

WYTYCZNE LECZENIA HEMOFILII

opracowane przez
World Federation of Hemophilia



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Członek World Federation of Hemophilia

Tytuł oryginału: WFH Guidelines for the Management of Hemophilia

This publication was originally published in English by the World Federation of Hemophilia (WFH) and has been translated with permission.

The WFH is not responsible for the translation or for any errors or changes to content from the original English edition. © 2012 World Federation of Hemophilia

World Federation of Hemophilia 1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1010
Montréal, Québec H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944 Fax: (514) 875-8916 E-mail: wfh@wfh.org
www.wfh.org

Więcej informacji można uzyskać pod adresem:
Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię **www.hemofilia.org.pl**

Tłumaczenie:

Studenci Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (wolontariusze): Barbara Bogomas, Sebastian Goertz, Katarzyna Gross-Tyrkin, Aleksandra Korwat, Magdalena Lis, Sylwia Lolo, Adrianna Martewicz, Dawid Pietrzak, Magdalena Suwała, Jędrzej Toczko, Agnieszka Zielińska, Adam Sumera, Instytut Anglistyki Uniwersytetu Łódzkiego

Redakcja:

Bogdan Gajewski, Radosław Kaczmarek, Agnieszka Michnowicz,
Katarzyna Pinkosz, Adam Stasiak

Konsultacja medyczna:

Lek. med. Zdzisław Grzelak, Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecnicstwa we Wrocławiu,
Dr n. med. Katarzyna Ruckemann-Dziurdzińska, Katedra i Zakład Fizjopatologii,
Zakład Patologii i Reumatologii Doświadczalnej, Gdański Uniwersytet Medyczny,
Dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Windyga, Klinika Hemostazy i Chorób Wewnętrznych,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Opracowanie graficzne: Anna Kołacz

Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię dąży do poprawy stanu zdrowia i jakości życia osób z wrodzonymi skazami krwotocznymi oraz do odkrycia na nie leków. Przed rozpowszechnieniem informacji medycznych stowarzyszenie konsultuje się ze specjalistami w dziedzinie medycyny. Stowarzyszenie nie zajmuje się leczeniem i nie zaleca określonym osobom konkretnego leczenia. Firmowe nazwy preparatów są podane w książce wyłącznie w celach informacyjnych. Uwzględnienie ich w tekście nie jest wyrazem poparcia dla danego preparatu bądź producenta. We wszystkich przypadkach przed wyborem jakiegokolwiek formy leczenia zaleca się konsultację z lekarzem zajmującym się leczeniem chorych na hemofilię.

Publikacja została wydana dzięki wpłatom 1% podatku na Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię jako Organizację Pożytku Publicznego.
www.hemofilia.org.pl

ISBN 978-83-911231-9-5

Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię

Wydanie pierwsze
Warszawa 2014

WYTYCZNE LECZENIA HEMOFILII

opracowane przez World Federation of Hemophilia

Wydanie drugie, przygotowane przez Grupę Roboczą do Spraw Wytycznych Leczenia z ramienia Światowej Federacji Hemofilii (WFH).

dr Alok Srivastava (przewodniczący)

Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, Indie

dr Andrew K. Brewer

Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary, Glasgow, Wielka Brytania

dr Eveline P. Mauser-Bunschoten

Van Creveldkliniek and Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Holandia

dr Nigel S. Key

Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

dr Steve Kitchen

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Wielka Brytania

dr Adolfo Llinas

Department of Orthopaedics and Traumatology, Fundación Santa Fe University Hospital Fundación Cosme y Damián and Universidad de los Andes and Universidad del Rosario, Bogotá, Kolumbia

dr Christopher A. Ludlam

Comprehensive Care Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Infirmary, Edynburg, Wielka Brytania

dr Johnny N. Mahlangu

Haemophiia Comprehensive Care Centre, Johannesburg Hospital and Department of Molecular Medicine and Haematology, Faculty of Health Sciences, National Health Laboratory Services and University of the Witwatersrand, Johannesburg, RPA

Kathy Mulder

Bleeding Disorders Clinic, Health Sciences Center Winnipeg, Kanada

dr Man-Chiu Poon

Departments of Medicine, Pediatrics and Oncology, and Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, University of Calgary, Foothills Hospital and Calgary Health Region, Alberta, Kanada

dr Alison Street

Department of Haematology, Alfred Hospital, Melbourne, Australia

Podziękowania

Do pomocy przy wyszukiwaniu literatury źródłowej oraz ocenie trafności wyboru źródeł wynajęte zostało specjalistyczne biuro. Ponadto, biorąc pod uwagę fakt, że wiele rekomendacji opiera się na opiniach ekspertów, szkic niniejszych wytycznych został rozesłany do wielu zajmujących się hemofilią badaczy spoza grupy roboczej. Autorzy są wdzięczni tym z nich, którzy przekazali szczegółowe komentarze. Pragniemy również podkreślić wielki wysiłek włożony w powstanie tej publikacji przez pracujące w WFH Jennifer Laliberté i Elizabeth Myles.

Wyłączenie odpowiedzialności

Światowa Federacja Hemofilii nie wspiera konkretnych produktów leczniczych ani ich producentów, dlatego jakiegokolwiek wymienienie nazwy produktu nie oznacza wsparcia przez WFH. WFH nie zajmuje się bezpośrednio praktyką medyczną i w żadnym wypadku nie zaleca określonych sposobów leczenia, ponieważ schematy dawkowania leków oraz inne elementy leczenia co pewien czas ulegają zmianom. Ponadto rozpoznawane są nowe skutki uboczne leczenia.

Niniejsze wytyczne mają pomóc w stworzeniu podstawowych standardów opieki w leczeniu hemofilii i nie mogą zastępować porady medycznej ani informacji z ulotki leku. Każda terapia powinna być zaplanowana zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjentów i dostępnością potrzebnych środków.

SŁOWO WSTĘPNE DO WYDANIA POLSKIEGO:

Na przełomie 2012 i 2013 roku Światowa Federacja Hemofilii (World Federation of Hemophilia) opublikowała drugie wydanie „Wytycznych leczenia hemofilii” (WFH Guidelines for the Management of Hemophilia), przygotowanych przez międzynarodową grupę lekarzy pod przewodnictwem Aloka Srivastavy. To liczące oryginalnie 74 strony opracowanie jest zbiorem dość szczegółowych zasad rozpoznawania i leczenia hemofilii oraz pokrewnych skaz krwotocznych, obejmującym m.in. takie zagadnienia, jak leczenie różnych rodzajów krwawień, postępowanie w przypadku wystąpienia inhibitora wobec niedoborowego czynnika krzepnięcia, leczenie artropatii hemofilowej, poradnictwo genetyczne dla nosicielek hemofilii, zasady funkcjonowania zespołu sprawującego kompleksową opiekę nad chorym na hemofilię w ośrodku leczenia. Jest to bez wątpienia bardzo ważne opracowanie szerzące wiedzę o współczesnym leczeniu hemofilii.

Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię kolejny raz staje na wysokości zadania, przedstawiając niedługo po ukazaniu się WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, polskie tłumaczenie tego dzieła: „Wytyczne leczenia hemofilii opracowane przez World Federation of Hemophilia”. Pragnę pogratulować przedstawicielom Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię pracującym nad „Wytycznymi” konsekwencji w szerzeniu wiedzy w naszym kraju na temat nowoczesnego leczenia hemofilii.

Do kogo adresowane jest to opracowanie? Uważam, że do każdego, kto jest zainteresowany przedstawianą problematyką, a więc do pacjentów i ich rodzin, pielęgniarek, fizjoterapeutów, diagnostów laboratoryjnych, lekarzy. Chcę jednak podkreślić, że przedstawione tu wytyczne są globalnym spojrzeniem grupy międzynarodowych ekspertów na zasady postępowania w hemofilii. Dlatego mocno zachęcając do lektury niniejszego opracowania, pragnę zwrócić uwagę, że Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów opracowuje polskie wytyczne leczenia wrodzonych skaz krwotocznych.

*Dr hab. n. med. prof. nadzw. Jerzy Windyga,
przewodniczący Haemophilia Treatment Centre Twinning Committee,
członek Executive Committee European Association for Haemophilia and Allied Disorders,
Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów,
członek Executive Committee WFH*

SPIS TREŚCI

Streszczenie i wprowadzenie	8
1. OPIEKA NAD CHORYMI NA HEMOFILIĘ	
I LECZENIE HEMOFILII	9
1.1 Co to jest hemofilia?	9
<i>Objawy związane z krwawieniem</i>	9
1.2 Zasady opieki	10
1.3 Kompleksowa opieka wielospecjalistyczna	12
<i>Zespół kompleksowej opieki wielospecjalistycznej</i>	12
<i>Zadania kompleksowego programu opieki</i>	13
1.4 Sprawność i aktywność fizyczna.....	14
1.5 Leczenie wspomagające.....	15
1.6 Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia	15
<i>Sposób podania i schematy dawkowania</i>	16
1.7 Terapia domowa.....	16
1.8 Monitorowanie stanu zdrowia i efektów leczenia	17
1.9 Leczenie bólu	18
<i>Ból związany z dostępem żylnym</i>	18
<i>Ból powodowany przez krwawienia do mięśni i stawów</i>	18
<i>Ból pooperacyjny</i>	18
<i>Ból powodowany przewlekłą artropatią hemofilową</i>	18
1.10 Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne.....	19
1.11 Opieka i leczenie stomatologiczne	21
<i>Literatura</i>	22
2. SZCZEGÓLNE PROBLEMY W KOMPLEKSOWEJ OPIECE	25
2.1 Nosicielki	25
2.2 Badania genetyczne/ poradnictwo i diagnostyka prenatalna	26
2.3 Poród dziecka z podejrzeniem lub rozpoznaniem hemofilii.....	26
2.4 Szczepienia	27
2.5 Problemy psychospołeczne	27
2.6 Seksualność	28
2.7 Starzenie się pacjentów z hemofilią.....	28
<i>Osteoporoza</i>	28
<i>Otyłość</i>	28
<i>Nadciśnienie</i>	29
<i>Cukrzyca (DM; łac. diabetes mellitus)</i>	29
<i>Hipercholesterolemia</i>	29
<i>Choroby układu sercowo-naczyniowego</i>	29
<i>Aspekt psychospołeczny</i>	30
2.8 Choroba von Willebranda i rzadkie zaburzenia krzepnięcia	30
<i>Literatura</i>	30
3. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA	33
3.1 Wiedza i doświadczenie w wykonywaniu badań układu krzepnięcia	33
<i>Zasady diagnostyki</i>	33
<i>Aspekty techniczne</i>	33
<i>Przeszkolony personel</i>	37
3.2 Zastosowanie odpowiednich urządzeń i odczynników.....	37
<i>Sprzęt</i>	37
<i>Odczynniki</i>	38
3.3 Zapewnienie jakości	39
<i>Wewnętrzna kontrola jakości (IQC)</i>	39
<i>Zewnętrzna kontrola jakości (EQA)</i>	39
<i>Literatura</i>	39
4. LEKI HEMOSTATYCZNE	41
4.1 Koncentraty czynników krzepnięcia	41
<i>Wybór produktu</i>	42
<i>Koncentraty czynnika VIII</i>	42
<i>Koncentraty czynnika IX</i>	43
4.2 Inne produkty osoczipochodne	44
<i>Świeżo mrożone osocze [FFP]</i>	45
<i>Krioprecypitat</i>	45
4.3 Inne opcje farmakologiczne	46
<i>Desmopresyna (DDAVP)</i>	46
<i>Kwas traneksamowy</i>	47
<i>Kwas epsilon-aminokapronowy</i>	48
<i>Literatura</i>	48
5. LECZENIE POSZCZEGÓLNYCH RODZAJÓW KRWAWIEŃ	51
5.1 Krwawienia do stawów (hemartroza)	51
<i>Artrocenteza</i>	53
5.2 Krwawienia domięśniowe	53
<i>Krwawienie do mięśnia biodrowo-lędźwiowego</i>	54
5.3 Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego/ urazy głowy	55

5.4 Krwotoki do gardła i szyi	55	<i>Wywołanie tolerancji układu</i>	
5.5 Ostre krwawienie do przewodu pokarmowego.....	56	<i>odpornościowego</i>	68
5.6 Ostre krwawienie do jamy brzusznej	56	<i>Pacjent przechodzący na nowy rodzaj</i>	
5.7 Krwotok do gałki ocznej	56	<i>koncentratu</i>	69
5.8 Krwawienia do nerek/ dróg moczowych ..	56	6.3 Choroby przenoszone drogą transfuzji	
5.9 Krwawienia w jamie ustnej.....	57	i inne powikłania zakaźne	69
5.10 Krwawienie z nosa	57	<i>Zasady leczenia zakażenia HIV</i>	
5.11 Krwotoki do tkanek miękkich.....	58	<i>w hemofilii</i>	69
5.12 Skaleczenia i otarcia	58	<i>Zasady leczenia zakażenia HCV</i>	
<i>Literatura.....</i>	58	<i>w hemofilii</i>	70
6. POWIKŁANIA HEMOFILII	61	<i>Zasady leczenia zakażenia HBV</i>	
6.1 Powikłania mięśniowo-szkieletowe	61	<i>w hemofilii</i>	70
<i>Zapalenie błony maziowej.....</i>	61	<i>Zasady leczenia zakażeń bakteryjnych</i>	
<i>Przewlekła artropatia hemofilowa</i>	62	<i>w hemofilii</i>	70
<i>Zasady fizjoterapii/ medycyny fizykalnej</i>		<i>Literatura</i>	70
<i>w hemofilii</i>	64	7. POZIOM CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA	
<i>Guzy rzekome</i>	64	W OSOCZU I CZAS PODAWANIA	77
<i>Złamania</i>	65	7.1 Wybór protokołu leczenia czynnikiem	77
<i>Zasady chirurgii ortopedycznej</i>		<i>Literatura</i>	81
<i>w hemofilii</i>	65	ANEKS: Poziomy dowodów naukowych według	
6.2 Inhibitory	66	Oxford Centre for Evidence-Based	
<i>Leczenie krwawień</i>	67	Medicine, 2011	82
<i>Reakcje alergiczne u pacjentów</i>			
<i>z hemofilią B.....</i>	68		

TABELE I RYCINY

Tabela 1-1: Związek między ciężkością krwawienia a poziomem czynnika krzepnięcia	10
Tabela 1-2: Miejsca krwawienia w hemofilii	10
Tabela 1-3: Orientacyjna częstość krwawienia w różnych lokalizacjach	10
Tabela 1-4: Definicje protokołów podawania czynnika krzepnięcia	16
Tabela 1-5: Strategie leczenia bólu u pacjentów z hemofilią	19
Tabela 1-6: Kryteria oceny prawidłowości hemostazy przy zabiegach chirurgicznych	20
Tabela 3-1: Interpretacja badań przesiewowych	35
Tabela 5-1: Definicje odpowiedzi na leczenie w ostrym krwawieniu dostawowym.....	52
Tabela 7-1: Zalecane maksymalne poziomy czynnika w osoczu i czas podawania	
(przy braku istotnych ograniczeń środków na leczenie).....	79
Tabela 7-2: Sugerowane maksymalne poziomy czynnika w osoczu i czas podawania	
(przy ograniczonych środkach na leczenie).....	80
Rycina 7-3: Strategie leczenia czynnikami krzepnięcia w zależności od wieku pacjenta oraz ich wynik ..	77

Streszczenie

Hemofilia to rzadkie zaburzenie o złożonej diagnostyce i leczeniu. Niniejsze wytyczne, oparte na dowodach naukowych, przedstawiają praktyczne wskazówki dotyczące diagnostyki i terapii hemofilii, a także leczenia powikłań, w tym powikłań mięśniowo-szkieletowych, obecności inhibitorów oraz zakażeń związanych z przetoczeniami preparatów krwiopochodnych. Poprzez zebranie i opracowanie tych wytycznych w ra-

mach jednej publikacji, WFH pragnie wspomóc jednostki służby zdrowia zamierzające rozpocząć lub/ i kontynuować programy opieki nad chorymi na hemofilię, wesprzeć harmonizację praktyki klinicznej w tym zakresie na całym świecie oraz zachęcić do dalszych badań w przypadku tych zaleceń, które nie są dostatecznie poparte dowodami literaturowymi.

Wprowadzenie

Pierwsza edycja niniejszych wytycznych, wydana w 2005 roku przez WFH, spełniła swój cel, stając się dokumentem przydatnym dla osób poszukujących podstawowych informacji dotyczących kompleksowej opieki nad pacjentami z hemofilią. Z kilku względów pojawiła się potrzeba aktualizacji owych wytycznych. Najważniejszym z nich było włączenie aktualnie dostępnych dowodów, wspierających dotychczasowe rekomendacje. Od niedawna dostępne są wysokiej jakości dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, dowodzące skuteczności i przewagi profilaktycznego leczenia czynnikami nad leczeniem doraźnym – choć optymalne dawki oraz schemat profilaktyki pozostają przedmiotem dalszych badań. Istnieje również większa świadomość potrzeby lepszej oceny wyników leczenia hemofilii przy użyciu nowo opracowanych, sprawdzonych i dostosowanych do tej choroby narzędzi klinicznych. Niniejsze wydanie zaleceń, poza uaktualnieniem wszystkich rozdziałów, uwzględnia również powyższe kwestie.

Niniejsze wytyczne zawierają rekomendacje dotyczące klinicznego prowadzenia chorych z hemofilią (zalecenia praktyczne oznaczono pogrubioną czcionką). Wszystkie te zalecenia poparte są najlepszymi dostępnymi w literaturze dowodami, ocenianymi zgodnie z wytycznymi 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (patrz: Aneks). W miarę możliwości wyszczególniono także literaturę dotyczącą zaleceń, które nie weszły w skład zaleceń praktycznych. Te źródła nie były poddawane ocenie EBM.

W trakcie prac nad dokumentem takim jak ten często pojawia się wyzwanie opracowania danych zaleceń w taki sposób, aby były one przy-

datne w różnych warunkach, mimo różnic w organizacji służby zdrowia i systemów gospodarczych na świecie. Jesteśmy przekonani, że zasady leczenia hemofilii są takie same dla całego świata. Różnice dotyczą głównie dawek koncentratów czynników krzepnięcia (CFC – *clotting factor concentrates*) używanych do leczenia lub do zapobiegania krwawieniom, ponieważ koszt takich preparatów stanowi główną część wydatków przeznaczonych na programy leczenia hemofilii. Uwzględniając ten fakt, niniejsze wytyczne proponują dwa zestawy zalecanych dawek dla terapii CFC. Są one oparte na danych opublikowanych w literaturze oraz na praktyce klinicznej większych ośrodków na świecie. Należy jednak pamiętać, że niższe z zalecanych dawek mogą być mniej skuteczne i powinny służyć jako punkt wyjściowy opieki w warunkach ograniczonych zasobów, z dążeniem do stosowania zgodnych z literaturą dawek optymalnych i większej dostępności CFC.

