنى إلى فقدان الكامل.
- ستنشأ التقرحات العظمية والخراجات تحت غضروف العظام، مما يتسبب بتلف سطوح المفاصل ما قد يؤدي إلى تشوهات في زاوية المفصل.
- قد يكون التليّف/القسط العظمي موجوداً [27].

- **العلاج الطبيعي (مستوى 2) [9، 10]**، ويشمل:
 - ممارسة التمارين يومياً لتحسين قوة العضلات والمحافظة على حركة المفاصل
 - أساليب تخفيف الالتهاب الثانوي، إن وجدت [11]
 - التدريب الوظيفي للمفاصل [12]
- **دورة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (مثبطات COX-2)، والتي قد تقلل من الالتهاب (المستوى 2) [13، 14]**
- **التجبير الوظيفي**، والذي يتيح للمفاصل الحركة إلا أنه يحدها في نهاية النطاق بما يحد من الضغط على الغشاء المفصلي ويمنع النزف من جديد [15].
- **استئصال الغشاء المفصلي**

استئصال الغشاء المفصلي

1. **ينبغي الأخذ بنظر الاعتبار استئصال الغشاء المفصلي إذا استمر التهاب المزمن مع نزيف متكرر لا يمكن التحكم به بوسائل أخرى.** وتشمل خيارات استئصال الغشاء المفصلي العلاج الكيميائي أو الإشعاعي لباطن الغشاء المفصلي بالنظائر المشعة، واستئصال الغشاء المفصلي بالناظور أو بالجراحة الفتوحة. (المستوى 4) [16، 17]

2. الاختيار الأمثل للمعالجة هو استئصال الغشاء المفصلي من دون عملية جراحية.

3. **استئصال الغشاء المفصلي بالنظائر المشعة باستخدام باعث بيتا النقي (الفوسفور-32 أو الإيتريوم-90) فعال للغاية، وله آثار جانبية قليلة، ويمكن أن يتم في العيادة الخارجية.** (المستوى 4) [18، 19]
 - غالباً ما تكون جرعة واحدة من عامل التخثر كافية لحقنة واحدة من النظير المشع.
 - تكون إعادة التأهيل أقل حدة مما لو كانت بعد الاستئصال الجراحي، إلا أنها ما زالت مطلوبة لمساعدة المريض على استعادة قوته، والحسس الداخلي، والاستخدام الوظيفي العادي للمفصل.

4. إذا لم تتوفر النظائر المشعة، فيكون تثبيط باطن الغشاء كيميائياً باستخدام الريفامبيسين أو كلورهيدرات الأكسي تيراسايكلين هو بديل مناسب [20، 21].

- تشمل عملية تثبيط باطن الغشاء المفصلي الكيميائي على حقنة أسبوعية حتى يتم التحكم في الالتهاب.
- تتطلب هذه الحقن المؤلمة معالجة لداخل المفصل بالزليوكاين قبل بضع دقائق من الحقن بالعامل المصلب، بمسكنات عن طريق الفم (مزيج من اسيتامينوفين/ الباراسيتامول ومواد أفيونية)، وجرعة من تركيز عامل التخثر قبل كل حقنة.
- يقابل انخفاض تكلفة العامل الكيميائي الحاجة إلى حقن متعددة من تركيز العامل.
- يوصى بإعادة التأهيل كما مبيّن لعمليات استئصال الغشاء المفصلي بالإشعاع.

16. يجب توفر موارد كافية منها تركيزات العامل وإعادة التأهيل بعد الجراحة للمضي قدماً في أية عملية جراحية. (المستوى 3) [36-38]

مبادئ العلاج الطبيعي / الطب الفيزيائي في مرض الهيموفيليا

1. يجب أن يكون أخصائيو العلاج الطبيعي والعلاج الوظيفي و/ أو الأخصائيون الوظيفيون جزءاً من فريق معالجة الهيموفيليا الأساسي. ويجب أن تبدأ متابعتهم للمرضى وأسره منذ وقت التشخيص، وأن يبقون بالأهمية نفسها للمريض طيلة حياته.
2. يشمل دورهم في التعامل مع حالة مريض الهيموفيليا ما يلي [39-41]:
 - التقييم
 - تحديد موقع النزف الحاد
 - تقييم منتظم طوال الحياة
 - تقييم ما قبل العملية
 - التنقيف
 - للمريض وأسرته بشأن مضاعفات الجهازين العضلي والعظمي وعلاجهما
 - للعاملين في المدارس بخصوص الأنشطة المناسبة للطفل، والرعاية الفورية في حالة وجود النزف، والتعديلات في الأنشطة التي قد تكون مطلوبة بعد النزف.
 - معالجة النزف الحاد، والتهاب الغشاء المفصلي المزمن، والاعتلال المفصلي المزمن باستخدام مجموعة متنوعة من التقنيات بما فيها: العلاج المائي، والحرارة، والجليد، وتحفيز العصب بالكهرباء، ونباض الإنفاذ الحراري، والموجات فوق الصوتية، وكذلك أجهزة التقييم المختلفة لتخفيف الألم واستعادة الوظيفة.

الأورام الكاذبة

1. من المحتمل أن يكون الورم الكاذب حالة فريدة مهددة لطرف ما أو للحياة في الهيموفيليا، وقد يحدث نتيجة لنزيف غير معالج بشكل كاف في الأنسجة اللينة، وعادة ما يصيب العضلات المجاورة للعظم، والتي يمكن أن تكون ذات تدخل ثانوي. يكون شائعاً أكثر في العظام الطويلة أو الحوض.
2. إذا لم تتم معالجة الورم، فقد يصل إلى حجم هائل مما يسبب ضغطاً على التراكيب الوعائية والعصبية المجاورة وقد يسبب الكسور المرضية. ويمكن أن ينشأ الناسور داخل الجلد المغطى.
3. يتم التشخيص عن طريق التحليل المادي الموضوعي للكتلة.
4. تشمل نتائج الفحص الشعاعي كتلة الأنسجة اللينة مع العظام المجاورة التالفة.