Jednym ze źródeł sukcesu pierwszej edycji wytycznych był przystępny format. Poszerzając zakres i zawartość tej publikacji, dołożyliśmy starań, by to się nie zmieniło. Mamy nadzieję, że niniejszy dokument pozostanie przydatny dla rozpoczynających i kontynuujących programy opieki nad chorymi na hemofilię. Ponadto dogłębna analiza literatury i uwzględnienie występowania różnic w warunkach opieki może wspierać harmonizację działań dotyczących hemofilii na całym świecie. Co więcej, liczymy na to, że niniejsza publikacja zapoczątkuje podjęcie badań w przypadku zaleceń, które nie są wystarczająco poparte odpowiednimi dowodami.

1 OPIEKA NAD CHORYMI NA HEMOFILIĘ I LECZENIE HEMOFILII

1.1 Co to jest hemofilia?

1. Hemofilia jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi związanym z chromosomem X, spowodowanym niedoborem czynnika krzepnięcia VIII (czynnika VIII) w hemofilii A lub czynnika krzepnięcia IX (czynnika IX) w hemofilii B. Niedobór ten jest skutkiem mutacji w genach kodujących czynniki krzepnięcia.
2. Częstość występowania hemofilii ocenia się na około 1 na 10 000 urodzeń.
3. Na podstawie corocznych, globalnych badań prowadzonych przez WFH, liczbę osób chorych na hemofilię na całym świecie szacuje się na około 400 000 [1].
4. Hemofilia A występuje częściej niż hemofilia B, stanowiąc 80–85% wszystkich przypadków choroby.
5. Hemofilia na ogół dotyczy mężczyzn, natomiast kobiety są nosicielkami. Zarówno gen czynnika VIII, jak i gen czynnika IX, są podatne na nowe mutacje; 1/3 wszystkich przypadków hemofilii jest skutkiem nowo powstałej mutacji, bez wcześniejszej historii choroby w rodzinie.
6. Trafna diagnoza jest kluczowa dla prawidłowej terapii choroby. Hemofilię możemy podejrzewać u pacjentów, u których można zauważyć:
 - łatwe siniaczenie się we wczesnym dzieciństwie,
 - „samoistne” krwawienia (bez żadnych wyraźnych/ znanych przyczyn), w szczególności do stawów, mięśni i tkanek miękkich,

- nadmierne krwawienia po urazach lub zabiegach chirurgicznych.

7. Historia krwawień w rodzinie występuje u około 2/3 wszystkich pacjentów.
8. Ostateczne rozpoznanie hemofilii zależy od badania poziomu czynników krzepnięcia, które wykazuje niedobór czynnika VIII lub czynnika IX.

Objawy związane z krwawieniem

1. Charakterystyczny fenotyp hemofilii objawia się skłonnością do krwawień.
2. Historia krwawień dotyczy zazwyczaj całego życia, jednakże niektóre dzieci z ciężką hemofilią mogą nie wykazywać objawów związanych z krwawieniami aż do momentu, gdy zaczęną chodzić lub biegać.
3. U pacjentów z łagodną postacią hemofilii nadmierne, silne krwawienie może nie wystąpić aż do momentu urazu lub wykonania zabiegu chirurgicznego.
4. Ciężkość występujących krwawień jest zasadniczo uzależniona od poziomu danego czynnika krzepnięcia, co przedstawiono w Tabeli 1-1.
5. Większość występujących krwawień to krwawienia wewnętrzne do stawów lub mięśni (patrz: Tabela 1-2 i Tabela 1-3).
6. Niektóre z krwawień mogą zagrażać życiu i wymagają natychmiastowego leczenia (patrz: Rozdział 5).

TABELA 1-1: ZWIĄZEK MIĘDZY CIĘŻKOŚCIĄ KRZAWIENIA A POZIOMEM CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA [62]

Postać hemofilii	Poziom czynnika krzepnięcia	Epizody krwawienia
Ciężka	<1 j.m./dl (<0,01 j.m./ml) lub <1% normy	Samoistne krwawienia do stawów lub mięśni, przeważnie przy braku oczywistej przyczyny
Umiarkowana	1–5 j.m./dl (0,01–0,05 j.m./ml) lub 1–5% normy	Okazjonalne samoistne krwawienia, przedłużające się krwawienia po niewielkim urazie lub zabiegu
Łagodna	5–40 j.m./dl (0,05–0,40 j.m./ ml) lub 5–40% normy	Poważne krwawienia po dużym urazie lub zabiegu, samoistne krwawienia występują rzadko

TABELA 1-2: MIEJSCA KRZAWIENIA
W HEMOFILII [63]

Poważne	Stawy (wylew krwi do stawu)
	Mięśnie, szczególnie mięsień biodrowo-lędźwiowy, łydka, przedramię
	Błony śluzowe jamy ustnej, dziąseł, jamy nosowej i układu moczowo-płciowego
Zagraża- jące życiu	Śródczaszkowe
	Szyja/ gardło
	Układ pokarmowy

TABELA 1-3: ORIENTACYJNA CZĘSTOŚĆ
KRZAWIENIA W RÓŻNYCH LOKALIZACJACH

Miejsce krwawienia	Częstość
Krwawienie dostawowe: • częstsze do stawów zawiasowych – kostki, kolana i łokcie • rzadsze do stawów wieloosiowych – staw ramienny, nadgarstek, staw biodrowy	70–80%
Mięśnie	10–20%
Pozostałe poważne krwawienia	5–10%
Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)	<5%

1.2 Zasady opieki

1. Podstawowym celem opieki jest zapobieganie krwawieniom spowodowanym niedoborem czynników krzepnięcia i leczenie tych krwawień.
2. Kiedy to możliwe, niedobór określonego czynnika krzepnięcia powinien być leczony koncentratami zawierającymi ten czynnik.
3. Najlepsze efekty w opiece nad chorymi na hemofilię pozwala uzyskać kompleksowa opieka wielospecjalistyczna (patrz „Kompleksowa opieka wielospecjalistyczna”, str. 12).
4. **Ostre krwawienia powinny być leczone tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu dwóch godzin. W razie podejrzenia krwawienia należy rozpocząć leczenie, nie czekając na rozwój objawów niepozostawiających wątpliwości. (Poziom 4) [2]**
5. Pacjenci zazwyczaj rozpoznają wczesne objawy krwawienia nawet przed kliniczną manifestacją jego objawów. Jest to często opisywane jako uczucie mrowienia lub „aura”.
6. Podczas epizodu ostrego krwawienia powinna zostać przeprowadzona identyfikacja miejsca krwawienia (jeśli nie jest to oczywiste na podstawie objawów klinicznych) i powinien zostać szybko podany odpowiedni czynnik krzepnięcia.
7. W przypadku ciężkiego krwawienia stanowiącego potencjalnie zagrożenie życia, zwłaszcza krwawienia w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej i układu pokarmowego, leczenie czynnikiem krzepnięcia powinno być wprowadzone natychmiast, nawet przed zakończeniem działań diagnostycznych.
8. **Aby umożliwić właściwe działanie w nagłych sytuacjach, wszyscy pacjenci powinni zawsze mieć przy sobie łatwo dostępny identyfikator, informujący o rozpo-**

znaniu, stopniu ciężkości zaburzenia krzepnięcia, obecności inhibitora, rodzaju preparatu, którym pacjent jest leczony, początkowym dawkowaniu w leczeniu ciężkiego, umiarkowanego oraz łagodnego krwawienia oraz dane kontaktowe lekarza prowadzącego/ kliniki. (Poziom 5) [3]

9. Podanie desmopresyny (DDAVP) może podnieść poziom czynnika VIII (od trzech do sześciu razy w porównaniu z poziomem wyjściowym) w wystarczającym stopniu, by opanować krwawienie u pacjentów z łagodną i umiarkowaną hemofilią A. Należy zbadać indywidualną odpowiedź pacjenta na podanie DDAVP. (Poziom 3) [4–6]

10. Leczenie hemofilii polega na dokonywaniu częstych wkłuć dożylnych, dlatego chorzy na hemofilię powinni przestrzegać kilku zasad przedłużających przydatność żył do podawania leków. Należy pamiętać, że życie osoby z hemofilią może zależeć od możliwości uzyskania dostępu do żyły.

- Zalecane są igły „motylkowe” w rozmiarze 23 lub 25.
- Nie należy nacinać żyły, z wyjątkiem sytuacji nagłych.
- Po usunięciu igły z żyły (wenopunkcja) należy ją uciskać przez trzy do pięciu minut.
- Należy unikać stałych wkłuć dożylnych na ile to tylko możliwe, choć u dzieci może to być czasem wymagane.

11. W celu opanowania krwawienia mogą być stosowane terapie wspomagające, szczególnie gdy nie można zastosować koncentratów czynników krzepnięcia. Mogą one zmniejszyć potrzebę stosowania dożylnych czynników krzepnięcia (patrz: „Leczenie wspomagające”, str. 15).

12. Jeśli krwawienie nie zostało opanowane mimo stosowanego leczenia, powinno się określić poziom czynnika krzepnięcia. Jeżeli poziom czynnika krzepnięcia jest niespodziewanie niski, należy wykonać test w kierunku wykrycia inhibitora (patrz: „Badania

w kierunku obecności inhibitora”, str. 36, i „Inhibitory”, str. 66).

13. Zapobieganie krwawieniom można osiągnąć przez profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia (patrz: „Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia”, str. 15)

14. W razie łagodnych i umiarkowanych epizodów krwawienia można stosować leczenie domowe (patrz: „Terapia domowa”, str. 17).

15. Należy zachęcać chorych na hemofilię do wykonywania regularnych ćwiczeń fizycznych i innych działań stymulujących prawidłowy rozwój psychomotoryczny, w celu uzyskania rozwoju silnych mięśni, równowagi i koordynacji, a także polepszenia kondycji fizycznej (patrz: „Sprawność i aktywność fizyczna”, str. 14).

16. Pacjenci powinni unikać rodzajów aktywności fizycznej, które mogą prowadzić do urazu (patrz: „Sprawność i aktywność fizyczna”, str. 14).

17. Regularne monitorowanie stanu zdrowia oraz ocena efektów leczenia są kluczowymi elementami opieki nad pacjentem (patrz: „Monitorowanie stanu zdrowia i efektów leczenia”, str. 17).

18. Należy unikać stosowania leków wpływających na funkcję płytek krwi, szczególnie kwasu acetylosalicylowego (ASA) i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) z wyjątkiem niektórych inhibitorów COX-2. Paracetamol (acetaminofen) jest bezpiecznym lekiem przeciwbólowym (patrz: „Leczenie bólu”, str. 18).

19. Przed przeprowadzeniem jakiegokolwiek zabiegu inwazyjnego należy podnieść poziom czynnika krzepnięcia do odpowiedniej wartości (patrz: „Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne”, str. 19).

20. Prawidłowa higiena jamy ustnej ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu chorobom przyzębia i próchnicy, które w konsekwencji mogą prowadzić do krwawienia z dziąseł (patrz: „Opieka i leczenie stomatologiczne”, str. 21).

1.3 Kompleksowa opieka wielospecjalistyczna

- Kompleksowa opieka wielospecjalistyczna promuje zdrowie fizyczne i psychospołeczne oraz poprawę jakości życia, obniżając chorobowość i śmiertelność. (Poziom 3) [7–9]**
- Hemofilia jest rzadkim schorzeniem, którego diagnostyka i leczenie są trudne. Optymalna opieka nad pacjentami, w szczególności nad tymi z ciężką postacią choroby, wymaga więcej niż tylko leczenia ostrego krwawienia.
- Podstawowym celem opieki jest zapobieganie krwawieniom spowodowanym niedoborem czynników.
- Priorytety w polepszeniu zdrowia i jakości życia pacjentów z hemofilią to między innymi:
 - zapobieganie krwawieniom i uszkodzeniom stawów,
 - leczenie krwawień,
 - zapobieganie powikłaniom takim jak:
 - uszkodzenie stawów, mięśni i inne następstwa krwawień,
 - powstawanie inhibitora,
 - zakażenia wirusowe przenoszone drogą preparatów krwiopochodnych,
 - zwrócenie uwagi na psychospołeczny aspekt zdrowia.
- Główny zespół powinni współtworzyć następujący członkowie:
 - kierownik medyczny (w miarę możliwości hematolog dziecięcy i/ lub leczący dorosłych, ewentualnie lekarz z wystarczającą wiedzą na temat zagadnień hemostazy),
 - pielęgniarka koordynująca, która:
 - koordynuje opiekę,
 - edukuje pacjentów i ich rodziny,
 - jest personelem medycznym pierwszego kontaktu dla pacjentów z nagłym problemem lub wymagających kontroli,
 - potrafi ocenić stan pacjentów i wprowadzić początkowe leczenie, gdy jest to potrzebne,
 - specjalista zajmujący się układem ruchu (fizjoterapeuta, terapeuta zajęciowy, rehabilitant, ortopeda, reumatolog), który potrafi poprowadzić zajęcia zarówno utrzymujące, jak i przywracające sprawność w ramach rekonwalescencji po krwawieniu,
 - specjalista medycyny laboratoryjnej,
 - specjalista zajmujący się aspektem psychospołecznym choroby (najlepiej: pracownik socjalny lub psycholog), znający możliwości/ zasoby lokalne.

Zespół kompleksowej opieki wielospecjalistycznej

- Na szeroki zakres potrzeb chorych na hemofilię i ich rodzin najlepszą odpowiedzią jest opieka kompleksowa, prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów służby zdrowia, zgodnie z zaakceptowanymi protokołami i krajowymi wytycznymi leczenia, jeśli są one dostępne. (Poziom 5) [10–12]**
- Zespół opieki kompleksowej powinien mieć charakter interdyscyplinarny i mieć wiedzę oraz doświadczenie niezbędne, by zadbać o zdrowie fizyczne i psychospołeczne pacjentów, a także ich rodzin.
- Role podejmowane przez poszczególnych członków głównego zespołu mogą się różnić, w zależności od dostępności i doświadczenia personelu oraz organizacji usług w danym ośrodku.
- Wszyscy członkowie głównego zespołu powinni mieć dogłębną wiedzę i doświadczenie w leczeniu zaburzeń krzepnięcia. Kontakt z członkami zespołu powinien być dogodny dla pacjenta i możliwy w odpowiadającym mu czasie. Należy zapewnić pacjentowi dostęp do odpowiedniej opieki w stanach nagłych w każdym momencie.
- Konieczne jest spełnienie w zespole opieki następujących wymogów:
 - Dostęp do laboratorium wykonującego ba-

dania krzepliwości krwi, zdolnego do dokładnego, rzetelnego wykonania badań poziomów czynników krzepnięcia oraz badań obecności inhibitora;

- Dostęp do odpowiednich koncentratów czynnika krzepnięcia pochodzenia osocznego lub rekombinowanych, a także innych pomocniczych środków hemostatycznych, takich jak desmopresyna (DDAVP) i kwas traneksamowy, jeśli to możliwe;

- W wypadku braku koncentratów czynnika krzepnięcia należy zapewnić dostęp do bezpiecznych preparatów krwi, takich jak świeżo mrożone osocze (FPP) i krioprecypitat;

- Dostęp do gipsowni/ możliwość założenia szyny w celu unieruchomienia, a także środki ułatwiające poruszanie się, w miarę potrzeb.

7. Kompleksowy zespół opieki powinien mieć w swoim składzie m.in. następujące osoby (lub móc skorzystać z ich pomocy):

- specjalistę leczenia bólu przewlekłego,
- stomatologa,
- genetyka,
- hepatologa,
- specjalistę chorób zakaźnych,
- immunologa,
- ginekologa/ położnika,
- doradcę zawodowego.

8. Wymagane jest spisanie protokołów leczenia – w celu zapewnienia ciągłości opieki mimo możliwych zmian w personelu.

9. Kompleksowy zespół opieki powinien mieć możliwość wspierania członków rodziny chorego. Może to oznaczać potrzebę rozpoznania zasobów i strategii w celu poradzenia sobie z:

- problemami i zagrożeniami dnia codziennego, szczególnie w kontekście krwawień,
- zmianami związanymi z rozwojem i wzrostem pacjenta (a zwłaszcza z dojrzewaniem i starzeniem się),
- problemami dotyczącymi edukacji i zatrudnienia,

- ryzykiem wystąpienia choroby u kolejnych dzieci.

10. Nawiązanie i utrzymanie stałych kontaktów między pacjentami i ich rodzinami a członkami zespołu opieki wpływa pozytywnie na stosowanie się pacjentów do zaleceń medycznych.

Zadania kompleksowego programu opieki

1. Zapewnienie pacjentom i ich rodzinom opieki szpitalnej i ambulatoryjnej (przychodnia i inne wizyty) oraz koordynacja tej opieki.

- **Pacjenci powinni zostać zbadani przez wszystkich głównych członków zespołu przynajmniej raz do roku (dzieci raz na pół roku) w celu przeprowadzenia pełnej oceny hematologicznej, oceny układu ruchu oraz oceny psychospołecznej, by opracować, monitorować i dopracowywać kompleksowy plan opieki dla każdego pacjenta. W trakcie tych wizyt można również zlecać dodatkowe konsultacje. (Poziom 5) [13, 14]**

- Plan opieki powinien być tworzony w porozumieniu z pacjentem oraz dostępny dla wszystkich pracowników opieki medycznej. Komunikacja pomiędzy osobami zaangażowanymi w leczenie pacjenta jest bardzo ważna.

- Mniejsze ośrodki oraz lekarze pierwszego kontaktu mogą zapewnić wstępną opiekę oraz leczenie niektórych powikłań, często konsultując się z centrum kompleksowej opieki (dotyczy to w szczególności pacjentów mieszkających daleko od najbliższego centrum leczenia hemofilii).

- Inicjacja, nauka oraz nadzór nad domowym leczeniem koncentratami czynnika krzepnięcia tam, gdzie jest to możliwe.

- Edukacja pacjentów, ich rodzin oraz innych opiekunów w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów.