10. إن أهداف العلاج هي تحسين وظيفة المفاصل وتخفيف الألم ومساعدة المريض على مواصلة/ استئناف فعاليات حياته اليومية الاعتيادية.

11. تعتمد خيارات العلاج للاعتلال المفصلي النزفي المزمن على:
 - مرحلة الحالة
 - أعراض المريض
 - التأثير على نمط حياة المريض وقدراته الوظيفية
 - الموارد المتاحة

12. ينبغي السيطرة على الألم بالمسكنات المناسبة. يمكن استخدام بعض مثبطات COX-2 لتخفيف ألم المفاصل (انظر "إدارة الألم"، الصفحة 18). (المستوى 2) [13، 14]

13. إن العلاج الطبيعي تحت إشراف متخصص، والهادف إلى المحافظة على قوة العضلات والقدرة الوظيفية هو جزء مهم جداً من معالجة هذه المرحلة. قد تكون الوقاية الثانوية ضرورية إذا حدث نزيف متكرر نتيجة للعلاج الطبيعي. (المستوى 2) [9، 10]

14. تشمل تقنيات المعالجة التحفظية الأخرى ما يلي:

- يساعد التجبير التسلسلي في تصحيح التشوهات [28، 29].

• التدعيم وتقويم العظام لدعم المفاصل غير المستقرة والمسببة للألم [15].

• وسائل المساعدة في المشي أو المساعدة في الحركة لتقليل الضغط على المفاصل التي تحمل الوزن.

• التكيف مع بيئة المنزل أو المدرسة أو العمل لإتاحة المشاركة في الأنشطة المجتمعية وفرص العمل وتسهيل أنشطة الحياة اليومية [30].

15. إذا أخفقت التدابير الحافظة هذه في تقليل الألم بما يرضي ويحسن الأداء الوظيفي، يمكن وضع التدخل الجراحي بالاعتبار. اعتماداً على حالة معينة تحتاج إلى تصحيح، فقد تشمل العمليات الجراحية ما يلي:

• تحرير نسيج لين خارج المفصل لعلاج التقلصات.

• استخدام الناظور لتحرير لواصل المفصل الداخلية وتصحيح الارتطام [31].

• خزع العظم لتصحيح التشوه الزاوي.

• الاستبدال بالمفاصل الاصطناعية في حالة المرض الشديد الذي يصيب المفاصل الكبيرة (الركبة، والورك والكنتف والمرفق) [32].

• صال الغشاء المفصلي للمرفق مع استئصال الرأس الدائري [33].

• إيثاق مفصل الكاحل مما يوفر تخفيفاً ممتازاً للألم وتصحيح التشوه مع تحسين ملحوظ في الوظيفة. قد تشكل التحسينات الأخيرة في جراحة استبدال الكاحل بديلاً للأشخاص المصابين بالهيموفيليا في المستقبل [34، 35].

5. يمكن الحصول على تقييم أكثر تفصيلاً ودقة للورم بواسطة الأشعة المقطعية والتصوير بالرنين المغناطيسي.
6. يعتمد التعامل مع الحالة على الموضع والحجم ومعدل نمو الورم وتأثيره على الهياكل المجاورة. تشمل الخيارات العامل التعويضي والمراقبة والتنبؤ والاستئصال الجراحي.
 - يوصى بدورة علاج بعامل التخثر لمدة ستة أسابيع، يليها تكرار لفحص الرنين المغناطيسي. إذا أخذ الورم بالتناقص، تتواصل المعالجة بالعامل ويتم تكرار التصوير بالرنين المغناطيسي لثلاث دورات. (المستوى 4) [42، 43]
7. قد تتطلب الكسور المعقدة/ المصابة بالعدوى مثبتات خارجية [49].
8. ينبغي تجنب التقييد لفترة طويلة، والذي قد يؤدي إلى تحييد كبير من نطاق الحركة للمفاصل المجاورة. (المستوى 4) [46، 47]
9. يجب بدء العلاج الطبيعي بمجرد استقرار الكسر لاستعادة نطاق الحركة وقوة العضلات الوظيفية [39].

مبادئ جراحة العظام في الهيموفيليا

لاعتبارات هامة تتعلق بأداء العمليات الجراحية في الأشخاص المصابين بالهيموفيليا، يرجى مراجعة «الجراحة والعمليات الشاملة» في الصفحة 20. وتشمل المسائل المحددة المتعلقة بجراحة العظام:

1. ينبغي أن يكون جراحو العظام قد تلقوا تدريباً محدداً في الإدارة الجراحية للأشخاص المصابين بالهيموفيليا [3].
2. ينبغي الأخذ بالاعتبار إجراء جراحات انتقائية متعددة المواقع بالتزامن أو بالتعاقب لاستخدام تركيزات عامل التخثر بتركيز. (المستوى 3) [50]
3. يمكن استخدام معززات التخثر الموضعي، إذ يفيد غراء الليفيين في السيطرة على النزيف عند العمل في مجالات جراحية شاملة. (المستوى 3) [36، 51، 52]

4. تتطلب رعاية ما بعد العمليات الجراحية للمرضى المصابين بالهيموفيليا مراقبة الألم عن كثب وإعطاء جرعات أعلى من المسكنات في كثير من الأحيان أثناء فترة ما بعد العملية الجراحية مباشرة. (المستوى 5) [36]

5. إن التواصل الجيد مع فريق إعادة التأهيل بعد الجراحة أمر ضروري [39]، إذ تسهل معرفة تفاصيل العملية الجراحية والحالة الداخلية للمفصل الخاضع للعملية التخطيط لبرنامج إعادة التأهيل المناسب.

6. ينبغي إجراء إعادة التأهيل بعد العمليات الجراحية من قبل أخصائيي العلاج الطبيعي ذوي الخبرة في إدارة مرضى الهيموفيليا.

7. ربما ينبغي التقدم بإعادة التأهيل ببطء أكثر للأشخاص المصابين بالهيموفيليا.

8. من الضروري توفير ما يكفي من السيطرة على الألم لإتاحة ممارسة التمارين والحركة الملائمة.