- Zbieranie danych o występujących krwawieniach, typach i dawkach zastosowanych pre-

paratów, ocenie długoterminowych wyników leczenia (zwłaszcza w kontekście układu mięśniowo-szkieletowego), komplikacjach związanych z leczeniem oraz komplikacjach po zabiegach chirurgicznych. Zaleca się magazynowanie danych w skomputeryzowanym rejestrze oraz ich regularną aktualizację przez wyznaczoną do tego osobę, w zgodzie z przepisami dotyczącymi ochrony danych osobowych oraz innymi regulacjami obowiązującymi w danym kraju. Zbieranie danych:

- ułatwi nadzór nad usługami świadczonymi przez ośrodek leczenia hemofilii i bę-

dzie wspierać poprawę jakości tych usług,

- pozwoli kontrolować rozdział dostępnych zasobów,
- wspomóże współpracę pomiędzy ośrodkami w zakresie wymiany i publikacji danych.

- Prowadzenie tam, gdzie to możliwe, badań podstawowych i klinicznych. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę pacjentów w danym centrum, najlepiej przeprowadzać badania w ramach współpracy z innymi ośrodkami leczenia.

1.4 Sprawność i aktywność fizyczna

1. Należy wspierać aktywność fizyczną wśród chorych, by zapewnić sprawność oraz prawidłowy rozwój nerwowo-mięśniowy, ze szczególnym naciskiem na wzmacnianie mięśni, koordynacji, ogólnej wydolności, a także zachowanie funkcji motorycznych, zdrowej masy ciała i dobrej samooceny. (Poziom 2) [15]

2. U chorych na hemofilię gęstość kości może być obniżona [16, 17].

3. U pacjentów ze znaczną dysfunkcją układu mięśniowo-szkieletowego należy, w stopniu, w jakim pozwala stan układu stawowego, promować aktywność związaną ze zwiększonym obciążeniem, by zapewnić rozwój i utrzymanie prawidłowej gęstości kości. (Poziom 3) [16]

4. Wybór rodzaju aktywności powinien uwzględniać wybór/ zainteresowania pacjenta, a także jego zdolności, kondycję fizyczną, dostępne zasoby czy lokalne zwyczaje.

5. W szczególności należy wspierać aktywność w kierunku sportów bezkontaktowych, takich jak pływanie, chód, badminton, łucznictwo, kolarstwo, wioślarstwo, żeglarstwo, tenis stołowy.

6. Sporty kontaktowe („kolizyjne”), takie jak piłka nożna, hokej, rugby, boks, zapasy, a także sporty związane z wysokimi prędkościami, jak

motocross i narciarstwo, nie są wskazane ze względu na ryzyko urazów zagrażających życiu, chyba że pacjent ma zapewnioną wystarczająco dobrą profilaktykę.

7. Należy wspierać uczestnictwo w zorganizowanych programach sportowych, w przeciwieństwie do aktywności czysto indywidualnej, w ramach której trudniej o odpowiedni ekwipunek ochronny i prawidłowy nadzór.

8. Przed rozpoczęciem aktywności fizycznej pacjent powinien skonsultować się ze specjalistą układu mięśniowo-szkieletowego, by omówić, czy jest ona odpowiednia, jakie środki ochronne powinny być stosowane, jaka powinna być profilaktyka (związana z czynnikiem i nie tylko) oraz jakie są wymagane umiejętności fizyczne. Nabiera to szczególnego znaczenia w przypadku, gdy u pacjenta występują już problemy ze stawami lub gdy konkretne stawy są szczególnie narażone na uraz [18].

9. Stawy szczególnie narażone na uraz można chronić przy użyciu szyn lub ochraniaczy, zwłaszcza gdy nie jest dostępna ochrona czynnikiem krzepnięcia. (Poziom 4) [19, 20]

10. Po wystąpieniu i wyleczeniu krwawienia, do aktywności fizycznej należy powracać stopniowo, żeby zminimalizować ryzyko ponownego jego wystąpienia.

1.5 Leczenie wspomagające

1. Terapie wspomagające są bardzo istotne, szczególnie kiedy koncentraty czynników krzepnięcia są ograniczone bądź niedostępne; mogą także obniżyć ilość wymaganego produktu leczniczego.
2. Jeśli chodzi o zasady udzielania pierwszej pomocy, to oprócz podwyższania poziomu czynnika krzepnięcia we krwi, poprzez podawanie jego koncentratów (lub desmopresyny w łagodnej hemofilii A), jako leczenie wspomagające w przypadku krwawień do mięśni i stawów mogą być wykorzystywane inne działania, takie jak: ochrona stawu (za pomocą szyny), odpoczynek, lód, ucisk oraz uniesienie kończyny (PRICE – z ang. *Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation*).
3. Fizjoterapia/ rehabilitacja jest szczególnie ważna dla poprawy czynnościowej oraz wyzdrowienia po krwawieniach do układu mięśniowo-szkieletowego, a także dla osób ze zdiagnozowaną artropatią hemofilową (patrz: „Zasady fizjoterapii w hemofilii”, str. 64).
4. Leki antyfibrynolityczne (np. kwas traneksamowy, kwas epsilon-aminokapronowy) są efektywne jako leczenie wspomagające w krwawieniu ze śluzówek i po ekstrakcji zębów (patrz: „Kwas traneksamowy”, str. 47, oraz „Kwas epsilon-aminokapronowy”, str. 48).
5. Niektóre inhibitory COX-2 można używać w zapaleniu stawów po ostrym krwawieniu i w przewlekłym zapaleniu stawów (patrz: „Leczenie bólu”, str. 18).

1.6 Profilaktyczne podawanie czynnika krzepnięcia

1. Profilaktyka polega na dożylnym podawaniu koncentratu czynników krzepnięcia, aby zapobiec przewidywanemu krwawieniu (patrz: Tabela 1.4).
2. Idea profilaktyki wywodzi się z obserwacji, że u pacjentów z umiarkowaną postacią hemofilii, z poziomem czynnika krzepnięcia >1 j.m./dl, rzadko występują samoistne krwawienia i pacjenci ci mają lepiej zachowaną funkcję stawów [21–24].
3. **Profilaktyka zapobiega krwawieniom oraz uszkodzeniom stawów, co powinno być celem terapii, i pozwala zachować prawidłowe funkcjonowanie układu mięśniowo-szkieletowego. (Poziom 2) [24–29]**
4. Udowodniono przydatność profilaktycznego podawania czynnika krzepnięcia nawet w sytuacjach, kiedy poziom czynnika nie był przez cały czas utrzymywany powyżej 1 j.m./dl [26, 29, 30].
5. Nie jest jasne, czy wszyscy pacjenci powinni kontynuować profilaktykę przez czas nieokreślony, po osiągnięciu dorosłości. Choć niektóre dane wskazują, że część młodych dorosłych pacjentów jest w stanie dobrze funkcjonować bez profilaktyki [31], trzeba wykonać więcej badań, aby ustalić przejrzyste zalecenia [32].
6. U pacjentów z powtarzającymi się krwawieniami, szczególnie do tych samych stawów, można zastosować krótkoterminową profilaktykę przez 4 do 8 tygodni, żeby przerwać cykl krwawień. Może być to połączone z intensywną fizjoterapią lub synowioortezą. (Poziom 3) [33, 34]
7. Profilaktyka nie odwraca zaistniałych już uszkodzeń stawów, jednakże zmniejsza częstotliwość krwawień i może spowolnić progresję choroby stawów i poprawić jakość życia.
8. Profilaktyka – stosowana tak, jak obecnie, w krajach, gdzie nie ma istotnego ograniczenia zasobów – jest leczeniem kosztownym. Jest ona możliwa tylko wtedy, gdy na opiekę nad chorymi na hemofilię przeznaczone zostaną znaczne fundusze. Długofalowo jednak jest ona opłacalna finansowo, ponieważ eliminuje koszty związane z leczeniem uszkodzeń stawów i poprawia jakość życia.

TABELA 1–4: DEFINICJE PROTOKOŁÓW PODAWANIA CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA [64]

Protokół	Definicja
Leczenie epizodyczne („na żądanie”)	Leczenie stosowane w czasie klinicznie ewidentnego krwawienia
Profilaktyka ciągła Profilaktyka pierwotna	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte w nieobecności udokumentowanej chrzęstno-kostnej choroby stawów, co określa się na podstawie badania fizykalnego i/ lub badań obrazowych, rozpoczęte przed drugim epizodem ewidentnego krwawienia do dużego stawu, oraz przed 3 r.ż.**
Profilaktyka wtórna	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po 2 lub więcej krwawieniach do dużych stawów**, przed początkiem choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i badaniami obrazowymi
Profilaktyka trzeciorzędowa	Regularne, ciągłe* leczenie rozpoczęte po ujawnieniu się choroby stawów, udokumentowanej badaniem fizykalnym i zdjęciami rentgenowskimi
Profilaktyka przerywana („okresowa”)	Terapia mająca zapobiec krwawieniom, stosowana w czasie nie przekraczającym 45 tygodni w roku

* Jako ciągłą terapię definiuje się plan leczenia przez 52 tygodnie w roku oraz utrzymanie infuzji o uprzednio ustalonej częstotliwości przez co najmniej 45 tygodni (85%) w analizowanym roku.

** Duże stawy – skokowe, kolanowe, biodrowe, łokciowe i barkowe.

9. W państwach o ograniczonych zasobach skutecznym rozwiązaniem może być częstsze podawanie mniejszych dawek profilaktycznych.
10. Aby zwiększyć dostęp do profilaktyki w świecie, wymagane są badania efektywności kosztowej, ukierunkowane na określenie minimalnych dawek pozwalających uzyskać najlepsze wyniki.
2. Czasami nawet na obszarze jednego kraju wykorzystywane są różne protokoły podawania czynnika. Nadal istnieje potrzeba ustalenia optymalnego protokołu.
3. Protokół powinien być zindywidualizowany pod kątem konkretnego pacjenta – na tyle, na ile jest to możliwe, z uwzględnieniem wieku, dostępu żylnego, fenotypu krwawienia, aktywności pacjenta, a także dostępności koncentratów czynnika krzepnięcia.
4. Jedną z możliwości leczenia bardzo małych dzieci jest rozpoczęcie profilaktyki raz w tygodniu, a następnie zwiększanie częstotliwości w zależności od występowania krwawień oraz od dostępu żylnego.
5. Leczenie profilaktyczne najlepiej stosować rano, aby zabezpieczyć okresy największej aktywności pacjenta.
6. **Profilaktyczne podawanie koncentratów czynnika krzepnięcia jest wskazane przed podjęciem aktywności o zwiększonym ryzyku urazu. (Poziom 4) [18, 34, 35]**

Sposób podania i schematy dawkowania

1. Obecnie istnieją dwa protokoły profilaktyczne, dla których dostępne są dane długoterminowe:

- Protokół z Malmö: 25–40 j.m./kg na dawkę, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A, natomiast 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B.
- Protokół z Utrechtu: 15–30 j.m./kg na dawkę, podawane 3 razy w tygodniu u osób z hemofilią A, natomiast 2 razy w tygodniu u osób z hemofilią B.

1.7 Terapia domowa

1. Kiedy jest to możliwe, osoby z hemofilią powinny być leczone w warunkach domowych.
2. **Terapia domowa umożliwia natychmiastowy dostęp do czynnika krzepnięcia, a więc optymalnie wczesne leczenie, co pozwala na zmniejszenie bólu, dysfunkcji, długotrwałej niepełnosprawności oraz znacznie obniża liczbę hospitalizacji z powodu powikłań. (Poziom 3) [36, 37]**
3. Na poprawę jakości życia ma wpływ większa swoboda podróżowania i aktywności fizycznej, rzadsze absencje, większa stabilność zatrudnienia [38].
4. Do terapii domowej doskonale nadają się koncentraty czynnika krzepnięcia lub inne produkty liofilizowane, które są bezpieczne, mogą być przechowywane w domowej lodówce i są łatwe do rozpuszczenia.
5. Leczenie w domu musi być nadzorowane przez zespół kompleksowej opieki i powinno zostać rozpoczęte wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu teoretycznym i praktycznym. (Poziom 3) [36, 37]
6. Szkolenie teoretyczne powinno skupiać się na ogólnej wiedzy na temat hemofilii, rozpoznawaniu krwawień i częstych powikłań, metodach pierwszej pomocy, wyliczaniu dawek, przygotowaniu, przechowywaniu i podawaniu koncentratów czynnika krzepnięcia, technikach aseptyki, wykonaniu wkłucia żylnego (lub dostępu za pomocą wkłucia centralnego), prowadzeniu dokumentacji, poprawnym przechowywaniu i utylizacji igieł oraz radzeniu sobie z zanieczyszczeniami krwią, jako materiałem potencjalnie zakaźnym. Pomocny jest program certyfikacji.
7. Pacjenci lub rodzice powinni prowadzić dokumentację krwawień (w formie papierowej lub elektronicznej), która zawierałaby datę i miejsce krwawienia, dawkę i numer serii użytego produktu oraz skutki uboczne.
8. Technika wlewu oraz dokumentacja krwawień powinny być monitorowane podczas wizyt kontrolnych.
9. Leczenie domowe może zostać rozpoczęte już u małych dzieci z odpowiednim dostępem żylnym. Prowadzić je mogą zdecydowani na to członkowie rodziny, którzy przeszli odpowiednie szkolenie. Starsze dzieci i nastolatki mogą nauczyć się samodzielnego podawania leków przy wsparciu rodziny.
10. **Założenie implantu dostępu żylnego (port naczyniowy) może znacznie ułatwić wykonywanie iniekcji. Założenie implantu dostępu żylnego może być konieczne w celu wprowadzenia profilaktyki u młodszych dzieci. (Poziom 2) [39, 40]**
11. **Wynikające z wykorzystania takiego urządzenia ryzyko związane z zabiegiem operacyjnym, a także ryzyko miejscowego zakażenia i zakrzepicy, powinno jednak być brane pod uwagę jako kontrargument wobec korzyści z wczesnego rozpoczęcia intensywnej profilaktyki. (Poziom 2) [41, 42].**
12. Urządzenie do dostępu żylnego powinno być skrupulatnie utrzymywane w czystości i odpowiednio przepłukiwane po każdym użyciu, aby zapobiec powstawaniu skrzepin [41].

1.8 Monitorowanie stanu zdrowia i efektów leczenia

1. **Regularna standaryzowana ocena przynajmniej raz na 12 miesięcy pozwala na długofalową ocenę pacjenta i rozpoznanie nowych lub potencjalnych problemów w ich wczesnych stadiach, umożliwiając modyfikację planu leczenia. (Poziom 3) [14, 26, 43]**
2. Pacjenci powinni być badani przez zespół wielodyscyplinarny po każdym poważnym przypadku krwawienia.
3. Każdorazowo należy ocenić następujące kwestie, jednocześnie powtarzając i utrwalając treści szkolenia:

- kwestie związane z dostępem żylnym,
 - kwestie związane z hemostazą (dokumentacja krwawień),
 - zużycie koncentratów czynnika krzepnięcia oraz odpowiedź na nie,
 - stan układu mięśniowo-szkieletowego: ocena uszkodzeń i funkcji na podstawie oceny klinicznej stawów i mięśni oraz oceny radiologicznej raz do roku lub wedle zaleceń (patrz: „Powikłania mięśniowo-szkieletowe”, str. 61),
 - zakażenia przenoszone drogą transfuzji: często HCV, HBV oraz inne, jeśli to wskazane (patrz: „Choroby przenoszone drogą transfuzji oraz inne powikłania zakaźne”, str. 69),
 - powstawanie inhibitorów (patrz: „Inhibitory”, str. 66),
 - ogólny stan psychospołeczny,
 - zdrowie jamy ustnej.
4. Dostępnych jest kilka specyficznych dla he-

mofilii skal oceny uszkodzenia i funkcjonowania stawów, uwzględniających aktywność. Są to:

- Ocena uszkodzeń:
 - kliniczna: *WFH Physical Examination Score* (tzw. skala Gilberta), *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)*,
 - radiologiczna: skala Petterssona, skale MRI i ultrasonograficzne,
 - aktywnościowa: *Haemophilia Activities List (HAL)*, *Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL)*, *Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)*;
 - Jakość życia związana ze stanem zdrowia: (*HaemoQoL*, *Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool [CHO-KLAT]*).
5. Dalsze informacje dotyczące czynnościowych i fizykalnych skal badania dostępne są w kompendium narzędzi oceny WFH pod adresem: www.wfh.org/assessment_tools.

1.9 Leczenie bólu

1. Ból ostry i przewlekły to powszechny problem u pacjentów z hemofilią. Poprawna ocena źródła bólu odgrywa kluczową rolę w jego zwalczaniu oraz skutecznym leczeniu.

Ból związany z dostępem żylnym

1. Przeważnie w takim przypadku nie są podawane żadne leki przeciwbólowe.
2. U niektórych dzieci pomocny może być miejscowy środek znieczulający w aerozolu lub maści, zaaplikowany w okolicy wkłucia.

Ból powodowany przez krwawienia do mięśni i stawów

1. Jak najszybciej należy podać czynnik krzepnięcia, aby zatrzymać krwawienie, jednak często do opanowania bólu potrzebne są dodatkowe leki (zobacz na następnej stronie: Tabela 1.5: Strategie leczenia bólu u pacjentów z hemofilią).

2. Inne metody to kompresy chłodzące, unieruchomienie, szyny i kule [44].

Ból pooperacyjny

1. Należy unikać środków przeciwbólowych podawanych domięśniowo.
2. Ból pooperacyjny powinien być leczony w konsultacji z anestezjologiem.
3. Początkowo można podawać dożylnie morfinę lub inne narkotyczne środki przeciwbólowe, a następnie doustne opioidy, takie jak tramadol, kodeina, hydrokodon i inne.
4. Kiedy ból się zmniejszy, można zastosować paracetamol (acetaminofen).

Ból powodowany przewlekłą artropatią hemofilową

1. Przewlekła artropatia rozwija się u pacjentów, którzy nie byli odpowiednio leczeni, kiedy występowały wylewy do stawów.

TABELA 1-5: STRATEGIE LECZENIA BÓLU U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ

1	Paracetamol (acetaminofen) W razie braku powodzenia ↓
2	Inhibitor COX-2 (np. celekoksyb, meloxicam, nimesulid i inne) LUB Paracetamol (acetaminofen) plus kodeina (3–4 razy dziennie) LUB Paracetamol (acetaminofen) plus tramadol (3–4 razy dziennie)
3	Morfina: używać formy wolno uwalniającej się, a w razie konieczności szybko działającej. Zwiększyć dawkę preparatu wolno uwalniającego się, jeśli preparat szybko działający jest używany więcej niż 4 razy dziennie.

Uwagi:

- Jeśli z jakiegokolwiek powodu wstrzymano podawanie leku na pewien czas, pacjenci, którzy przyjmowali i tolerowali wysoką dawkę leku narkotycznego, powinni rozpocząć ponowne jego przyjmowanie od niskiej dawki lub użyć słabszego leku. Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza.
- U pacjentów z nadciśnieniem i zaburzeniami funkcji nerek inhibitory COX-2 powinny być stosowane z ostrożnością.

2. Na leczenie składa się ćwiczenie i odpowiednie leczenie przeciwbólowe, według propozycji w Tab. 1.5. (Poziom 2) [15, 45]
3. Inhibitory COX-2 odgrywają w tej sytuacji większą rolę. (Poziom 2) [46, 47]
4. Należy unikać stosowania innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. (Poziom 2) [48]
5. Kiedy ból powoduje unieruchomienie (upośledzenie funkcji), może być wskazany zabieg ortopedyczny.
6. Pacjenci z przewlekłe utrzymującym się bólem powinni być pod opieką zespołu leczenia bólu.

1.10 Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne

1. Powikłania hemofilii lub niezwiązane z nią choroby mogą wymagać interwencji chirurgicznej. Następujące problemy mają kluczowe znaczenie w kwestii wykonywania zabiegów chirurgicznych u pacjentów z hemofilią.
2. Wykonanie zabiegu chirurgicznego u pacjenta z hemofilią wymaga dodatkowego planowania i współpracy z zespołem opieki medycznej.
3. **Leczenie chirurgiczne pacjenta z hemofilią najlepiej wykonać na terenie centrum kompleksowego leczenia hemofilii lub w porozumieniu z nim. (Poziom 3) [50, 51]**
4. Anestezjolog uczestniczący w zabiegu powinien mieć doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.
5. Wymagane jest wsparcie laboratoryjne w celu rzetelnego monitorowania poziomów czynnika krzepnięcia i badania inhibitorów.
6. **Ocena przed zabiegiem powinna zawierać badanie w kierunku obecności inhibitora i oznaczenie jego aktywności, zwłaszcza gdy poziomy czynnika krzepnięcia po podaniu koncentratu są istotnie niższe od oczekiwanych. (Poziom 4) [52, 53]**
7. Zabieg należy zaplanować na początek tygodnia, najlepiej w godzinach rannych, aby zapewnić optymalne wsparcie laboratorium oraz dostęp do banku krwi, jeśli wystąpi taka potrzeba.
8. Należy zapewnić odpowiednie ilości koncentratu czynnika krzepnięcia na czas zabiegu, podczas opieki pooperacyjnej oraz na czas potrzebny do wygojenia i/ lub rehabilitacji.
9. Jeżeli nie są dostępne koncentraty czynnika krzepnięcia, należy zapewnić wsparcie banku krwi w zakresie preparatów osocza.

10. Dawka i czas podawaniu koncentratu czynnika krzepnięcia zależy od typu przeprowadzanego zabiegu (patrz: Tabele 7-1 i 7-2).
11. Efektywność hemostazy w kontekście zabiegu chirurgicznego można ocenić według kryteriów zdefiniowanych przez Komitet Nauki i Standaryzacji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (patrz: Tabela 1-6) [64].
12. **Pacjenci z łagodną postacią hemofilii A, jak również pacjenci otrzymujący intensywne leczenie czynnikiem krzepnięcia po raz pierwszy, są narażeni na szczególnie**
- ne ryzyko rozwoju inhibitora i powinni zostać poddani ponownemu badaniu w kierunku jego występowania po 4–12 tygodniach od zabiegu. (Poziom 4) [54]**
13. Dokładna kontrola obecności inhibitora jest również wskazana u pacjentów z umiarkowaną/ łagodną hemofilią A, otrzymujących wlewy ciągle po zabiegu [55].
14. Podanie czynnika krzepnięcia/ środków hemostatycznych jest konieczne przed wykonaniem inwazyjnych zabiegów, np. punkcji lędźwiowej, oceny gazometrii krwi tętniczej, zabiegów endoskopowych z pobraniem wycinka.

TABELA 1-6: KRYTERIA OCENY PRAWIDŁOWOŚCI HEMOSTAZY PRZY ZABIEGACH CHIRURGICZNYCH [64]

Doskonała	Śródoperacyjna i pooperacyjna utrata krwi podobna (w granicach 10%) jak u pacjentów bez hemofilii. • Brak konieczności podawania dodatkowych (nieplanowanych) dawek czynnika VIII/ IX, czynników omijających ORAZ • Przetaczanie preparatów krwi wymagane podobnie często jak u pacjentów bez hemofilii.
Dobra	Śródoperacyjna i/ lub pooperacyjna utrata krwi nieznacznie wyższa niż przewidywana u pacjenta bez hemofilii (w granicach 10–25%), ale w ocenie chirurga prowadzącego/ anestezjologa różnica jest klinicznie nieistotna. • Brak konieczności podawania dodatkowych (nieplanowanych) dawek czynnika VIII/IX, czynników omijających ORAZ • Przetaczanie preparatów krwi wymagane podobnie często jak u pacjentów bez hemofilii.
Zadawalająca	Śródoperacyjna i/ lub pooperacyjna utrata krwi wyższa niż przewidywana u pacjenta bez hemofilii (25–50%) i konieczne jest dodatkowe leczenie. • Dodatkowa (nieplanowana) dawka czynnika VIII/ IX, czynników omijających LUB • Zwiększone (do 2 razy w stosunku do przewidywanego) zapotrzebowanie na przetoczenia preparatów krwi.
Zła/ brak	Znaczna śródoperacyjna i/ lub pooperacyjna utrata krwi, znacząco wyższa niż przewidywana u pacjenta bez hemofilii (> 50%), wymagająca interwencji i nieuzasadniona przez inny niż hemofilia problem chirurgiczny/medyczny. • Nieoczekiwana hipotensja lub niespodziewane przeniesienie na OIOM z powodu krwawienia LUB • Zwiększone (ponad 2 razy w stosunku do przewidywanego) zapotrzebowanie na przetoczenia preparatów krwi.

Uwagi:

- Do oszacowania utraty krwi podczas zabiegu można wykorzystać poziom hemoglobiny przed operacją i po niej, a także liczbę przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych.
- Hemostaza w miejscu zabiegu powinna być oceniona przez chirurga prowadzącego i/ lub anestezjologa oraz udokumentowana w ciągu 72 godzin po zabiegu.
- Zabiegi chirurgiczne mogą być klasyfikowane jako większe lub mniejsze. Większy zabieg chirurgiczny jest zdefiniowany jako taki, która wymaga zabezpieczenia hemostazy na okres dłuższy niż 5 kolejnych dni.

1.11 Opieka i leczenie stomatologiczne

1. U osób z hemofilią prawidłowa higiena jamy ustnej ma zasadnicze znaczenie w zapobieganiu chorobom przyzębia i próchnicy, które prowadzą do krwawienia z dziąseł [56].
2. Należy regularnie przeprowadzać badanie stomatologiczne, począwszy od momentu wyrzynania się zębów mlecznych u dziecka.
3. Pacjent powinien szczotkować zęby dwa razy dziennie szczotką o średniej twardości, by usunąć płytkę nazębną.
4. Należy używać nici dentystycznej lub szczoteczek międzyzębowych, jeśli to możliwe.
5. W rejonach, gdzie w wodzie nie występuje naturalny fluor, należy używać fluorowanej pasty do zębów. W razie potrzeby można także zalecać suplementację fluoru.
6. Wszyscy pacjenci w wieku od 10 do 14 lat powinni zostać zbadani pod kątem ortodontycznym, by ocenić występowanie problemów związanych ze stłoczeniem zębów, które mogą skutkować chorobami przyzębia w razie braku leczenia.
7. Wymagana jest bliska współpraca między lekarzem stomatologiem a zespołem zajmującym się hemofilią, by zapewnić kompleksową opiekę dentystyczną.
8. U pacjentów z hemofilią można, w znieczuleniu miejscowym, wykonywać pełen zakres technik dostępnych w chirurgii stomatologicznej. Znieczulenie nasiękowe oraz iniekcje śródbrodawkowe i śródwładłowe często wykonywane są pod osłoną czynnika (20–40%). Możliwe jest wykonanie ich bez takiej osłony, wymaga to jednak doświadczenia. (Poziom 4) [57, 58]
9. Przed zastosowaniem blokady nerwu zębodołowego dolnego lub ostrzyknięciem języka może być wymagane leczenie w ośrodku leczenia hemofilii.
10. **Ekstrakcja zęba oraz procedury chirurgiczne w obrębie jamy ustnej powinny odbywać się po zaplanowaniu zabezpieczenia hemostatycznego. Zabezpieczenie hemostatyczne powinno być uzgodnione z hematologiem. (Poziom 3) [51]**
11. **Kwas traneksamowy (EXACYL) lub epsilon-aminokapronowy (EACA) stosowane są po zabiegach stomatologicznych w celu ograniczenia konieczności podawania czynnika krzepnięcia. (Poziom 4) [59, 60]**
12. Antybiotyki doustne należy przepisywać tylko wtedy, gdy jest to podyktowane koniecznością kliniczną.
13. Po ekstrakcji zęba można także stosować środki miejscowej ochrony hemostatycznej. Najczęściej stosuje się oksydowaną celulozę i klej fibrynowy.
14. Po ekstrakcji zęba należy pouczyć pacjenta o konieczności unikania gorących pokarmów lub napojów do momentu odzyskania prawidłowego czucia. Pacjent powinien również wystrzegać się palenia tytoniu, gdyż może to pogorszyć gojenie się rany. Należy regularnie płukać usta ciepłym roztworem soli kuchennej przez pięć do siedmiu dni po zabiegu lub do wyleczenia rany, począwszy od następnego dnia po zabiegu.
15. Przedłużone krwawienie, problemy z mową, połykaniem lub oddychaniem występujące po zabiegach stomatologicznych powinny być natychmiast zgłoszone hematologowi lub chirurgowi stomatologicznemu.
16. Należy unikać stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i aspiryny.
17. Odpowiednia dawka paracetamolu/ aceta-minofenu co 6 godzin przez dwa lub trzy dni pomoże zapobiec bólowi wynikającemu z ekstrakcji.
18. Obecność chorób zakaźnych przenoszonych drogą krwi u pacjenta nie powinna wpływać na dostępność opieki dentystycznej.
19. Zapobieganie krwawieniom w trakcie zabiegów stomatologicznych u pacjentów z inhibitorami w kierunku czynnika VIII lub czynnika IX wymaga starannego zaplanowania [61].

Literatura

1. 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* 2010;16(1):20-32.
2. 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.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. 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.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.
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/Canadian Hemophilia StandardsFirstEdition070612_1.pdf](http://www.ahcdc.ca/documents/Canadian%20Hemophilia%20StandardsFirstEdition070612_1.pdf) (Accessed September 4, 2011).
14. 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.
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.
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 venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
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.
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).

2 SZCZEGÓLNE PROBLEMY W KOMPLEKSOWEJ OPIECE

2.1 Nosicielki

1. Hemofilia jest chorobą związaną z chromosomem X, która zazwyczaj dotyczy mężczyzn, kobiety zaś są nosicielkami hemofilii.
2. Zawsze nosicielkami są:
 - córki chorego na hemofilię,
 - matki mające jednego syna z hemofilią i co najmniej jednego innego krewnego chorującego na hemofilię,
 - matki mające jednego syna z hemofilią i co najmniej jedną krewną, u której potwierdzono nosicielstwo genu hemofilii,
 - matki dwóch lub więcej synów z hemofilią.
3. Przewidywany średni poziom czynnika krzepnięcia u nosicielek hemofilii wynosi 50% poziomu występującego w populacji osób zdrowych [1, 2].
4. Większość nosicielek hemofilii nie ma objawów choroby.
5. Nosicielki z poziomem czynnika krzepnięcia wynoszącym 40–60% normy mogą mieć zwiększoną skłonność do krwawień [3].
6. Niektóre nosicielki mogą mieć poziom krzepności na poziomie osób chorych na hemofilię (głównie postaci łagodnej). W rzadkich przypadkach poziom czynnika u nosicielki może znaleźć się w zakresie umiarkowanej lub ciężkiej hemofilii, co bywa spowodowane zaburzoną lionizacją, czyli losową inaktywacją jednego z chromosomów X (patrz: Tabela 1-1).
7. Nosicielki z poziomem czynnika krzepnięcia zbliżonym do osób chorych na hemofilię mogą mieć objawy w postaci krwawień zależnych od stopnia niedoboru czynnika krzepnięcia, szczególnie podczas urazów lub zabiegów chirurgicznych [3].
8. Nasilone krwawienie miesięczne i znaczne krwawienie po interwencjach medycznych to najczęstsze objawy występujące u nosicielek o istotnie obniżonym poziomie czynnika krzepnięcia [3].
9. Nosicielki, które mają niski poziom czynnika krzepnięcia, powinny być zaliczone do osób mających hemofilię o odpowiednim stopniu ciężkości i powinny być odpowiednio leczone.
10. Leki antykoncepcyjne i leki antyfibrynolityczne są przydatne w kontrolowaniu nadmiernego krwawienia miesięcznego.
11. Poziomy czynnika VIII mogą znacznie wzrosnąć w okresie ciąży. Jednak poziom czynnika IX zwykle nie zmienia się w sposób znaczący [4].
12. **Bliskie krewnie (matka, siostry i córki) osoby chorej na hemofilię powinny mieć skontrolowany poziom czynnika krzepnięcia. Jest to szczególnie zaleca-**

ne przed każdą inwazyjną interwencją medyczną, porodem, a także wtedy,

gdy wystąpią jakieś niepokojące objawy. (Poziom 3) [3, 5]

2.2 Badania genetyczne/ poradnictwo i diagnostyka prenatalna

1. W miarę możliwości potencjalnym nosicielkom z rodzin osób z hemofilią należy zaproponować badania genetyczne na nosicielstwo, co umożliwi poradnictwo genetyczne; jeśli rodzina będzie tego chciała, należy zapewnić również diagnostykę prenatalną. (Poziom 4) [6]
2. Analiza DNA w celu zidentyfikowania mutacji odpowiedzialnej za hemofilię w danej rodzinie staje się łatwiejsza technicznie i coraz powszechniej dostępna. Ułatwia to identyfikację nosicieli i diagnostykę prenatalną płodów płci męskiej.
3. Poradnictwo genetyczne odgrywa kluczową rolę w pomocy przy podejmowaniu bardziej świadomych decyzji przez osoby z hemofilią, nosicielki genu hemofilii oraz ich rodziny.
4. Diagnostykę prenatalną proponuje się zazwyczaj, gdy rozważane jest zakończenie ciąży w przypadku stwierdzenia choroby płodu. Jednakże można ją też przeprowadzić, aby pomóc rodzinie w odpowiednim zaplanowaniu porodu. W przypadku dziecka dotkniętego hemofilią należy unikać porodów wspomaganych.
5. Płód płodu można określić za pomocą badania PCR specyficznie wykrywającego chromosom Y w osoczu/ surowicy matki po 7–9. tygodniu ciąży lub za pomocą ultrasonografii, wykonanej od 11. tygodnia ciąży [9].
6. Główną metodą diagnostyki prenatalnej potwierdzającej hemofilię jest biopsja kosmówki. Najlepiej wykonać ją między 9. a 14. tygodniem ciąży. Wcześniejsze przeprowadzenie biopsji może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań, np. w postaci nieprawidłowości budowy kończyn płodu. (Poziom 1) [10-13]
7. Amniopunkcja płodu może być wykonywana w 15–17. tygodniu ciąży.
8. Koniecznym warunkiem jest znajomość i przestrzeganie odpowiednich przepisów regulujących te procedury diagnostyczne w kraju, w którym są one wykonywane.
9. W przypadku nosicieli, które mają niski poziom czynnika krzepnięcia ($< 50 \text{ j.m./dl}$), wymagane jest wsparcie hemostatyczne, aby zapobiec krwawieniom podczas zabiegów diagnostyki prenatalnej.
10. **Wszystkie inwazyjne metody diagnostyki prenatalnej mogą powodować przeciek płodowo-matczyny (przedostanie się krwi płodu do krążenia matki). U matek RhD ujemnych należy podać immunoglobulinę anty-D. (Poziom 3) [14]**
11. Diagnostyka preimplantacyjna pozwala na wybór zarodków wolnych od mutacji i następnie wszczepienie ich do macicy [15].

2.3 Poród dziecka z podejrzeniem lub rozpoznaniem hemofilii

1. Poziom czynnika zazwyczaj wzrasta do wartości prawidłowych podczas 2. i 3. trymestru ciąży, dlatego należy go kontrolować u nosicieli w 3. trymestrze, aby podjąć właściwą decyzję co do uzupełniającego podawania czynnika podczas porodu. (Poziom 3) [4]
2. **U nosicieli z istotnie obniżonym poziomem czynnika krzepnięcia ($< 50 \text{ j.m./dl}$) podanie czynnika jest niezbędne do przeprowadzenia wszelkich zabiegów chirurgicznych lub procedur inwazyjnych, w tym porodu. (Poziom 3) [4]**
3. Jeśli w przypadku matki będzie konieczne podniesienie poziomu czynnika krzepnięcia, należy takie leczenie zaplanować jeszcze przed porodem.

4. Metoda porodu u nosicielki rodzącej zdrowe dziecko powinna być uzależniona od wskazań położniczych.
5. **Poród dziecka z rozpoznaną lub podejrzaną hemofilią, niezależnie od tego, czy jest to poród naturalny czy drogą cesarskiego cięcia, powinien być możliwie bezurazowy, po to, aby zmniejszyć ryzy-**

ko ewentualnego wystąpienia krwawienia. (Poziom 3) [4]

6. Podczas porodu siłami natury należy unikać stosowania kleszczy i urządzeń próżniowych. Należy również unikać inwazyjnych zabiegów na dziecku, takich jak pobieranie próbek krwi płodu z główki i elektrod zakładanych na główkę [16].