9. تنطبق هذه المبادئ أيضاً على تثبيت الكسور واستئصال الأورام.

• تتم المباشرة بالعملية الجراحية إذا لزم الأمر، والتي ستكون أسهل بكثير إذا كان الورم قد تقلص.

• قد يساعد شفط الدم من الورم الكاذب الذي تليه حقنة صمغ الليفيين والانصمام الشرياني أو العلاج الإشعاعي في شفاء بعض الحالات. قد تكون العملية الجراحية مطلوبة لحالات أخرى. (المستوى 4) [44، 45]

• قد يكون الاستئصال الجراحي، بما فيه بتر الأطراف، ضرورياً للأورام الكبيرة، وخصوصاً إذا أدت إلى تآكل العظام الطويلة. تمثل الأورام الكبرى في البطن تحدياً خاصاً في المعالجة الجراحية لمرض الهيموفيليا، ويجب أن تجرى العملية الجراحية فقط من قبل فريق ذي خبرة في مرض الهيموفيليا.

الكسور

1. لا تحدث الكسور بصورة متكررة لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا، وربما يعود ذلك إلى انخفاض مستويات الحركة والأنشطة [46]. ومع ذلك، فقد يكون الشخص المصاب بالاعتلال المفصلي النزفي معرضاً لخطر الكسور حول المفاصل ذات الفقدان الكبير في الحركة، والتي تعاني من هشاشة العظام.

2. يتطلب علاج الكسر علاجاً تعويضياً فورياً بتركيزات العامل. (المستوى 4) [46-48]

3. يجب رفع مستويات عامل التخثر بما لا يقل عن 50% والمحافظة عليها ما بين ثلاثة إلى خمسة أيام. (المستوى 4) [3، 46-48]

4. يمكن المحافظة على المستويات الدنيا لما بين 10-14 يوماً بينما يستقر الكسر لمنع نزيف الأنسجة اللينة.

5. ينبغي أن تكون خطة المعالجة مناسبة للكسر المحدد، بما في ذلك المعالجة الجراحية تحت تغطية مناسبة من تركيزات عامل التخثر.

6. ينبغي تجنب التجبير بالجبس الكفافي؛ ويفضل استخدام الجبائر. (المستوى 4) [46]

6.2 المثبطات

1. يشير مصطلح «المثبطات» في الهيموفيليا إلى الأجسام المضادة (IgG) التي تعمل على تحييد عوامل التخثر.
2. في العصر الحالي الذي تعرضت فيه تركيزات عامل التخثر للتعطيل الفيروسي المناسب، تعتبر مثبطات العاملين الثامن FVIII أو التاسع FIX أشد مضاعفات الهيموفيليا المتعلقة بالمعالجة.
3. ينبغي الاشتباه بوجود مثبط جديد لدى أي مريض يُخفق في الاستجابة لعوامل التخثر سريرياً، وخصوصاً إذا أبدى استجابة من قبل. وفي هذه الحالة، تنتقص مدة الانتعاش المتوقع ونصف عمر عامل التخثر المنقول.
4. وتتم مواجهة المثبطات على نحو أكثر لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا الشديدة مقارنة بأولئك المصابين بالهيموفيليا المعتدلة أو خفيفة.
5. يتراوح الحدوث التراكمي (أي الخطر لمدى الحياة) لتنامي المثبط في الهيموفيليا A الشديدة ما بين 20%-30% وحوالي 5%-10% في المرض المعتدل أو الخفيف [53-54].
6. في الهيموفيليا A الشديدة، يكون متوسط العمر لتكوّن المثبط ثلاثة أعوام أو أقل في البلدان المتقدمة. أما في الهيموفيليا A المعتدلة/الخفيفة، فهو أقرب إلى 30 عاماً، وغالباً ما يلاحظ بالتزامن مع التعرض المكثف للعامل الثامن FVIII في العمليات الجراحية [55، 56].
7. في الهيموفيليا الشديدة، لا تُغيّر المثبطات الموقع أو التردد أو شدة النزف. أما في الهيموفيليا المعتدلة أو الخفيفة، فقد يحدّد المثبط نشاط العامل الثامن الداخلي FVIII، وبالتالي تحويل النمط الظاهري للمريض إلى الدرجة الشديدة.
8. تحدث مظاهر النزف في الهيموفيليا المعتدلة/الخفيفة المعقدة بسبب المثبط أكثر ما يذكر بتلك الظاهرة على المرضى المصابين بالهيموفيليا A المكتسبة (بسبب الأجسام المضادة ذاتياً للعامل الثامن FVIII)، مع زيادة الهيمنة على مواقع النزف في الأغشية الجلدية المخاطية والجهاز البولي التناسلي والجهاز الهضمي [57]. ونتيجة لذلك، فقد يكون خطر حدوث مضاعفات حادة أو حتى الوفاة نتيجة النزف كبيراً لدى هؤلاء المرضى.
9. يقل حدوث المثبطات كثيراً في الهيموفيليا B، إذ تحدث لدى أقل من 5% من المصابين [58].
10. في جميع الحالات، تجعل المثبطات المعالجة بتركيزات العامل البديل صعبة. لذا ينبغي فحص المرضى الخاضعين لمعالجة عامل التخثر لمعالجة تطوّر المثبط.
11. يتم تنفيذ عملية التأكد من وجود المثبط وتقدير عياره في المختبر، ويفضل باستخدام مقايسة بيتيسيدا المعدلة النيميغين (انظر «اختبار المثبط»، الصفحة 36). (المستوى 1) [59، 60]
12. بالنسبة للأطفال، ينبغي فحص المثبطات مرة واحدة كل 5 أيام من التعرض حتى 20 يوم تعرض، وكل 10 بين 21 و50 يوم تعرض، وعلى الأقل مرتين في العام حتى 150 يوم. (المستوى 5) [61]
13. بالنسبة للكبار الذين لديهم أكثر من 150 يوم تعرض، وبصرف النظر عن المراجعة كل 6-12 مرة شهرياً، فإن أي عدم استجابة لمعالجة تركيز العامل البديل الكافية لدى المريض ذي الاستجابة السابقة يعني أن هناك مؤشراً للتقييم لوجود المثبط. (المستوى 3) [56، 62-64]
14. ينبغي أيضاً أن يتم قياس المثبط لدى جميع المرضى الذين عولجوا بشكل مكثف لأكثر من خمسة أيام، خلال أربعة أسابيع من آخر حقن. (المستوى 4) [63، 65]
15. ينبغي أيضاً تقييم المثبطات قبل إجراء عملية جراحية أو إذا لم تكن مقايسات المعافاة كما هو متوقع، وعندما تكون الاستجابة السريرية لعلاج النزف دون المستوى الأمثل في فترة ما بعد الجراحة. (المستوى 2) [53، 63، 66]
16. يتم تعريف المثبط ذي الاستجابة المنخفضة بمستوى استجابة المثبط البالغة >5 BU/مل، بينما يتم تعريف المثبط ذي الاستجابة عالية المستوى بـ ≤5 BU/مل.
17. تميل المثبطات عالية الاستجابة إلى أن تكون مستمرة. إذا لم تعالج لفترة طويلة، فقد تنخفض مستويات العيار أو حتى أنها تصبح غير قابلة للكشف، ولكن ستكون هناك استجابة إدراكية متكررة خلال ثلاثة إلى خمسة أيام عندما تتعرض مرة أخرى إلى منتجات عامل محددة.
18. قد تكون بعض مثبطات العيار المنخفض عابرة، وتختفي في غضون سنة أشهر من التوثيق الأولي، وعلى الرغم من التحدي المستضد الأخير مع تركيز العامل.
19. قد لا يتم الكشف عن مثبطات العيار المنخفض جداً بواسطة مقايسة بيتيسدا للمثبط، ولكن بواسطة الانعاش القليل/أو تقصير نصف العمر (T-1/2) بعد ضخ عامل التخثر.