2.4 Szczepienia

1. **Osoby z zaburzeniami krzepnięcia krwi powinny być szczepione, ale szczepionkę najlepiej podawać podskórną, a nie domięśniowo lub śródskórną, chyba że zastosowano osłonowo wlew koncentratu czynnika krzepnięcia. (Poziom 4) [17]**
2. Jeśli konieczna jest iniekcja domięśniowa:
 - Najlepiej jest wykonać ją krótko po podaniu czynnika krzepnięcia;
 - Na 5 minut przed wykonaniem zastrzyku można przyłożyć lód w miejscu wkłucia;
 - Powinno się używać najcieńszych igieł, jakie są dostępne (zazwyczaj 25-27 G);

- W miejscu zastrzyku zastosować ucisk przez co najmniej 5 minut.
3. Podawanie żywych szczepionek wirusowych (np. doustnej szczepionki przeciwko polio, MMR) może być przeciwwskazane u pacjentów z zakażeniem HIV.
 4. Chorzy na hemofilię obarczeni HIV powinni otrzymać szczepienia przeciw pneumokokom oraz doroczne szczepienia przeciw grypie.
 5. **Uodpornienie przeciwko WZW typu A i B jest ważne u wszystkich osób z hemofilią. Szczepienia te mogą być mniej skuteczne u osób z zakażeniem HIV. (Poziom 4) [19, 20]**

2.5 Problemy psychospołeczne

1. Pacjentów i ich rodziny należy objąć wsparciem psychologicznym i socjalnym [21, 22].
2. Hemofilia stanowi również obciążenie finansowe, które nakłada ograniczenia na wiele aspektów normalnego życia [23].
3. Pracownik socjalny i/ lub inni członkowie zespołu kompleksowej opieki powinni:
 - dostarczyć jak najwięcej informacji na temat fizycznych, psychologicznych, emocjonalnych i ekonomicznych aspektów hemofilii, w formach zrozumiałych dla pacjenta/ rodziny;
 - być otwarci i szczerzy w udzielaniu informacji na temat wszystkich aspektów opieki;
 - pozwalać pacjentowi i rodzinie przepracowywać swoje emocje i zadawać pytania, a tak-

że cierpliwie zapewniać mu opiekę oraz wsparcie;

- rozmawiać z chorymi dziećmi, a nie tylko z ich rodzicami. Dzieci potrafią często zrozumieć sporo na temat swojej choroby, a jeśli są odpowiednio poinformowane i wyedukowane – mogą bardzo dobrze współpracować z lekarzem;
- przypominać rodzicom, aby nie zaniedbywać rodzeństwa, które jest zdrowe;
- potrafić rozpoznawać sygnały ostrzegawcze wypalenia i depresji, które często mogą towarzyszyć chorobie przewlekłej i wskazywać sposoby radzenia sobie z nimi;
- rozumieć, że na postrzeganie choroby przez pacjenta mogą wpływać względy kulturowe;

- zachęcać pacjentów do aktywności zawodowej oraz do aktywnego wypoczynku;
- współpracować z organizacjami pacjentów, wspomagać je w staraniach o wysoką jakość opieki nad chorymi na hemofilię, poprawę le-

czenia oraz w zakresie edukacji chorych i ich rodzin;

- pozyskać wsparcie lokalnych grup i organizacji, jeśli brak odpowiednich pracowników socjalnych.

2.6 Seksualność

1. Pacjenci z hemofilią mogą normalnie odbywać stosunki płciowe [24].
 2. Krwawienia do mięśni (np. do mięśnia biodrowo-lędźwiowego) mogą niekiedy być wynikiem aktywności seksualnej.
 3. Powikłaniom hemofilii mogą towarzyszyć zaburzenia czynności seksualnych, takie jak brak libido lub impotencja.
 4. Ból lub strach przed bólem mogą wpływać na popęd seksualny, w niektórych przypadkach artropatia hemofilowa może utrudniać współ-
- życie płciowe (warto omówić to z lekarzem).
5. Na seksualność mogą też wpływać zakażenia HCV i HIV, choroby związane z wiekiem (nadciśnienie tętnicze i cukrzyca) oraz stosowanie niektórych leków.
 6. W niektórych przypadkach mogą być pomocne doustne inhibitory fosfodiesterazy-5 (sildenafil, tadalafil). Należy pamiętać, że leki te łagodnie hamują agregację płytek krwi *in vitro* i mogą powodować krwawienia z błony śluzowej nosa.

2.7 Starzenie się pacjentów z hemofilią

1. Starzejący się pacjenci z hemofilią nieuchronnie zapadają na choroby związane z wiekiem [24, 25].
2. Choroby współistniejące u starzejących się pacjentów z hemofilią powinny być odpowiednio leczone, ponieważ mogą zaostrzać problemy związane z hemofilią i wpływać na jakość życia.

Osteoporoza

1. Mineralna gęstość kości (BMD) u chorych na hemofilię jest zmniejszona [26, 27].
2. Zwiększona liczba zmienionych chorobowo stawów, zmniejszenie zakresu ruchu w stawach i zaniki mięśni prowadzące do zmniejszonej aktywności ruchowej są związane z niższą BMD.
3. Jeśli pozwala na to stan stawów, należy zachęcać pacjentów do ćwiczeń z obciążeniem (odpowiednia aktywność fizyczna), które poprawiają gęstość kości.
4. Może być wymagana suplementacja w wapń i witaminę D, a także leczenie bisfosfonianami.

Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia bisfosfonianami wskazana jest konsultacja stomatologiczna [28, 29].

Otyłość

1. Wzrasta liczba osób z nadwagą (BMI 25–30 kg/m²) i otyłością (BMI > 30 kg/m²).
2. Brak aktywności może przyczyniać się do wzrostu BMI i zwiększenia masy ciała.
3. Wysokie BMI jest związane ze:
 - znacznym ograniczeniem zakresu ruchu (ROM; ang. *range of motion*) [31],
 - zwiększeniem bólu zwyrodnieniowo zmienionych stawów,
 - zwiększonym ryzykiem wielokrotnych krwawień do tych samych stawów [32],
 - zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy, miażdżycy i chorób układu krążenia, co może prowadzić do dalszego uszkodzenia stawów objętych artropatią.
4. Należy zalecać regularną aktywność fizyczną.

5. Jeśli ograniczenia funkcjonalne uniemożliwiają część aktywności życia codziennego, fizjoterapeuta zaznajomiony z hemofilią może proponować odpowiednie rozwiązania alternatywne.
6. W niektórych przypadkach może być wskazane skierowanie do dietetyka.

Nadciśnienie

1. Pacjenci z hemofilią mają wyższe średnie ciśnienie tętnicze, dwa razy częściej występuje u nich nadciśnienie tętnicze, częściej także stosują leki przeciw nadciśnieniu w porównaniu do populacji ogólnej [33, 34].
2. Z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia należy pacjentom z hemofilią mającym nadciśnienie zapewnić odpowiednie leczenie, a także regularnie kontrolować ich ciśnienie krwi.
3. W przypadku braku innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ciśnienie skurczowe krwi należy utrzymać w zakresie wartości ≤ 140 mmHg, a rozkurczowe ≤ 90 mmHg.

Cukrzyca (DM; łac. *diabetes mellitus*)

1. Częstość występowania cukrzycy przy hemofilii nie jest dobrze udokumentowana, ale częstsze występowanie tej choroby zaobserwowano w grupie osób chorujących na łagodną postać hemofilii [35].
2. **U starzejących się pacjentów chorych na hemofilię, zwłaszcza wśród tych, którzy mają nadwagę, poziom glukozy powinien być kontrolowany co roku.**
3. **Jeśli wskazane jest leczenie insuliną, zastrzyki podskórne mogą być wykonywane bez powikłań krwotocznych. (Poziom 5) [24]**

Hipercholesterolemia

1. Średni poziom cholesterolu u pacjentów z hemofilią jest zwykle niższy niż w populacji ogólnej [36].
2. Poziom cholesterolu (cholesterolu całkowitego i frakcji HDL oraz LDL) powinien być mierzony u starszych pacjentów z hemofilią ze względu

na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

3. Jeśli poziom cholesterolu jest wysoki, zaleca się leczenie. Zasadniczo wartość stosunku cholesterolu całkowitego do HDL nie powinna przekraczać 8.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

1. Pacjenci z hemofilią wydają się mieć zmniejszone ryzyko zgonu wskutek choroby niedokrwiennej układu krążenia, ale liczba zgonów z tego powodu wzrasta [34, 37, 38].
2. Opisano możliwy związek pomiędzy wystąpieniem zawału mięśnia sercowego a wcześniejszym podaniem koncentratu czynnika krzepnięcia [39, 40].
3. Pacjenci chorzy na hemofilię z chorobą układu krążenia powinni być leczeni w sposób dostosowany do ich indywidualnej sytuacji, w konsultacji z kardiologiem [41, 42].
4. W leczeniu ostrych zespołów wieńcowych wymagających przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI):

- Wymagana jest odpowiednia korekta krzepliwości za pomocą koncentratów czynnika krzepnięcia przed PCI oraz do 48 godzin po PCI. (Poziom 4) [40, 41, 43]
- Należy unikać zbyt wysokich poziomów czynnika krzepnięcia po to, aby uniknąć powstawania zakrzepów.
- Przy prawidłowym poziomie brakującego czynnika krzepnięcia:
 - heparyna może być podawana zgodnie ze standardowymi protokołami kardiologicznymi,
 - mogą być podawane inhibitory glikoproteiny IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) stosowane w PCI z implantacją stentu.

- **Preferowany jest dostęp z tętnicy promieniowej, jeśli jest technicznie możliwy, zamiast dostępu z tętnicy udowej, aby zminimalizować ryzyko krwawienia zaotrzewnowego lub w pachwinie. (Poziom 4) [40, 41, 43]**

- Koncentraty czynnika należy podawać na czas podwójnej terapii przeciw płytkowej, zazwyczaj około dwóch tygodni, starając się uzyskać minimalne stężenie 30 j.m./dl [41].
- **Długotrwałe stosowanie aspiryny nie jest zalecane w ciężkiej hemofilii. Stosowanie aspiryny u pacjentów otrzymujących intensywnie i regularnie leczenie profilaktyczne jest możliwe, choć dane na temat bezpieczeństwa takiego leczenia u chorych na hemofilię są niewystarczające [41].**

Aspekt psychospołeczny

1. U starszych pacjentów obecność bolesnej artropatii upośledzającej sprawność może wpływać na jakość życia i może prowadzić do utraty niezależności [44].
2. Pacjenci mogą mieć do czynienia z nieoczekiwanymi problemami emocjonalnymi ze względu na wspomnienia negatywnych doświadczeń związanych z hemofilią (takich jak pobyty w szpitalu) w okresie młodości.
3. Wskazane jest wprowadzenie stosownych adaptacji w domu lub w pracy i odpowiedni program leczenia bólu w celu poprawy jakości życia oraz zachowania niezależności.
4. Chorzy powinni uzyskać aktywne wsparcie psychologiczno-socjalne ze strony pracownika socjalnego, pielęgniarki zajmującej się hemofilią, lekarza i/ lub psychologa.

2.8 Choroba von Willebranda i rzadkie zaburzenia krzepnięcia

1. WFH pragnie zapewnić wsparcie i informacje dla pacjentów, rodzin i lekarzy zajmujących się chorymi na inne dziedziczne zaburzenia krzepnięcia; wielu takich pacjentów znajduje się pod opieką ośrodków leczenia hemofilii.
2. Niniejsze wytyczne obowiązują w leczeniu hemofilii. Ostatnie publikacje na temat zasad diagnostyki i leczenia choroby von Willebranda (vWD) i rzadkich skaz krwotocznych to między innymi:
 - Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. „Haemophilia” 2004;10(3):218-231,
 - The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no. 08-5832, December 2007. www.nhlbi.nih.gov,
 - Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph No 47, January 2009. www.wfh.org,
 - Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Seligson U et al. „Haemophilia” 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42,
 - The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia No 39, April 2006. www.wfh.org.

Literatura

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, Brouwer-Vriends 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, Tedgard 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. Noninvasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Lijst 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, Alfrevic 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.
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, Franssen 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, Filipponi 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.

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.
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.

3 DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

1. Prawidłowa diagnoza jest niezbędna dla zapewnienia odpowiedniego leczenia. Różne skazy krwotoczne mogą mieć bardzo podobne objawy.
2. Prawidłową diagnozę można uzyskać jedynie przy wsparciu laboratorium zapewniającego kompleksowe usługi wysokiej jakości. Konieczne jest skrupulatne przestrzeganie przez laboratorium protokołów i procedur, do czego niezbędne jest:
 - wiedza i doświadczenie w wykonywaniu badań układu krzepnięcia,
 - stosowanie odpowiedniego sprzętu oraz odczynników,
 - kontrola jakości.
3. Szczegółowe informacje na temat aspektów technicznych oraz dokładne instrukcje dotyczące badań przesiewowych i oznaczeń czynników krzepnięcia można znaleźć w wytycznych WFH na temat diagnozowania hemofilii i innych skaz krwotocznych: *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, Second edition [1].

3.1 Wiedza i doświadczenie w wykonywaniu badań układu krzepnięcia

Zasady diagnostyki

1. Zrozumienie objawów klinicznych hemofilii oraz istotności prawidłowego rozpoznania klinicznego.
2. **Stosowanie badań przesiewowych do identyfikacji potencjalnych przyczyn krwawienia, na przykład określenie liczby płytek krwi, czasu krwawienia (BT; ang. *bleeding time*, w wybranych przypadkach) lub innych badań przesiewowych funkcji płytek, czasu protrombinowego (PT) i czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT).**
3. Potwierdzenie diagnozy poprzez oznaczenie czynników krzepnięcia i inne odpowiednie szczegółowe badania.

Aspekty techniczne

Przygotowanie pacjenta przed pobraniem próbki krwi:

1. Bycie na czczo zwykle nie jest konieczne przed pobraniem krwi w celu zbadania ewentualnej skazy krwotocznej, chociaż znaczny nadmiar lipidów może wpływać na wyniki badań wykonywanych przy użyciu niektórych zautomatyzowanych analizatorów.

2. Pacjenci powinni unikać leków, które mogą mieć wpływ na wyniki badań, takich jak aspiryna, która może poważnie wpłynąć na czynność płytek krwi i przedłużyć czas krwawienia/ okluzji.
3. Pacjenci powinni unikać ciężkiego wysiłku fizycznego tuż przed pobieraniem krwi do badań.
4. Jeśli pacjent jest szczególnie zdenerwowany procedurą pobierania krwi, stężenie czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda może być przejściowo podwyższone.
7. Należy unikać spieniania próbki krwi. Często warto odrzucić pierwsze 2 ml zebranej krwi.
8. Próbkę powinny być pobierane do probówek zawierających 0,105M–0,109M (ok. 3,2%) wodny roztwór dwuwodnianu cytrynianu trójsodowego, proporcja krwi do cytrynianu powinna wynosić 9:1. Jeżeli próbówka zawiera mniej niż 80% objętości docelowej, wyniki mogą być zafałszowane. Wyższe niż 3,8% stężenie cytrynianu trójsodowego nie jest już dziś zalecane.
9. Szybkie i właściwe mieszanie z roztworem cytrynianu powinno odbywać się przez delikatne odwracanie probówki.

Pobieranie próbek:

1. Próbkę powinny być pobierane według standardowych wytycznych [2].
2. Próbkę powinny być pobierane w pobliżu laboratorium, aby zapewnić szybki transport. Próbkę powinny być badane w ciągu czterech godzin od pobrania.
3. Wyniki badań mogą zmieniać się w zależności od warunków przechowywania próbek. Wyższe temperatury ($> 25^{\circ}\text{C}$) z czasem prowadzą do spadku aktywności czynnika VIII, podczas gdy w próbkach przechowywanych w niskiej temperaturze ($2\text{--}8^{\circ}\text{C}$) układ krzepnięcia ulega aktywacji pod wpływem zimna. Dlatego próbka powinna być utrzymywana w temperaturze między 20°C a 25°C , o ile to możliwe, ale nie dłużej niż cztery godziny.
4. Miejsce wkłucia musi być czyste, a próbka pobrana w ciągu jednej minuty od założenia opaski uciskowej (tzw. stazy), bez długotrwałego utrudnienia odpływu żylnego.
5. Krew powinna być pobierana do plastikowej strzykawki lub systemu próżniowego. Igła powinna mieć rozmiar 19–21G dla dorosłych i 22–23G dla małych dzieci. Do wielu badań hemostazy możliwe jest również pobieranie materiału przez obwodowe cewniki żyłne lub nieheparynizowane centralne cewniki żyłne.
6. Do badań układu krzepnięcia należy unikać pobierania krwi z wszczepionych na stałe cewników/ kateterów.
10. Jeżeli próbka nie może być zbadana w ciągu czterech godzin od pobrania, osocze ubogopłytkowe może zostać zamrożone w temperaturze -30°C i przechowywane przez kilka tygodni, lub do sześciu miesięcy, jeżeli jest przechowywane w temperaturze -70°C [3]. Przechowywanie w temperaturze -20°C jest zwykle niewystarczające.
11. Zamrożone próbki muszą być szybko rozmrażane – przez cztery do pięciu minut, w temperaturze 37°C , w celu uniknięcia powstawania krioprecipitatu.

Przygotowanie osocza ubogopłytkowego (PPP; ang. platelet-poor plasma):

1. PPP powinno być przygotowane według standardowych wytycznych [2].
2. PPP powinno być przygotowane przez wirowanie próbki z prędkością minimum 1700g przez co najmniej 10 minut w temperaturze pokojowej (tj. bez chłodzenia).
3. PPP może być przechowywane w temperaturze pokojowej (20°C – 25°C) przed przeprowadzeniem badania.
4. Jeśli po odwirowaniu widać, że erytrocyty uległy hemolizie podczas obróbki, osocze nie powinno być poddawane analizie.

Detekcja punktu końcowego:

1. Wiele laboratoriów dysponuje obecnie częściowo lub w pełni zautomatyzowanymi anali-

TABELA 3-1: INTERPRETACJA BADAŃ PRZESIEWOWYCH

Możliwe rozpoznanie	PT	APTT*	BT	Liczba płytek
Norma	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowa
Hemofilia A lub B**	Prawidłowy	Przedłużony*	Prawidłowy	Prawidłowa
VWD	Prawidłowy	Prawidłowy lub przedłużony*	Prawidłowy lub przedłużony	Prawidłowa lub obniżona
Zaburzenie funkcji płytek	Prawidłowy	Prawidłowy	Prawidłowy lub przedłużony	Prawidłowa lub obniżona

* Wynik pomiaru APTT w wysokim stopniu zależy od metody laboratoryjnej wykorzystywanej do oznaczenia.

** Takí sam obraz wyników może wystąpić w niedoborze FXI, FXII, prekalkireiny lub kininogenu wielkocząsteczkowego

zatorami układu krzepnięcia. Dokładne wykrycie punktu końcowego krzepnięcia przy użyciu techniki manualnej wymaga znacznej wiedzy, szczególnie jeśli czas krzepnięcia jest wydłużony lub stężenie fibrynogenu jest niskie, a skrzep cienki i delikatny.

2. W czasie obserwacji przy ocenie manualnej probówkę powinno się przechylać trzykrotnie co pięć sekund o kąt około 90°. Pomiedzy przechylaniem probówki powinny być zanurzone w łaźni wodnej o temperaturze 37°C.

Badania przesiewowe (skrining):

1. U pacjenta z podejrzeniem skazy krwotocznej można wykorzystać jako badania przesiewowe następujące testy: liczba płytek, BT, PT i APTT.
2. **Badanie czasu krwawienia (BT) ma stosunkowo małą czułość i swoistość. Ponadto łatwo ulega ono zafałszowaniu pod wpływem błędów laboratoryjnych, dlatego zaleca się inne testy funkcji płytek, takie jak agregometria płytek, o ile takie badanie jest dostępne [5, 6].**
3. Na podstawie wyników badań przesiewowych można wstępnie scharakteryzować zaburzenie krzepnięcia, co pozwala na podjęcie decyzji o szczegółowej diagnostyce (patrz: Tabela 3-1, str. 35).
4. Wymienione tu badania przesiewowe mogą nie wykryć nieprawidłowości u pacjentów z łagodnymi skazami krwotocznymi, w tym z niektórymi zaburzeniami funkcji płytek krwi, niedoborami czynnika XIII i niektórymi rzadkimi

zaburzeniami fibrynolizy, które mogą być związane ze skłonnością do krwawień.

Test korekcji:

1. Test korekcji wykorzystuje spulowane prawidłowe osocze (PNP; ang. *pooled normal plasma*) w celu określenia, czy przedłużenie czasu krzepnięcia jest spowodowane niedoborem czynnika krzepnięcia, czy krążącym antykoagulantem (inhibitorem). Test korekcji z osoczem niezawierającym czynnika VIII/IX może być wykorzystany do wykazania niedoborów tych czynników, jeśli nie są dostępne zestawy do oznaczenia ich aktywności.

Badanie aktywności czynników krzepnięcia:

1. Poziom czynnika krzepnięcia należy oznaczyć w następujących sytuacjach:
 - w celu postawienia rozpoznania,
 - w celu monitorowania leczenia:
 - Laboratoryjne monitorowanie poziomu czynnika krzepnięcia jest możliwe poprzez pomiar aktywności czynnika krzepnięcia przed i po podaniu koncentratu;
 - Niższy od przewidywanego poziom czynnika krzepnięcia po podaniu czynnika i/ lub skrócony okres półtrwania podanego czynnika może wskazywać, że obecny jest inhibitor.
 - po to, by sprawdzić jakość krioprecypitatu:
 - Kontrola stężenia czynnika VIII w krioprecypitacie jest przydatna jako część kontroli jakości tego produktu.

2. Testom fenotypowym brak czułości i swoistości w wykrywaniu nosicielstwa. Niektóre obligatoryjne nosicielki mogą mieć prawidłowe wartości współczynnika VIII:C/VWF:Ag. Badania genotypowe są dokładniejszą metodą wykrywania nosicielstwa i w związku z tym są zalecane.
3. Oznaczenie aktywności czynnika krzepnięcia najczęściej wykonuje się metodą jednostopniową koagulacyjną w oparciu o APTT. Ważne są następujące cechy testów:

- Osocze bez czynnika VIII i IX musi być całkowicie pozbawione tych czynników, tj. zawierać odpowiednio <1 j.m./dl czynnika VIII lub IX, a jednocześnie wykazywać prawidłowe poziomy innych czynników krzepnięcia.
- Osocze referencyjne/ do kalibracji, przygotowane komercyjnie lub lokalnie, musi być wykalkulowane w jednostkach międzynarodowych (tj. w odniesieniu do odpowiedniego międzynarodowego standardu WHO).
- Do przeprowadzenia pełnego badania potrzebne są co najmniej trzy różne rozcieńczenia osocza referencyjnego i analizowanej próbki.
- Korzystanie z pojedynczego rozcieńczenia badanej próbki znacznie zmniejsza dokładność badania i może prowadzić do całkowicie błędnych wyników przy obecności niektórych inhibitorów.
- Przy badaniu próbek od pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilią może być potrzebna rozszerzona lub oddzielna krzywa kalibracji. Nie należy dokonywać prostego rozszerzenia krzywej kalibracji przez ekstrapolację, z pominięciem analizy dodatkowych rozcieńczeń osocza.
- W niektórych przypadkach genetycznie potwierdzonej łagodnej hemofilii A oznaczenie aktywności czynnika VIII metodą jednostopniową może wykazać prawidłowy poziom tego czynnika. W takich przypadkach obniżoną aktywność czynnika VIII można wykazać metodą chromogenną i dwustopniową. Może również wystąpić sytuacja odwrotna.

Dlatego, aby móc wykryć wszystkie przypadki łagodnej hemofilii, potrzebna jest więcej niż jedna metoda oznaczania aktywności czynnika VIII [7, 8].

Badania w kierunku obecności inhibitora:

1. Należy podejrzewać obecność inhibitora, gdy obserwuje się przedłużony czas APTT, który nie ulega pełnej korekcji przy zmieszaniu osocza pacjenta z PNP.
2. Najczęściej spotykanymi funkcjonalnymi inhibitorami hemostazy są antykoagulanty toczniowe (ang. *lupus anticoagulants*; LA), które nie są skierowane przeciwko określonym czynnikom krzepnięcia; należy je wykluczyć.
3. Wyniki badania APTT mieszaniny osocza prawidłowego i badanego mogą być trudne w interpretacji. Na przykład w przypadku nabytej hemofilii początkowo można obserwować pełną korekcję APTT mimo obecności swoistego przeciwciała o wysokim mianie, rozpoznającego czynnik VIII.
4. W większości przypadków inhibitorów czynnika VIII występujących w rezultacie terapii substytucyjnej u pacjentów z hemofilią A, charakterystycznie otrzymuje się wynik pomiaru APTT mieszaniny osocza pacjenta z PNP pośredni pomiędzy APTT dla tych dwóch próbek oddzielnie i ulegający dalszemu wydłużeniu, kiedy mieszanina jest inkubowana w temperaturze 37°C przez 1–2 godziny.
5. Potwierdzenie swoistości inhibitora wobec określonego czynnika krzepnięcia wymaga szczegółowych badań.
6. **Oznaczenie miana inhibitora czynnika VIII w modyfikacji Nijmegen jest bardziej swoiste i czułe w stosunku do oryginalnej metody Bethesda. (Poziom 1) [9, 10]**
7. Oznaczenie miana inhibitora w modyfikacji Nijmegen przeprowadza się następująco:
 - Zbuforowane PNP (zawierające czynnik VIII) miesza się z badanym osoczem i inkubuje w 37°C.
 - Po dwóch godzinach mierzy się resztkową aktywność czynnika VIII, porównując ją

z aktywnością czynnika VIII w mieszaninie kontrolnej, składającej się ze zbuforowanego PNP i osocza bez czynnika VIII, inkubowanej równolegle z badaną mieszaniną.

- **Resztkowa aktywność czynnika VIII** **przeliczana jest na miano inhibitora za pomocą wykresu półlogarytmicznego resztkowej aktywności czynnika VIII względem przyjętej jednostki miana inhibitora.** Przyjmuje się przy tym, że resztkowa aktywność czynnika VIII o wartości 100% = 0 j.B (jednostek Bethesda)/ml inhibitora, a 50% resztkowej aktywności czynnika VIII = 1,0 j.B./ml. Jednostka Bethesda jest przyjętą międzynarodowo miarą aktywności inhibitora.
- Gdy aktywność resztkowa czynnika VIII wynosi <25%, osocze pacjenta powinno zostać przebadane ponownie po rozcień-

czeniu, aby uniknąć niedoszacowania miana inhibitora.

- Miano inhibitora $\geq 0,6$ j.B./ml powinno być traktowane jako klinicznie istotne [11].

Przeszkolony personel

1. Nawet najprostsze testy przesiewowe układu krzepnięcia są z natury złożone.
2. **Specjalista/ technik medycyny laboratoryjnej zajmujący się badaniem układu krzepnięcia musi mieć dogłębną wiedzę na temat metodyki badań, aby uzyskiwać dokładne wyniki.**
3. **W niektórych przypadkach wskazane jest, aby w skład zespołu wchodził specjalista/ technik medycyny laboratoryjnej, który przeszedł dodatkowe szkolenie w ośrodku specjalistycznym.**

3.2 Zastosowanie odpowiednich urządzeń i odczynników

1. Sprzęt i odczynniki to narzędzia pracy każdego laboratorium. Aby uzyskiwać dokładne wyniki badań laboratoryjnych, niezbędne jest spełnienie następujących wymagań:

Sprzęt

1. łaźnia wodna o temperaturze $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$,
2. dobre źródło światła, umieszczone w pobliżu łaźni wodnej, umożliwiające dokładne obserwowanie powstawania skrzepu,
3. timery/ stopery,
4. pipety automatyczne (o stałej lub zmiennej objętości), którymi można precyzyjnie odmierzyć objętości 0,1 ml i 0,2 ml,
5. czyste probówki laboratoryjne ze szkła sodowego (7,5 cm $\times$ 1,2 cm) do wykonywania badań układu krzepnięcia. Kiedy tylko jest to możliwe, należy unikać ponownego wykorzystywania szklanych materiałów eksploatacyjnych (probówek itp.), chyba że wykazano, iż ponowne ich wykorzystanie nie ma wpływu na wyniki. Plastikowe materiały eksploatacyjne

(probówki itp.) wykorzystywane w analizatorach układu krzepnięcia nie powinny być używane ponownie.

6. Aktualnie dostępna jest coraz większa liczba półautomatycznych i w pełni automatycznych koagulometrów. W wielu przypadkach tego typu urządzenia mają następujące zalety:
 - dokładność odczytu punktu końcowego,
 - większa dokładność wyników badań,
 - możliwość wykonywania wielu testów opartych na tworzeniu się skrzepu,
 - zmniejszenie błędów obserwacji (punkt końcowy reakcji jest mierzony zazwyczaj elektromechanicznie lub fotoelektrycznie),
 - korzystanie z polistyrenowych (przeźroczystych) kuwet zamiast szklanych probówek.
7. Wszystkie urządzenia wymagają konserwacji, aby utrzymywać je w dobrym stanie.
 - Przy zakupie sprzętu należy zarezerwować środki na regularną konserwację przez serwisantów.

- Należy sprawdzać dokładność pipet, aby zapewnić precyzyjne odmierzanie próbek/odczynników.
 - Łaźnie wodne, chłodziarki i zamrażarki powinny być poddawane regularnej kontroli temperatury.
8. Za pomocą podstawowego sprzętu i podstawowych metod można uzyskiwać dobre wyniki, pod warunkiem przestrzegania zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Nabyte w ten sposób umiejętności można potem wykorzystać w metodach bardziej zautomatyzowanych.

Wybór koagulometrów:

1. Wiele analizatorów układu krzepnięcia sprzedawanych jest w zestawie z odczynnikami, przy czym zarówno sprzęt, jak i odczynniki mogą decydować o jakości uzyskiwanych wyników. Należy to wziąć pod uwagę przy ocenie i wyborze systemu. Inne ważne zagadnienia do rozważenia to:
 - rodzaj badań, które mają być przeprowadzane, przewidywane obciążenie sprzętu oraz schemat pracy w laboratorium,
 - wymagania eksploatacyjne (moc, przestrzeń, wilgotność, temperatura itp.),
 - wymagania serwisowe i pomoc w razie awarii,
 - przepustowość i repertuar badań,
 - koszty,
 - możliwość wykorzystania odczynników innych producentów,
 - możliwość programowania badania przez użytkownika,
 - możliwość porównywania wyników uzyskanych za pomocą analizatora i za pomocą innych metod,
 - kompatybilność z probówkami na próbki krwi i miejscowymi pojemnikami do przechowywania osocza,
 - ocena bezpieczeństwa (mechanicznego, elektrycznego, mikrobiologicznego),
 - dostępność odpowiedniego szkolenia.

2. Konieczne są informacje o charakterystyce wydajności systemu. Można je uzyskać z różnych źródeł, w tym z literatury oraz z instrukcji producenta. Bywa konieczne przeprowadzenie jakiejś formy oceny lokalnej. Aspekty, które należy uwzględnić:

- dokładność badania na poziomie <3% CV (współczynnika zmienności) dla badań przesiewowych i <5% dla oznaczeń aktywności czynników krzepnięcia,
- pozostałości po poprzedniej próbce (ang. *carry-over*),
- substancje zakłócające,
- stabilność odczynnika w analizatorze,
- możliwość porównywania z innymi metodami,
- identyfikacja próbek,
- zarządzanie danymi, oprogramowanie i kontrola jakości,
- wymagane szkolenia,
- niezawodność.

3. Wiele opublikowanych wytycznych i zaleceń opisuje proces oceny analizatorów układu krzepnięcia [12, 13].

Odczynniki

1. Zapewnienie ciągłości dostaw wybranego odczynnika jest dobrą praktyką; trzeba zwrócić uwagę na zapewnienie ciągłości zaopatrzenia i długiego okresu przechowywania. W tym celu można poprosić dostawcę o zarezerwowanie danej partii odczynnika dla danego laboratorium, o ile jest to możliwe.
2. Nie zaleca się zmiany dostawcy materiałów, chyba że istnieją problemy z ciągłością dostaw lub uzyskiwane wyniki są wątpliwe. Produkty różnych marek mogą mieć zupełnie różną czułość i nie powinny być stosowane jednocześnie.
3. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w instrukcji dołączonej do odczynnika.
4. Szczególną uwagę należy zwrócić na trwałość odczynnika. Po rozpuszczeniu lub rozmrożeniu odczynnika do codziennego użytku jego

działanie może z czasem słabnąć, w zależności od warunków przechowywania oraz od sposobu użytkowania.

5. Po podjęciu decyzji co do badań i odczynników należy zdefiniować zakresy wartości prawidłowych/ referencyjnych, z uwzględnieniem stosowanych miejscowo warunków.

3.3 Zapewnienie jakości

1. Zapewnienie jakości (QA) jest pojęciem stosowanym do opisu środków podejmowanych w celu zapewnienia wiarygodności badań oraz sprawozdawczości.
2. QA obejmuje wszystkie aspekty procesu diagnostycznego od pobierania próbek, rozdzielenia i analizy oraz wewnętrznej kontroli jakości, do raportowania wyników i przekazywania wyników lekarzowi klinicyście.
3. Odpowiedzialnością wszystkich zaangażowanych w badanie krzepnięcia jest prawidłowe przestrzeganie procedur.

Wewnętrzna kontrola jakości (IQC)

1. Celem IQC jest sprawdzenie, czy metody i procedury są stosowane konsekwentnie w dłuższym czasie.
2. Środki IQC podejmowane są w celu zapewnienia, że wyniki badań laboratoryjnych są na tyle wiarygodne, aby pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych, monitorowaniu terapii i diagnozowaniu zaburzeń hemostazy.
3. IQC jest szczególnie przydatne do określenia dokładności danej metody.
4. W przypadku przesiewowych badań hemostazy do IQC należy regularnie włączać próbki prawidłowego i nieprawidłowego osocza. Co najmniej jedna próbka IQC powinna być dołączona do każdej serii badań.

Zewnętrzna kontrola jakości (EQA)

1. **Laboratorium zdecydowanie zaleca się uczestnictwo w zewnętrznym systemie kontroli jakości (EQAS), aby kontrolować skuteczność wdrożonych systemów kontroli jakości IQC.**
2. **EQAS pomaga określić stopień zgodności pomiędzy wynikami danego laboratorium a wynikami uzyskanymi przez inne laboratoria.**
3. Udział w takim programie pomaga budować zaufanie pomiędzy laboratorium i jego użytkownikami.
4. **Program WFH IEQAS został opracowany specjalnie po to, aby zaspokoić potrzeby ośrodków leczenia hemofilii na świecie. Obejmuje on analizy istotne dla diagnostyki i leczenia krwawień. Szczegóły tego programu, który działa w konsultacji z U.K. National External Quality Assessment Service for Blood Coagulation w Sheffield w Wielkiej Brytanii, można uzyskać z WFH [14].**
5. Dostępne są również inne krajowe i międzynarodowe systemy oceny jakości.
6. **Aby laboratorium mogło osiągnąć wysoki poziom niezawodności badań i z powodzeniem uczestniczyć w EQAS, musi mieć dostęp do odpowiednich odczynników i metod, a także posiadać odpowiednią liczbę dobrze wyszkolonych pracowników.**

Literatura

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.
 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.

4 LEKI HEMOSTATYCZNE

4.1 Koncentraty czynników krzepnięcia

1. Do leczenia hemofilii i innych dziedzicznych skaz krwotocznych WFH zdecydowanie zaleca stosowanie: koncentratów uzyskanych z osocza po inaktywacji wirusów lub koncentratów rekombinowanych czynników krzepnięcia, a nie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. (Poziom 5) [1, 2]
2. Kompleksowe wytyczne WFH dotyczące oceny koncentratów czynników krzepnięcia (*Guide to Assessment of Clotting Factor Concentrates*) omawiają zagadnienia jakości, bezpieczeństwa, rejestracji i ich wpływu na ocenę produktów uzyskiwanych z osocza i ważne kryteria wyboru odpowiednich produktów do leczenia hemofilii [2].
3. WFH publikuje także i regularnie aktualizuje „Rejestr koncentratów czynników krzepnięcia” (*Registry of Clotting Factor Concentrates*), który wymienia wszystkie aktualnie dostępne produkty i zawiera szczegółowe dane dotyczące ich wytwarzania [3].
4. WFH nie sugeruje preferowania koncentratów rekombinowanych wobec koncentratów uzyskiwanych z osocza. Wybór między tymi klasami produktu musi być dokonany zgodnie z lokalnymi kryteriami.
5. Obecnie wytwarzane koncentraty uzyskiwane z osocza, produkowane zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania (*Good Manufacturing Practice, GMP*), wykazują wysoki poziom bezpieczeństwa w odniesieniu do wirusów o otoczkach lipidowych, takich jak HIV i HCV.
6. Na bezpieczeństwo produktu składają się wyiski w wielu dziedzinach:
 - poprawa doboru dawców (wyłączenie dawców z grup ryzyka),
 - lepsze badania przesiewowe pobranego osocza, w tym testy kwasów nukleinowych (NAT),
 - rodzaj i liczba kroków inaktywacji wirusów i/ lub ich usuwania w procesie produkcyjnym.
7. Istnieje ryzyko przeniesienia choroby prionowej za pośrednictwem produktów pochodzących z osocza. W obliczu braku wiarygodnego testu przesiewowego wykrywającego chorobę Creutzfeldta-Jakoba (vCJD) i przy braku skutecznych etapów produkcji inaktywujących priony vCJD, problem ten rozwiązuje się obecnie przez wyłączenie osocza od wszystkich dawców z potencjalnej grupy ryzyka zachorowania na vCJD. Z uwagi na ciągle postępującą wiedzę w tym zakresie konieczne jest, aby osoby zaangażowane w podejmowanie decyzji o wyborze koncentratów czynników krzepnięcia dla

chorych na hemofilię na bieżąco śledziły aktualne rekomendacje naukowe.