معالجة النزف

1. يجب أن تتم معالجة النزف لدى المرضى الذين يعانون من وجود المثبطات بالتشاور مع مركز ذي خبرة في إدارتها. (المستوى 5) [63، 67]
2. ينبغي أن يستند اختيار المنتج العلاجي إلى عيار المثبط والسجلات السريرية للاستجابة للمنتج وموقع وطبيعة النزف. (المستوى 4) [63، 68]
3. يمكن علاج المرضى الذين يعانون من استجابة منخفضة للمانع ببدائل محددة للعامل وجرعة أعلى بكثير، إذا أمكن ذلك، لتحديد المثبط لنشاط العامل الزائد ووقف النزف. (المستوى 4) [63، 68]
4. يمكن علاج المرضى الذين لديهم تاريخ من ارتفاع استجابة المثبط ولكن لديهم انخفاض بمستوى العيار بشكل مماثل في حالات الطوارئ حتى تحدث استجابة مناعية، وتحدث عادة خلال ثلاثة إلى خمسة أيام، مما يحول دون المزيد من العلاج بالتركيزات التي تحتوي فقط على العامل المفقود. (المستوى 4) [63، 68]
5. كانت للعامل الثامن VIII المحضر من البلازما المشتقة من دم الخنازير فعالية في وقف النزف لدى بعض المرضى. وسيجري استبدال إعداد البلازما المشتقة بتركيزات العامل المؤتلف الثامن المشتق من الخنزير والمستخدمة حالياً في التجارب السريرية.
6. مع مستوى المثبط أقل من $5BU$ ، فإن الاحتمال منخفض في أن بديلاً محدداً للعامل سيكون فعالاً في التغلب على المثبط من دون جرعة علاج عالية جداً يتم ضخها باستمرار.
7. تشمل العوامل البديلة العوامل العابرة مثل العامل السابع أ (المؤتلف rFVIIa) و (VIIa) وتركيزات مركبات البروثرومبين (PCC)، بما فيها الصيغ المنشطة (APCC).
8. وقد تبين أن فعالية جرعتين من rFVIIa وجرعة واحدة من APCC لمعالجة نزيف المفاصل متعادلة أساساً (المستوى 2) [69].
9. مع ذلك، من الملاحظ أن بعض المرضى يستجيبون بشكل أفضل لعامل واحد دون الآخر، مما يسلط الضوء على الحاجة إلى جعل المعالجة فردية. (المستوى 2) [69، 70]
10. ينبغي توقع استجابة مناعية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B ومثبط العامل التاسع FIX الذين تمت معالجتهم بتركيزات مركبات البروثرومبين - سواء كانت مُنشطة أم لا - بما أن هذه التركيزات جميعاً تحتوي العامل التاسع FIX.

11. من ناحية أخرى، سيختلف خطر الاستجابة المناعية في المرضى المصابين بالهيموفيليا A والمثبط الذي تمت معالجته بتركيز مركب أو مركبات البروثرومبين (المنشطة) تبعاً للتركيز ومحتواه من العامل الثامن FVIII، وهو قليل جداً عموماً. تشير التقديرات إلى أن تركيزات مركبات البروثرومبين المنشطة APCC تؤدي إلى استجابة مناعية لدى ما يقارب 30% من المرضى ذوي مثبطات العامل الثامن FVIII.

12. مع أن هناك اهتمام باستخدام معالجات التثبيط المناعي للمرضى ذوي المثبطات، إلا أن دورها مازال غير معروف حتى الآن، وليس هناك توافق في الآراء بشأن ما إذا كان لها دور في إدارة هؤلاء المرضى أم لا.

الحساسية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا B

1. قد يكون لدى ما يصل إلى 50% من المرضى المصابين بالهيموفيليا B مع المثبطات حساسية شديدة، بما فيها الحساسية المفرطة، لأخذ العامل التاسع FIX. وقد تكون ردود الفعل هذه هي الأعراض الأولى لتطور المثبط.
2. ينبغي معالجة المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً بالهيموفيليا B، وخاصة أولئك الذين لديهم تاريخ عائلي و/ أو عيوب وراثية مع ميل نحو تطوير المثبطات في إطار عيادة أو مستشفى قادر على معالجة الحساسية الشديدة خلال أول 10-20 معاملة بتركيزات العامل التاسع FIX. يمكن أن تحدث ردود الفعل لاحقاً إلا أنها قد تكون أقل حدة. (المستوى 4) [71-72]

تعريف التحمل المناعي

1. غالباً ما يكون القضاء على المثبطات ممكناً لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا A الشديدة، بفضل معالجة استقراء التحمل المناعي (ITI). (المستوى 2) [73، 74]
2. قبل معالجة ITI، ينبغي على المرضى ذوي الاستجابة العالية تجنب منتجات العامل الثامن FVIII للسماح لعيار المثبط بالانخفاض وتجنب الارتفاع الإدكاري الثابت. وكما لوحظ، فقط يطور بعض المرضى استجابة مناعية تجاه جزيئات العامل الثامن FVIII غير النشطة في APCC أيضاً. (المستوى 2) [75]
3. ما يزال تعيين النظام الأمثل (المنتج أو الجرعة) لـ ITI تحت التحديد. لقد أوقفت مؤخراً التجارب الدولية لمقارنة 50 وحدة دولية/كغم ثلاث مرات في الأسبوع إلى 200 وحدة دولية/كغم يومياً بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة (عدد أكبر من النزف المتداخل) في انتظار التحليل المفصل للجرعة المنخفضة وتفسير البيانات [76].

المرضى المتحولون إلى استخدام تركيزات جديدة

1. بالنسبة للغالبية العظمى من المرضى، لا يؤدي التحول إلى استخدام منتجات جديدة إلى تطوير المثبط.
2. مع ذلك في حالات نادرة، حدثت مثبطات لدى المرضى الذين تمت معالجتهم مسبقاً بتناول تركيزات جديدة من العامل الثامن FVIII.
3. عادة ما تختفي المثبطات لدى هؤلاء المرضى، بعد سحب المنتج الجديد.
4. ينبغي مراقبة حالة المرضى المتحولين إلى تركيزات جديدة خشية تطوير المثبط. (المستوى 2) [53]

4. قد تكون الاستجابة لـ ITI أقل موثوقة لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا المعتدلة/ الخفيفة [63].
5. تكون مواجهة المرضى المصابين بمثبط الهيموفيليا B مع ITI. وتتشابه مبادئ العلاج لهؤلاء المرضى، إلا أن نسبة النجاح أقل بكثير، وخاصة لدى الأشخاص الذين يرتبط المثبط لديهم بنوبات الحساسية.
6. قد تتطور لدى المرضى الذين يعانون من مثبط الهيموفيليا B ولديهم تاريخ من رد فعل متحسس بشدة للعامل التاسع FIX المتلازمة الكلوية أثناء ITI، والتي ليست قابلة للتراجع دائماً عند وقف معالجة ITI. وتفيد التقارير بأن جداول المعالجات البديلة، بما فيها المعالجات المثبطة للمناعة ناجحة [77].

6.3 عدوى نقل الدم والمضاعفات الأخرى المرتبطة بالعدوى

مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس (HIV) في الهيموفيليا

1. تقتصر المعرفة والخبرة في علاج المصابين بفيروس الأيدز من ذوي الهيموفيليا حالياً إلى سلسلة الحالات والتقارير. لذا فإن علاج الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية المصابين بالهيموفيليا يعتمد كثيراً على المعلومات المأخوذة من الدليل التوجيهي المستخدم لمعالجة الناس غير المصابين بالهيموفيليا.
2. كجزء من برنامج (hemovigilance)، يجب على جميع المصابين بالهيموفيليا الذين تمت معالجتهم بمنتجات مشتقة من البلازما غير المعطلة فيروسياً بشكل كاف إجراء اختبار فيروس نقص المناعة البشرية كل 6 - 12 شهراً على الأقل، وكلما تمت الإشارة سريرياً. (المستوى 4) [85]
3. ينبغي أن يكون التشخيص وتقديم المشورة والشروع في العلاج ورصد فيروس نقص المناعة البشرية، فضلاً عن علاج المضاعفات المتعلقة بفيروس نقص المناعة البشرية للمصابين بالهيموفيليا، نفسه كما في الأشخاص غير المصابين بالهيموفيليا. (المستوى 2) [86، 87]
4. لا يوجد مانع من استعمال أي من أصناف الأدوية المضادة لفيروس نقص المناعة المتوفرة حالياً للأشخاص المصابين بالهيموفيليا. (المستوى 5) [88-90]

1. أدى نشوء وانتقال فيروسات HBV، HIV و HCV من خلال منتجات عوامل التخثر إلى ارتفاع معدل الوفيات للأشخاص المصابين بالهيموفيليا في الثمانينات وبداية التسعينات من القرن الماضي [78، 79].
2. أظهرت العديد من الدراسات التي أجريت في جميع أنحاء العالم إلى أن انتقال فيروسات HBV، HIV و HCV من خلال نقل تركيزات عامل التخثر قد تم القضاء عليه تماماً تقريباً [80، 81].
3. جاء هذا نتيجة لتنفيذ خطوات لتخفيف عدة مخاطر، وتشمل الاختيار الدقيق للمبرعين وفحص البلازما، اتخاذ خطوات فعالة لمبيد الفيروسات في عملية التصنيع، والتقدم في تقنيات التشخيص للكشف عن مسببات الأمراض المختلفة [82].
4. لقد تم اعتماد تركيزات العامل المؤتلفة على مدى العقدين الماضيين، وخاصة في البلدان المتقدمة. وقد ساهمت المنتجات المؤتلفة بشكل كبير في الحد من مخاطر العدوى.
5. ما تزال التحديات الجديدة تظهر ومازالت العدوى تعاود الظهور، والكثير منها ليست خاضعة لتدابير الحد من المخاطر المتبعة حالياً. وتشمل هذه التحديات الفيروسات غير المغلفة بالدهن والبريونات، والتي ما زالت طرق تشخيصها والقضاء عليها تشكل تحدياً [81، 83، 84].
6. مع استمرار ظهور معالجات جديدة في هذا المجال متسارع التغيير، فمن الأفضل أن تتم إدارة حالات الأشخاص المصابين بعدوى الدم المنقول من قبل معالج مختص.