Wybór produktu

Przy wyborze koncentratów osoczipochodnych należy wziąć pod uwagę zarówno jakość osocza, jak i proces produkcyjny. Dwa zagadnienia wymagają szczególnej uwagi:

- stopień oczyszczenia produktu,
- inaktywacja/ usuwanie wirusów.

Czystość

1. Czystość koncentratów oznacza zawartość pożądanego składnika (np. czynnika VIII) w stosunku do innych obecnych składników.
2. Nie ma ogólnie przyjętej klasyfikacji produktów w oparciu o czystość.
3. Koncentraty dopuszczone do obrotu znacznie różnią się stopniem oczyszczenia.
4. Niektóre produkty mają wysoki lub bardzo wysoki stopień oczyszczenia na pewnym etapie procesu produkcyjnego, lecz następnie stabilizowane są albuminami, które obniżają ich czystość końcową. Ogólnie rzecz biorąc, produkty wysoko oczyszczone zazwyczaj charakteryzuje niska wydajność produkcji. Koncentraty takie są zatem droższe.
5. Koncentraty o niższej czystości mogą powodować reakcje alergiczne [4, 5]. U pacjentów, u których powtarza się taka reakcja po podaniu konkretnego produktu, pomocne może być zastosowanie leku antyhistaminowego bezpośrednio przed wstrzyknięciem lub koncentratu o wyższej czystości.
6. Osoczipochodne koncentraty czynnika VIII mogą zawierać różne ilości czynnika von Willebranda. Dlatego ważne jest, aby ustalić zawartość czynnika von Willebranda (mierzoną jako aktywność kofaktora rystocetyny), jeśli koncentrat jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda [6].
7. **W leczeniu niedoboru czynnika IX lepiej stosować produkt zawierający tylko czynnik IX niż koncentrat czynników zespołu protrombiny, ponieważ zawiera on również**

inne czynniki krzepnięcia (np. czynnik II, VII i X), które mogą ulec aktywacji w procesie produkcji. Produkty zawierające aktywowane czynniki krzepnięcia mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy i zatorowości. (Poziom 2) [7, 8]

8. Bezpieczeństwo wirusowe produktów nie jest związane z czystością, o ile stosowane są skuteczne metody eliminacji wirusów.

Inaktywacja/ eliminacja wirusów

1. Proces inaktywacji wirusów włączony do procesu produkcyjnego jest najistotniejszym elementem decydującym o bezpieczeństwie koncentratów osoczipochodnych [9].
2. Dziś coraz częściej włącza się do produkcji koncentratów dwa swoiste etapy inaktywacji wirusów.
 - Obróbka cieplna jest na ogół skuteczna w stosunku do wielu rodzajów wirusów, zarówno otoczkowych, jak i bezotoczkowych, w tym HIV, HAV, HBV i HCV.
 - Stosowanie detergentów jest skuteczne przeciw HBV, HCV, HIV, ale nie w stosunku do wirusów bezotoczkowych, takich jak HAV.
3. Niektóre wirusy (np. ludzki parwowirus B19) są stosunkowo odporne na oba sposoby inaktywacji. Żadna z obecnie znanych metod nie powoduje inaktywacji prionów.
4. Metoda nano- (ultra)filtracji może być stosowana do usuwania małych wirusów, takich jak parwowirusy, ale stosowane aktualnie techniki filtracji nie eliminują ryzyka zakażenia [10].
5. Produkt uzyskany w procesie obejmującym dwa etapy usuwania wirusów nie powinien być bezwzględnie traktowany jako lepszy niż ten, który ma tylko jeden etap inaktywacji wirusów.
6. Jeśli stosowany jest tylko jeden etap inaktywacji, powinien on inaktywować wirusy zarówno otoczkowe, jak i bezotoczkowe.

Koncentraty czynnika VIII

1. Koncentraty czynnika VIII są w hemofilii A lekami z wyboru.

2. Wszystkie produkty osoczopochodne będące obecnie na rynku znajdują się w „Rejestrze koncentratów czynników krzepnięcia” WFH (*Registry of Clotting Factor Concentrates*) [3]. Szczegółowe informacje na temat każdego produktu można znaleźć w jego ulotce.

Dawkowanie/ podawanie

1. Fiolki zawierające koncentrat czynnika krzepnięcia są dostępne w dawkach, w zakresie od około 250 do 3000 jednostek.
2. **W przypadku braku inhibitora, każda jednostka czynnika VIII na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika VIII w osoczu o około 2 j.m./dl. (Poziom 4) [11]**
3. Okres półtrwania czynnika VIII wynosi około 8–12 godzin.
4. **Poziom czynnika u pacjenta należy zmierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę. (Poziom 4) [11]**
5. Aby obliczyć dawkę, należy pomnożyć wagę pacjenta w kg przez pożądaną wzrost poziomu czynnika w j.m./dl, pomnożony przez 0,5.
Przykład: $50 \text{ kg} \times 40$ (pożyczany wzrost poziomu w j.m./dl) $\times 0,5 = 1000$ jednostek czynnika VIII. W Tabelach 7–1 i 7–2 znajdują się informacje na temat sugerowanych poziomów czynnika oraz czas trwania leczenia dla różnych krwawień.
6. Czynnik VIII powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z szybkością nieprzekraczającą 3 ml na minutę u dorosłych i 100 jednostek na minutę u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu. (Poziom 5) [12]
7. Jeśli to możliwe, kolejne dawki powinny opierać się na indywidualnym okresie półtrwania i odzysku czynnika VIII po podaniu określonego produktu.
8. Najlepiej jest po rozpuszczeniu użyć całą fiolkę czynnika VIII, chociaż wykazano, że wiele produktów ma przedłużoną trwałość po rozpuszczeniu.
9. **Wlew ciągły pozwala uniknąć wahań poziomu czynnika i jest uważany przez niektórych za korzystniejszy i wygodniejszy. Jednakże pacjenci muszą być często monitorowani z powodu możliwości awarii pompy. (Poziom 3) [13, 14]**
10. Wlew ciągły może prowadzić do redukcji całkowitej ilości zużywanych koncentratów czynnika krzepnięcia i może być bardziej opłacalny u pacjentów z ciężką hemofilią [15]. To porównanie opłacalności może zależeć od dawek użytych do wlewów ciągłych i do wlewów bolusów koncentratu [16].
11. Dawkę do wlewu ciągłego ustala się w oparciu o częste badania poziomu czynnika oraz wyliczony klirens. Ponieważ wysoko oczyszczone koncentraty czynnika VIII są stabilne w roztworach do wlewów dożylnych przez okres co najmniej 24–48 godzin w temperaturze pokojowej (tracą w tym czasie mniej niż 10% aktywności), możliwe jest zastosowanie podobnego czasu trwania wlewu ciągłego.

Koncentraty czynnika IX

1. Koncentraty czynnika IX są lekami z wyboru w hemofilii B.
2. Wszystkie produkty osoczopochodne będące obecnie na rynku znajdują się w „Rejestrze koncentratów czynników krzepnięcia” WFH (*Registry of Clotting Factor Concentrates*) [3]. Szczegółowe informacje na temat każdego produktu można znaleźć w jego ulotce.
3. Istnieją dwa rodzaje koncentratów czynnika IX:
 - czyste koncentraty czynnika IX, osoczopochodne lub rekombinowane,
 - koncentraty czynnika IX zawierające również czynniki II, VII, IX i X, znane także jako koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCCs); są one rzadko stosowane.
4. **Gdy to możliwe, w leczeniu hemofilii B preferuje się stosowanie czystych koncentratów czynnika IX, a nie PCC (Poziom 2) [7, 8], szczególnie w następujących przypadkach:**
 - zabieg chirurgiczny,

- choroby wątroby,
 - długotrwałe leczenie dużymi dawkami,
 - zakrzepica w wywiadzie lub tendencja do zakrzepicy,
 - równoległe stosowanie leków o potencjale trombogennym, w tym leków antyfibrinolitycznych.
5. Czyste produkty czynnika IX są wolne od ryzyka wystąpienia zakrzepicy lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), które może pojawić się przy dużych dawkach PCC.

Dawkowanie/ podawanie

1. Fiolki koncentratu czynnika IX są dostępne w dawkach w zakresie od około 250 do 2000 jednostek.
2. **W przypadku braku inhibitora, każda jednostka FIX na kilogram masy ciała podana we wlewie dożylnym podnosi poziom czynnika IX w osoczu o około 1 j.m./dl. (Poziom 4) [11]**
3. Okres półtrwania czynnika wynosi w przybliżeniu 18–24 h.
4. **Poziom czynnika IX u pacjenta należy mierzyć 15 minut po infuzji, aby zweryfikować obliczoną dawkę. (Poziom 4) [11]**
5. Rekombinowany czynnik IX (rFIX) charakteryzuje niższy odzysk w porównaniu do produktów osoczipochodnych; każda jednostka takiego czynnika IX na kg masy ciała we wlewie podwyższa aktywność czynnika IX w przybliżeniu o 0,8 j.m./dl u dorosłych i 0,7 j.m./dl u dzieci poniżej 15. roku życia. Przyczyny gorszego odzysku w przypadku rFIX nie są do końca wyjaśnione [17].
6. Aby obliczyć dawkę, należy pomnożyć wagę pacjenta w kg przez pożądaną wartość poziomu czynnika.
Przykład: $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (pożądany wzrost poziomu w j.m./dl)} = 2000 \text{ j. osoczipochodnego czynnika IX}$. Dla rFIX dawka wyniesie $2000 : 0,8 \text{ (lub } 2000 \times 1,25) = 2500 \text{ j dla dorosłych}$ i $2000 : 0,7 \text{ (lub } 2000 \times 1,43) = 2860 \text{ j. dla dzieci}$. W Tabelach 7–1 i 7–2 są informacje na temat sugerowanych poziomów czynnika i czasu leczenia dla różnych krwawień.
7. **Koncentrat czynnika IX powinien być podawany w powolnym wlewie dożylnym z prędkością nieprzekraczającą 3 ml/min u dorosłych i 100 jednostek/min u małych dzieci, lub według zaleceń podanych w ulotce produktu. (Poziom 5) [12]**
8. **Jeśli stosuje się PCC, lek powinien być podawany dwukrotnie wolniej. Należy przestrzegać zaleceń w ulotce dołączonej do opakowania. (Poziom 2) [18]**
9. Oczyszczone koncentraty czynnika IX mogą również być podawane w ciągłym wlewie dożylnym (tak jak koncentraty czynnika VIII).
10. U pacjentów z inhibitorami czynnika IX przy wlewach koncentratu czynnika IX mogą wystąpić reakcje alergiczne. U tych pacjentów czynnik IX powinien być podawany w osłonie hydrokortyzonu [19]. Zmiana rodzaju koncentratu czynnika krzepnięcia czasami zmniejsza objawy.

4.2 Inne produkty osoczipochodne

1. WFH popiera preferencyjne stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia wobec krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza. Powodem są obawy związane z ich jakością i bezpieczeństwem pacjentów. Jednakże WFH zdaje sobie sprawę, że są one nadal często stosowane w wielu krajach na świecie, gdzie są jedynymi osiągalnymi i dostępnymi finansowo opcjami leczenia. (Poziom 5) [1, 2]
2. Krioprecypitat i świeżo mrożone osocze nie są poddawane procedurom inaktywacji wirusów (takim jak podgrzewanie i traktowanie detergentami), co prowadzi do zwiększonego ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych. Przy wielokrotnych infuzjach ryzyko jest istotne [1].

3. W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia patogenów wirusowych można podjąć pewne kroki, takie jak:

- kwarantanna osocza do czasu przebadania lub nawet powtórnego przebadania dawcy w kierunku przeciwciał anti-HIV, anti-HCV i anti-HBsAg. Praktyka ta jest trudna do wdrożenia w krajach o niskiej liczbie wielokrotnych dawców;
- badanie kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid testing*, NAT) w celu wykrycia wirusów – metoda znacznie istotniejsza przy produkcji krioprecypitatu niż w przypadku koncentratów czynników, gdyż proces produkcyjny tych ostatnich zawiera etapy inaktywacji wirusów [20].

4. Reakcje alergiczne są częstsze po wlewach krioprecypitatu niż koncentratu czynnika krzepnięcia [21].

Świeżo mrożone osocze [ang. *fresh frozen plasma*, FFP]

1. FFP zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia, dlatego jest czasem używane do leczenia ich niedoborów.
2. **W leczenia hemofilii A krioprecypitat jest lekiem preferowanym w stosunku do FFP. (Poziom 4) [22]**
3. **Ze względu na obawy związane z jakością FFP i jego bezpieczeństwem nie zaleca się stosowania osocza, jeśli dostępne są inne możliwości leczenia (Poziom 4) [23].** Ponieważ jednak FFP i osocze bez krioprecypitatu zawierają czynnik IX, preparaty te mogą być stosowane w leczeniu hemofilii B w krajach, w których osoczo pochodne koncentraty czynnika IX są zbyt kosztowne.
4. Możliwe jest zastosowanie niektórych metod inaktywacji wirusów wobec FFP (w tym traktowania detergentem) i zaleca się preferencyjne stosowanie takich preparatów. Jednak należy pamiętać, że metody inaktywacji wirusów mogą mieć wpływ na aktywność czynników krzepnięcia. Wykazano, że duże pule osocza poddawane działaniu detergentu mają zmniej-

szoną zawartość największych multimerów VWF [24, 25]

Dawkowanie/ podawanie

1. 1 ml FFP zawiera jedną jednostkę aktywności czynnika krzepnięcia.
2. **Uzyskanie poziomów czynnika VIII wyższych niż 30 j.m./dl wyłącznie za pomocą leczenia świeżo mrożonym osoczem jest trudne.**
3. Uzyskanie poziomów czynnika IX wyższych niż 25 j.m./dl jest trudne. **Akceptowalna dawka początkowa wynosi 15–20 ml/kg. (Poziom 4) [22]**

Krioprecypitat

1. Krioprecypitat otrzymuje się przez powolne rozmrażanie świeżo mrożonego osocza (FFP) w temperaturze 4°C przez okres 10–24 godzin. Po tym czasie pojawia się nierozpuszczalny osad, który można oddzielić przez odwirowanie.
2. Krioprecypitat zawiera istotne ilości czynnika VIII (około 3–5 j.m./ml), czynnika von Willebranda, fibrynogenu i czynnika XIII, ale nie zawiera czynnika IX ani XI. Supernatant po odwirowaniu nazywany jest osoczem bez krioprecypitatu (ang. *cryo-poor plasma*); zawiera on inne czynniki krzepnięcia, w tym czynnik VII, IX, X i XI.
3. Ze względu na obawy dotyczące jakości krioprecypitatu i bezpieczeństwa pacjentów, jego stosowanie w leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych nie jest zalecane i może być uzasadnione tylko w sytuacjach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia nie są dostępne. (Poziom 4) [1, 22, 26]
4. **Choć opisano uzyskiwanie krioprecypitatu z małych pul osocza poddanego inaktywacji wirusów, nie jest pewne, czy taki krioprecypitat ma jakąś przewagę pod względem ogólnego bezpieczeństwa wirusologicznego lub kosztów nad koncentratami uzyskiwanymi konwencjonalnymi metodami z dużych pul osocza [27].**

Dawkowanie/ podawanie

1. Worek krioprecypitatu uzyskiwany z jednej jednostki świeżo mrożonego osocza (200

–250 ml) może zawierać 70–80 jednostek czynnika VIII w objętości 30–40 ml.

4.3 Inne opcje farmakologiczne

1. Oprócz koncentratów czynników krzepnięcia w wielu przypadkach duże zastosowanie mogą mieć inne leki, takie jak:

- desmopresyna,
- kwas traneksamowy,
- kwas epsilon-aminokapronowy.

Desmopresyna (DDAVP)

1. Desmopresyna (1-deamino-8-D-arginino-wazopresyna; DDAVP) jest syntetycznym analogiem wazopresyny, który podnosi poziom czynnika VIII i czynnika von Willebranda w osoczu [28].
2. **DDAVP może być leczeniem z wyboru u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hemofilią A, kiedy poziom czynnika VIII można podnieść do odpowiedniego poziomu terapeutycznego, ponieważ pozwala to uniknąć kosztów i potencjalnego ryzyka stosowania koncentratów czynników krzepnięcia. (Poziom 3) [28,29]**
3. Desmopresyna nie wpływa na poziom czynnika IX i nie działa w przypadku hemofilii B.
4. **Przed terapeutycznym zastosowaniem DDAVP należy zbadać indywidualną reakcję pacjenta, z uwagi na istotne różnice w odpowiedzi pomiędzy pacjentami. Odpowiedź na desmopresynę w postaci donosowej jest bardziej zróżnicowana i przez to mniej przewidywalna. (Poziom 3) [28, 29]**
5. **DDAVP jest szczególnie przydatna w leczeniu lub zapobieganiu krwawieniom u nosicieli hemofilii.**
6. **Chociaż DDAVP nie jest zarejestrowana do stosowania w ciąży, istnieją dowody, że może być bezpiecznie używana w trakcie porodu i w okresie poporodowym w przypadku prawidłowej ciąży. Powinno się unikać jej stosowania w przypadku stanu**

przedrzucawkowego i rzucawki, z uwagi na występujący wtedy wysoki poziom VWF. (Poziom 3) [31, 32]

7. Oczywiście zalety DDAVP w porównaniu z produktami osoczopochodnymi to znacznie mniejsze koszty i brak jakiegokolwiek ryzyka przeniesienia infekcji wirusowej.
8. DDAVP może być również użyteczna w opisywaniu krwawienia i skracać przedłużony czas krwawienia związany z zaburzeniami hemostazy, w tym z niektórymi wrodzonymi zaburzeniami płytkowymi.
9. Decyzja o użyciu DDAVP powinna być oparta na wyjściowym stężeniu czynnika VIII, osiągniętym przyroście i wymaganym czasie trwania leczenia.