2. ينبغي أن يتم التعامل مع العدوى النشطة لفيروس HBV على وفق المبادئ التوجيهية والبروتوكولات المحلية للأمراض المعدية.

3. ينبغي إعطاء الأشخاص الذين ليس لديهم مناعة ضد فيروس HBV اللقاح المضاد لـ HBV. يجب إعادة فحص فترة تفاعل المصل الواقي بعد إجراء التطعيم. (المستوى 4) [101-99]

4. ينبغي إعادة إعطاء التطعيم للأشخاص المصابين بالهيموفيليا الذين لم يتم تفاعل المصل لديهم بضعف جرعة لقاح التهاب الكبد B. (المستوى 4) [102, 99]

مبادئ التعامل مع العدوى البكتيرية في الهيموفيليا

1. إن عوامل خطر العدوى البكتيرية لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا هي أدوات إدخال القسطرة الوريدية، والتقييم الجراحي للمفاصل، والتدخلات الجراحية الأخرى [105-103].

2. بشكل عام، ينبغي تجنب المفاصل التي من المزمع معالجتها من تدمي المفاصل، ما لم يتم ذلك في وقت مبكر تحت غطاء مناسب من بديل العامل ومع احتياطات تعقيم صارمة للوقاية من العدوى [106, 107].

3. من المحتمل أن يؤخر النزف الشفاء ويفاقم الإصابة، وينبغي عندئذ السيطرة عليه جيداً [108].

4. إن السيطرة على مصدر العدوى ذات أهمية قصوى لدى المرضى المصابين بالهيموفيليا [109, 110].

مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس (HCV) في الهيموفيليا

1. يشمل تقييم فيروس HCV لدى الأشخاص المصابين بالهيموفيليا ما يلي:

- الأمصال المضادة للفيروس (HCV) لتحديد التعرض
- سلسلة ردود فعل البلمرة (PCR) لفيروس HCV لدى أولئك الذين لديهم مضاد إيجابي لـ HCV
- النمط الجيني لفيروس HCV لأولئك الذين لديهم HCV PCR إيجابية
- اختبارات وظائف الكبد والتقييمات الشاملة لتليف الكبد وتكوينه

2. إن المعيار الحالي لعلاج فيروس HCV هو مضاد الفيروسات (PEG-INF) والريبافيرين، والذي يعطي استجابة فيروسية مستدامة بنسبة 61% من المصابين بالهيموفيليا. (المستوى 1) [96-91]

3. قد تحسن المعالجات بمضادات الفيروسات الجديدة، وبالاقتران مع هذه الأدوية، استمرار معدلات الاستجابة [97].

4. تُظهر العدوى المشتركة النمط الجيني 1 لفيروس HCV وفيروس HIV تنبؤاً قليلاً للاستجابة للمعالجة المضادة لفيروس HCV.

5. حيث لا يمكن تحقيق القضاء على فيروس (HCV)، يوصى بالمراقبة المنتظمة (كل 6-12 شهراً) لمضاعفات الكبد ذات المرحلة النهائية. (المستوى 3) [98]

مبادئ التعامل مع عدوى الإصابة بفيروس (HBV) في الهيموفيليا

1. يجب على جميع المصابين بالهيموفيليا الذين تمت معالجتهم بمنتجات مشتقة من البلازما غير المعطلة فيروسياً بشكل كاف إجراء اختبار مستضد التهاب الكبد B ومضاد التهاب الكبد B كل 6-12 شهراً على الأقل، وكلما تمت الإشارة إلى ذلك سريرياً. (المستوى 4) [99]

References

4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.

5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.

2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.

3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.

- oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
 22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
 23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
 24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
 25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
 26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
 27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
 28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
 29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
 30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
 31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
 32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
 33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
 34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
 6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; 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.
 7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
 8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
 9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
 10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
 11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
 12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.
 13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
 14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
 15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
 16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
 17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.
 18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
 19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
 20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular

48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.
46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002a; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.

74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.
70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.
73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.

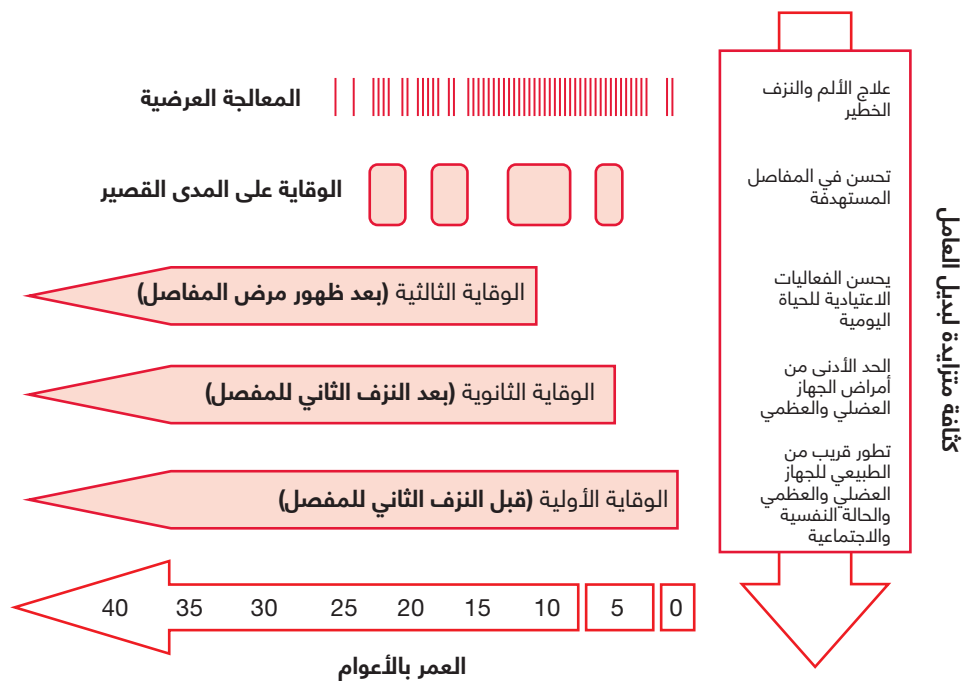
98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494 -503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002b May;8(3):360-8.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mause-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.

7 مستوى عامل البلازما ومدّة إعطائه

7.1 بروتوكولات اختيار معالجة العامل البديل

1. تصوّر العلاقة الموضحة في الشكل 1-7 بين بروتوكولات المعالجة الممكنة بالعامل البديل والنتيجة الإجمالية الخيارات التي يحتاج المرء لاتخاذها عند اختيار الجرعات ونظام تركيزات عامل التخثر.
2. بينما يجب أن يبقى تمكين حياة طبيعية تماماً هو الهدف النهائي من العلاج بالعامل البديل، لا يمكن أن يتحقق هذا الهدف على الفور لدى الناس المصابين بالهيموفيليا في جميع الحالات.
3. يتباين توفر منتجات العلاج بشكل كبير بين أنحاء العالم، وبالتالي فهناك دائماً مجموعة من الجرعات التي يتم معالجة المصابين بالهيموفيليا بها. قد تزداد الجرعات المنخفضة كلما تحسنت وفرة المنتجات العلاجية العالمية تدريجياً بمرور الوقت.
4. تقدم الجداول 1-7 و2-7 التوجيهات المتبعة الشائعة لذروة مستويات عامل البلازما ومدة الاستبدال التي تعكس الممارسات المختلفة في البلدان التي لا تتوفر فيها قيود كبيرة على الموارد (الجدول 1-7) والبلدان التي تكون فيها منتجات المعالجة محدودة (الجدول 2-7).

الشكل 1-7 استراتيجيات استبدال عامل التخثر في أعمار مختلفة وتأثيرها على النتائج.



5. مع الجرعات الأقل لعلاج نزيف العضلات والعظام المدرجة في الجدول 2-7، قد يكون ذلك ممكناً فقط لتجنب استهداف المفاصل الرئيسية وتشوهات الشلل.
6. لقد ظهر الجرعات الكبيرة المدرجة في الجدول 1-7 لغرض تجنب تلف المفاصل، ولكن بقي أن يتم التعرف على الجرعة المثالية المطلوبة لتحقيق ذلك.
7. تؤثّق الدراسات القائمة على المراقبة نتائج الجهاز العضلي والعظمي للجرعات وبروتوكولات العامل البديل أنها في غاية الأهمية في تحديد هذه المسائل.
8. تتباين جرعات تركيزات العامل البديل الوقائية بين مختلف البلدان، وكذلك بين المراكز في البلد نفسه.
9. الجرعة المستخدمة بشكل شائع للعامل الوقائي البديل هي 25-40 وحدة دولية/ كلغم مرتان - ثلاث مرات أسبوعياً في البلدان ذات القيود القليلة على الموارد (انظر القسم 1 للتفاصيل [1-3])
10. في الحالات التي تكون هناك فيها قيود كبيرة على توريد تركيزات العامل، قد تبدأ الوقاية بجرعات أقل من 10-20 وحدة دولية/ كلغم 2-3 مرات أسبوعياً. (المستوى 2) [4، 5]

جدول 7-1 مستوى ذروة عامل البلازما المقترح ومدة إعطائه (حين لا تكون هنالك قيود كبيرة على الموارد) [6]

الهيموفيليا B		الهيموفيليا A		نوع النزف
المدة (يوم)	المستوى المرغوب (و.د/ د.ل)	المدة (يوم)	المستوى المرغوب (و.د/ د.ل)	
1-2، قد تكون المدة أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	40-60	1-2، قد تكون المدة أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	40-60	المفصل
2-3، أحياناً أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	40-60	2-3، أحياناً أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	40-60	العضلات السطحية/ لا توجد إصابة NV (باستثناء العضلة القطنية)
				العضلة القطنية والعضلات العميقة مع إصابة NV، أو فقدان الدم الكثيف
1-2	60-80	1-2	80-100	• معالجة ابتدائية
3-5، وأحياناً أطول كوقاية ثانوية أثناء العلاج الطبيعي	30-60	3-5، وأحياناً أطول كوقاية ثانوية أثناء العلاج الطبيعي	30-60	• معالجة مستمرة
				CNS / الرأس
1-7	60-80	1-7	80-100	• معالجة ابتدائية
8-21	30	8-21	50	• معالجة مستمرة
				الحلق والرقبة
1-7	60-80	1-7	80-100	• معالجة ابتدائية
8-14	30	8-14	50	• معالجة مستمرة
				الجهاز الهضمي
7-14	60-80	7-14	80-100	• معالجة ابتدائية
	30		50	• معالجة مستمرة
3-5	40	3-5	50	الكلية
5-7	40	5-7	50	التمزق العميق
				العمليات الجراحية (الكبرى)
	60-80		80-100	• قبل العملية
1-3	40-60	1-3	60-80	• بعد العملية
4-6	30-50	4-6	40-60	
7-14	20-40	7-14	30-50	
				العمليات الجراحية (الصغرى)
	50-80		50-80	• قبل العملية
1-5، اعتماداً على نوع العملية	30-80	1-5، اعتماداً على نوع العملية	30-80	• بعد العملية

جدول 7-2 مستوى ذروة عامل البلازما المقترح ومدة إعطائه (حين تكون هنالك قيود كبيرة على الموارد)

الهيموفيليا B		الهيموفيليا A		نوع النزف
المدة (يوم)	المستوى المرغوب (و.د/ د.ل)	المدة (يوم)	المستوى المرغوب (و.د/ د.ل)	
1-2، قد تكون المدة أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	10-20	1-2، قد تكون المدة أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	10-20	المفصل
2-3، أحياناً أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	10-20	2-3، أحياناً أطول إذا لم تكن الاستجابة كافية	10-20	العضلات السطحية/ لا توجد إصابة NV (باستثناء العضلة القطنية)
				العضلة القطنية والعضلات العميقة مع إصابة NV، أو فقدان الدم الكثيف
	15-30		20-40	• معالجة ابتدائية
3-5، وأحياناً أطول كوقاية ثانوية أثناء العلاج الطبيعي	10-20	3-5، وأحياناً أطول كوقاية ثانوية أثناء العلاج الطبيعي	10-20	• معالجة مستمرة
				CNS / الرأس
1-3	50-80	1-3	50-80	• معالجة ابتدائية
4-7	30-50	4-7	30-50	• معالجة مستمرة
8-14	20-40	8-14	20-40	
				الحلق والرقبة
1-3	30-50	1-3	30-50	• معالجة ابتدائية
4-7	10-20	4-7	10-20	• معالجة مستمرة
				الجهاز الهضمي
1-3	30-50	1-3	30-50	• معالجة ابتدائية
4-7	10-20	4-7	10-20	• معالجة مستمرة
3-5	15-30	3-5	20-40	الكلية
5-7	15-30	5-7	20-40	التمزق العميق
				العمليات الجراحية (الكبرى)
	50-70		60-80	• قبل العملية
1-3	30-40	1-3	30-40	• بعد العملية
4-6	20-30	4-6	20-30	
7-14	10-20	7-14	10-20	
				العمليات الجراحية (الصغرى)
	40-80		40-80	• قبل العملية
1-5، اعتماداً على نوع العملية	20-50	1-5، اعتماداً على نوع العملية	20-50	• بعد العملية

References

4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13
1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, 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.

الملحق 1 مركز أكسفورد للطب المبني على الأدلة، مستويات الأدلة 2011

السؤال	الخطوة 1 (المستوى 1 [*])	الخطوة 2 (المستوى 2 [*])	الخطوة 3 (المستوى 3 [*])	الخطوة 4 (المستوى 4 [*])	الخطوة 5 (المستوى 5 [*])
ما مدى شيوع المشكلة؟	عينات استبيانات عشوائية محلية وحديثة (أو تعدادات سكان)	مراجعات منهجية للاستبيانات التي تتبع المطابقة مع الظروف المحلية ^{**}	عينات محلية غير عشوائية ^{**}	سلسلة حالات ^{**}	غير متوفرة
هل فحص التشخيص أو المشاهدة دقيق؟ (التشخيص)	المراجعة المنهجية للدراسات المقطعية مع المعايير المرجعية المطابقة باستمرار والتعمية	الدراسات المقطعية الفردية مع المعايير المرجعية المطابقة باستمرار والتعمية	الدراسات غير التلاعبية، أو للدراسات بدون معايير مرجعية مطابقة باستمرار ^{**}	دراسات السببية على الحالة، أو «مقياس ضعيف أو غير مستقل» ^{**}	منطق قائم على آلية
ماذا سيحدث إذا لم نتم بإضافة المعالجة؟ (تخمين)	المراجعة المنتظمة لدراسات المجموعة الاستهلاكية	دراسات المجموعة الاستهلاكية	دراسة المجموعة أو ذراع التحكم للتجربة العشوائية [*]	سلسلة الحالات أو مراقبة الجودة دراسة المجموعة ^{**}	غير متوفرة
هل يساعد هذا التدخل؟ (فوائد العلاج)	المراجعة المنهجية للتجربة العشوائية أو 1 تجربة	تجربة عشوائية أو دراسة وصفية بنتائج كبيرة	مجموعة عشوائية غير خاضعة للمراقبة/ دراسة متابعة ^{**}	سلسلة الحالات، دراسة التحكم بالحالة، أو دراسات محكمة تاريخياً ^{**}	منطق قائم على آلية
ما هي الأضرار الشائعة؟ (أضرار المعالجة)	مراجعة منهجية للتجارب العشوائية، مراجعة منهجية لدراسات الحالات والشواهد المتداخلة، س من 1 تجربة مع المرضى الذي كُتبت تطرح الأسئلة بخصوصه، أو دراسة وصفية بتأثير كبير	التجربة العشوائية أو (استثنائياً) الدراسة الوصية ذات التأثير الكبير	مجموعة غير عشوائية خاضعة للمراقبة/ دراسة متابعة (مرافقة ما بعد التسويق) على شرط أن يكون هنالك أعداد كافية للتغلب على الضرر الشائع. (الضرر طويل الأمد، يجب أن تكون مدة المتابعة كافية) ^{**}	سلسلة الحالات، دراسة التحكم بالحالة، أو دراسات محكمة تاريخياً ^{**}	منطق قائم على آلية
ما هي الأضرار النادرة؟ (أضرار المعالجة)	المراجعة المنهجية للتجربة العشوائية أو 1 تجربة	التجربة العشوائية أو (استثنائياً) الدراسة الوصية ذات التأثير الكبير	مجموعة غير عشوائية خاضعة للمراقبة/ دراسة متابعة ^{**}	سلسلة الحالات، دراسة التحكم بالحالة، أو دراسات محكمة تاريخياً ^{**}	منطق قائم على آلية
هل هذا الفحص (الكشف المبكر) مجد؟ (معاينة)	مراجعة منهجية لتجربة عشوائية	تجربة عشوائية	مجموعة غير عشوائية خاضعة للمراقبة/ دراسة متابعة ^{**}	سلسلة الحالات، دراسة التحكم بالحالة، أو دراسات محكمة تاريخياً ^{**}	منطق قائم على آلية

* قد يتم تخفيض المستوى للسؤال على أساس جودة الدراسة، عدم الدقة، المراجعة PICO الخاص بالدراسة، أو لأن حجم التأثير المتعلق صغير جداً؛ وقد يتم رفع المستوى للأعلى إذا كان هناك حجم تأثير كبير أو كبير جداً.

** كما هو الحال دائماً، فإن المراجعة المنهجية عمومًا هي أفضل من الدراسة الفردية.

مجموعة عمل مستويات الأدلة في مركز أكسفورد للطب المبني على الأدلة. "مستويات الأدلة أكسفورد عام 2011". مركز أكسفورد للطب المبني على الأدلة. 5653=5653. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