Dawkowanie/ podawanie

1. Choć w większości przypadków desmopresyna podawana jest podskórnie, u niektórych pacjentów może być podawana również we wlewie dożylnym lub w sprayu donosowym. Jest ważne, aby wybrać odpowiednią postać desmopresyny, gdyż do innych celów medycznych stosowane są niższe dawki.
2. Odpowiednie preparaty zawierają:
 - 4 µg/ml do stosowania dożylnego,
 - 15 µg/ml do stosowania dożylnego oraz podskórnego,
 - 150 µg na odmierzoną dawkę jako spray do nosa.
3. **Pojedyncza dawka 0,3 µg/kg masy ciała, podana dożylnie lub podskórną, może wywołać 3-6-krotne podniesienie poziomu czynnika VIII. (Poziom 4) [28, 33]**
4. **Do podawania dożylnego DDAVP zwykle rozcieńcza się w co najmniej 50–100 ml soli fizjologicznej i podaje w powolnym wlewie dożylnym trwającym 20–30 minut.**

5. Najsilniejsza odpowiedź uzyskiwana jest około 60 minut po podaniu dożylnym lub podskórnym.
6. **Powtarzane stosowanie DDAVP w małych odstępach czasu przez kilka dni może doprowadzić do zmniejszenia odpowiedzi (tachyfilaksja). Gdy wymagane jest utrzymanie wyższego poziomu czynnika przez dłuższy czas, mogą być niezbędne koncentraty czynnika. (Poziom 3) [34]**
7. Szybki wlew może powodować częstoskurcz, uderzenia gorąca, drżenie i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej.
8. **Pojedyncza odmierzona donosowo dawka spreju 1,5 mg/ml do każdego otworu nosowego jest odpowiednia dla dorosłych. Dla osób z masą ciała poniżej 40 kg wystarcza pojedyncza dawka do jednego z nozdrzy. (Poziom 4) [35, 36]**
9. Chociaż dostępny jest preparat donosowy, niektórzy pacjenci uznają jego podawanie za trudne i może być on mniej skuteczny niż podanie podskórne.
10. **Z uwagi na aktywność antydiuretyczną DDAVP, może wystąpić problem retencji wody i hiponatremii. Przy wielokrotnym podawaniu dawki powinno się kontrolować osmolalność osocza i stężenie sodu. (Poziom 4) [28, 37]**
11. U większości dorosłych hiponatremia jest rzadkością.
12. Ze względu na zatrzymywanie wody, DDAVP powinna być stosowana ostrożnie u małych dzieci i jest przeciwwskazana u dzieci poniżej drugiego roku życia, które są narażone na szczególne ryzyko napadów wtórnych, włącznie z obrzękiem mózgu wskutek zatrzymania wody. (Poziom 4) [38, 39]
13. **Istnieją doniesienia o przypadkach zakrzepicy (w tym zawału mięśnia sercowego) po wlewie DDAVP. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie, lub u których występują czynniki ryzyka takich schorzeń. (Poziom 4) [33]**

Kwas traneksamowy

1. Kwas traneksamowy jest lekiem antyfibrynolitycznym, który konkurencyjnie hamuje przemianę plazminogenu do plazminy.
2. Sprzyja to stabilności skrzepu i jest użyteczne jako leczenie wspomagające terapię hemofilii i niektórych innych skaz krwotocznych [40].
3. **Regularne stosowanie samego kwasu traneksamowego nie ma żadnej wartości w profilaktyce krwawień do stawów w hemofilii. (Poziom 4) [40]**
4. **Jest on jednak cenny w kontrolowaniu powierzchniowych krwawień ze skóry i błon śluzowych (np. krwawienie wewnętrzne, krwawienie z nosa, krwawienie miesięczne). (Poziom 2) [41-43]**
5. **Kwas traneksamowy jest szczególnie cenny w chirurgii stomatologicznej, może być stosowany w celu opanowania krwawienia w jamie ustnej, związanego z ząbkowaniem lub utratą zębów. (Poziom 4) [42, 44]**

Dawkowanie/ podawanie

1. Kwas traneksamowy jest zwykle podawany w postaci doustnych tabletek trzy do czterech razy dziennie. Może być również podawany we wlewie dożylnym dwa lub trzy razy na dobę, dostępny jest także w postaci płynu do płukania ust.
2. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty lub biegunka) jako skutek uboczny, ale objawy te zwykle ustępują po zmniejszeniu dawki. W przypadku wlewu dożylnego lek powinien być podawany powoli, ponieważ szybkie podanie może powodować zawroty głowy i hipotensję.
3. Dostępny jest też preparat w postaci syropu do stosowania w pediatrii. Jeśli postać ta nie jest dostępna, tabletki można pokruszyć, rozpuścić w czystej wodzie i stosować miejscowo na krwawiącą błonę śluzową.
4. Kwas traneksamowy jest zwykle przepisywany na siedem dni po ekstrakcji zębów, aby zapobiec krwawieniu pooperacyjnemu.

5. Kwas traneksamowy jest wydalany przez nerki, dlatego dawka musi być zmniejszona, jeśli występują zaburzenia czynności nerek, w celu uniknięcia toksycznego nagromadzenia się leku.
6. **Stosowanie kwasu traneksamowego jest przeciwwskazane w leczeniu krwimoczu, ponieważ jego zastosowanie zapobiega rozpuszczaniu skrzepów w moczowodzie, co prowadzi do poważnej uropatii obturacyjnej i potencjalnej trwałej utraty czynności nerek.**
7. Podobnie lek jest przeciwwskazany w chirurgii klatki piersiowej, gdzie może spowodować powstanie nierozpuszczalnych krwinków.
8. **Kwas traneksamowy można podawać samodzielnie lub w połączeniu ze standardowymi dawkami koncentratów czynników krzepnięcia. (Poziom 4) [45]**
9. **Kwasu traneksamowego nie należy stosować u pacjentów z niedoborem czynnika IX otrzymujących koncentrat czynników zespołu protrombiny, gdyż nasila to ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. (Poziom 5) [46]**
10. **Jeśli konieczne jest leczenie oboma tymi preparatami, zaleca się, aby przed podaniem kwasu traneksamowego upłynęło co najmniej 12 godzin od ostatniej dawki APCC. (Poziom 5) [46]**
11. **Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych**

jest mniejsze, gdy w celu poprawy hemostazy stosuje się kwas traneksamowy w połączeniu z rVIIa. (Poziom 4) [47]

Kwas epsilon-aminokapronowy

1. **Kwas epsilon-aminokapronowy (EACA) jest podobny do kwasu traneksamowego, ale jego stosowanie jest mniej rozpowszechnione, gdyż ma krótszy czas półtrwania w osoczu, wykazuje słabsze działania, a zarazem jest bardziej toksyczny [40].**

Dawkowanie/ podawanie

1. U dorosłych EACA zazwyczaj podaje się do ustnie lub dożylnie, co cztery do sześciu godzin, maksymalnie do 24 g na dobę.
2. EACA jest również dostępny w postaci syropu w dawce 250 mg/ml.
3. Częstym powikłaniem terapii EACA są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmniejszenie dawki często przynosi poprawę.
4. Miopatia jest rzadkim działaniem niepożądanym, zgłaszanym specyficznie w związku z kwasem aminokapronowym (ale nie traneksamowym). Zwykle występuje w następstwie podawania dużych dawek przez kilka tygodni.
5. Miopatia jest często bolesna i związana z podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej i nawet mioglobinurią.
6. Po zaprzestaniu leczenia farmakologicznego można się spodziewać pełnej poprawy.

Literatura

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.
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.
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, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
17. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Hemost* 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'Shaughnesy 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.
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, Bettega 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.
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.
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.

5 LECZENIE POSZCZEGÓLNYCH RODZAJÓW KRWAWIEŃ

1. **Krwawienia u pacjentów z hemofilią mogą wystąpić w różnych miejscach (patrz: Tabela 1-2 i Tabela 1-3). W zależności od lokalizacji, krwawienia mogą wymagać specjalnego zaopatrzenia.**
2. W przypadku dużych krwotoków wewnętrznych należy sprawdzić poziom hemoglobiny i skorygować go, podczas gdy planowane są inne działania. Parametry stabilności hemodynamicznej, jak tętno i ciśnienie, powinny być monitorowane zgodnie z zaleceniami.

5.1 Krwawienia do stawów (hemartroza)

1. Krwawienie do stawu definiowane jest jako epizod charakteryzujący się nagłą utratą zakresu ruchów w porównaniu z zakresem wyjściowym, która jest związana z dowolną kombinacją następujących objawów: ból lub nieprzyjemne uczucie w stawie, wyczuwalny obrzęk i wzrost ciepłoty skóry nad stawem [1].
2. Początek krwawienia do stawów jest często opisywany przez pacjentów jako uczucie mrowienia i ucisk w obrębie stawu („aura”). To zjawisko poprzedza pojawienie się objawów klinicznych.
3. Najwcześniejsze objawy kliniczne krwawienia do stawu to wzrost ciepłoty w obszarze stawu i dyskomfort w czasie ruchu, w szczególności przy końcach zakresu ruchu.
4. Późniejsze objawy podmiotowe i przedmiotowe to: ból w spoczynku, obrzęk, tkliwość i znaczna utrata ruchomości.
5. Powtórne krwawienie jest definiowane jako pogorszenie stanu w trakcie leczenia lub w ciągu 72 godzin po zaprzestaniu leczenia krwawienia [1].
6. Staw dotknięty wielokrotnymi wylewami (ang. *target joint*) to staw, do którego w ciągu kolejnych 6 miesięcy wystąpiły co najmniej 3 samoistne krwawienia.
7. Po krwawieniu zgięcie stawu jest zazwyczaj najbardziej wygodną pozycją, a każda próba zmiany pozycji powoduje zwiększony ból.
8. Gdy pacjent unika ruchu, dochodzi do wtórnego skurczu mięśni, staw wydaje się „zamrożony”.
9. **Celem leczenia ostrego krwawienia do stawów jest jak najszybsze zatrzymanie krwawienia. Powinno to nastąpić, gdy tylko pacjent rozpozna „aurę”, a nie po wystąpieniu jawnego obrzęku i bólu.**
10. Należy oceniać pacjenta klinicznie. Zazwyczaj nie ma wskazań do RTG i USG.
11. **Należy podać stosowną dawkę koncentratu czynnika, aby odpowiednio pod-**

nieść poziom czynnika u pacjenta (patrz: Tabela 7-1 i 7-2). (Poziom 2) [2-5]

12. W ocenie odpowiedzi na leczenie ostrego krwawienia dostawowego zalecane jest stosowanie definicji wyszczególnionych w tabeli 5-1 [1].
13. **Należy zalecić pacjentowi, aby unikał obciążania stawu, utrzymywał staw, w którym wystąpiło krwawienie, na lekkim podwyższeniu. (Poziom 3) [4]**
14. Należy rozważyć unieruchomienie stawu szyną do czasu ustąpienia bólu.
15. Zimne okłady mogą być stosowane w obrębie stawu przez 15–20 minut, co 4–6 godzin, w celu zmniejszenia bólu, jeśli przynoszą ulgę. Nie stosować lodu bezpośrednio na skórę [39].
16. Jeżeli krwawienie nie ustępuje, może być potrzebne drugie przetoczenie. W takim wypadku należy podać dodatkową dawkę po 12 godzinach (hemofilia A) lub 24 godzinach (hemofilia B). (Poziom 3) [4]
17. Jeśli objawy trwają dłużej niż trzy dni, konieczne są dalsze badania. Być może pojawił się inhibitor czynnika krzepnięcia, doszło do bakteryjnego zapalenia stawu lub złamania.
18. W leczeniu ostrych krwawień dostawowych duże znaczenie ma rehabilitacja. (Poziom 2) [4, 6, 7]

- Gdy tylko ból i obrzęk zaczynają ustępować, pacjenta należy zachęcać do zmiany ustawienia stawu w taki sposób, aby przywrócić jego prawidłową funkcję, poprzez stopniowe zmniejszanie zgięcia i dążenie do pełnego wyprostu.
- W miarę możliwości dążenie do wyprostu powinno się odbywać za sprawą skurczu mięśni prostowników otaczających staw, w którym wystąpiło krwawienie. Gdy mamy do czynienia z osłabieniem mięśni i niemożnością pełnego skurczu, można początkowo stosować ćwiczenia bierne, jednak trzeba je wykonywać ostrożnie.
- Należy dążyć do jak najszybszego odzyskania kontroli nerwowo-mięśniowej, w celu zminimalizowania zaniku mięśni i zapobieżenia przewlekłej utracie ruchomości w stawie.
- **Aktywne ćwiczenia i treningi proprioceptywne muszą być kontynuowane aż do całkowitego odzyskania zakresu ruchu przed pojawieniem się krwawienia i do ustąpienia objawów ostrego zapalenia błony maziowej [8].**
- Przy właściwie prowadzonych ćwiczeniach (stopniowy wzrost napięcia) często nie jest konieczne przetoczenie czynnika przed ćwiczeniami.

TABELA 5-1: DEFINICJE ODPOWIEDZI NA LECZENIE W OSTRYM KRWAWIENIU DOSTAWOWYM [1]

Doskonała	Całkowite ustąpienie bólu w ciągu 8 godzin i/ lub całkowite ustąpienie objawów krwawienia po pierwszym wlewie, nie wymaga dalszego uzupełniania czynnika w ciągu 72 godzin.
Dobra	Znaczna ulga w bólu i/ lub w znacznym stopniu ustąpienie objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin po jednorazowym wlewie, ale wymagana jest więcej niż jedna dawka czynnika w ciągu 72 godzin dla całkowitego ustąpienia objawów.
Umiarkowana	Umiarkowana ulga w bólu i/ lub w umiarkowanym stopniu ustąpienie objawów krwawienia w ciągu około 8 godzin po pierwszym wlewie. Wymagana jest więcej niż jedna dawka czynnika w ciągu 72 godzin, przy czym nie wystarczy to do całkowitego ustąpienia objawów.
Żadna	Brak lub minimalna poprawa albo pogorszenie stanu w ciągu około 8 godzin po pierwszym wlewie.

Uwaga: Powyższe definicje odpowiedzi w ostrym krwawieniu dostawowym dotyczą pacjentów z hemofilią bez inhibitora. Definicje te mogą wymagać modyfikacji w przypadku pacjentów z inhibitorem, otrzymujących w celu uzyskania hemostazy preparaty omijające inhibitor lub pacjentów otrzymujących koncentraty czynnika krzepnięcia o przedłużonym okresie półtrwania.

Artrocenteza

1. **Artrocenteza (nakłucie stawu w celu usunięcia krwi) może być rozpatrywana w następujących sytuacjach:**

- **duże napięcie i bolesność stawu objętego krwawieniem, który nie wykazuje poprawy w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia standardowego leczenia,**
- **ból stawu niepoddający się leczeniu,**
- **cechy ucisku nerwowo-naczyniowego,**
- **nietypowy wzrost temperatury obserwowany miejscowo lub ogólnoustrojowo oraz inne cechy zakażenia (bakteryjne zapalenie stawu). (Poziom 3) [4, 9, 10]**

2. W przypadku uporczywego krwawienia pomimo odpowiedniego uzupełniania czynnika należy rozważyć obecność inhibitorów. Obecność inhibitorów musi być wykluczona przed podjęciem decyzji o wykonaniu artrocentezy.

3. Wczesne usunięcie krwi ze stawu powinno teoretycznie ograniczyć stopień uszkodzania chrząstek stawowych [10], a w przypadku na-

gromadzenia dużej ilości krwi – zmniejszyć także ból.

4. Nakłucie najlepiej zrobić wkrótce po wystąpieniu krwawienia, z zachowaniem ściśle aseptycznych warunków.

5. **Gdy wykonanie artrocentezy jest konieczne, zabieg należy przeprowadzić, utrzymując poziom czynnika co najmniej 30–50 j.m./dl w ciągu 48–72 godzin. Artrocenteza nie powinna odbywać się w sytuacji, w której podanie czynnika w takiej dawce nie jest dostępne. W przypadku, gdy u pacjenta stwierdzono obecność inhibitora, powinny być zastosowane inne odpowiednie środki hemostatyczne. (Poziom 3) [4]**

6. Należy stosować duże igły, co najmniej rozmiar 16.

7. Staw powinien być unieruchomiony, z ewentualnym łagodnym uciskiem (bandaż).

8. Należy unikać obciążania stawu w ciągu 24–48 godzin.

9. Należy rozpocząć fizjoterapię, kiedy to tylko będzie możliwe.

5.2 Krwawienia domięśniowe

1. Krwawienia do mięśni mogą wystąpić w każdym mięśniu ciała. Zazwyczaj dzieje się tak w wyniku bezpośredniego urazu lub gwałtownego rozciągnięcia.

2. Krwawienie domięśniowe jest definiowane jako epizod krwawienia do mięśnia, rozpoznany klinicznie i/ lub za pomocą badań obrazowych, na ogół związany z bólem i/ lub obrzękiem oraz z upośledzeniem funkcji (np. utykanie spowodowane krwawieniem do łydki).

3. Ważne jest wczesne rozpoznanie i właściwe zaopatrzenie krwawienia domięśniowego, aby zapobiec trwałemu przykurcowi, ponownemu krwawieniu oraz powstawaniu guzów rzekomych.

4. Krwawienia do mięśni, które są związane z uciskiem nerwowo-naczyniowym, np. w obrębie głębokich grup mięśni zginaczy koń-

czyn, wymagają natychmiastowego zaopatrzenia, aby zapobiec trwałemu uszkodzeniu i utracie funkcji. Dotyczy to następujących grup mięśni:

- **mięsień biodrowo-lędźwiowy** (ryzyko porażenia nerwu skórno-bocznego uda, podudzia oraz nerwu udowego),
- **przednio-tylne i głębokie tylne partie podudzia** (ryzyko urazu nerwu piszczelowego tylnego i głębokiego nerwu strzałkowego),
- **grupa zginaczy mięśnia przedramienia** (ryzyko niedokrwienne przykurcu Volkmana).

5. **Krwawienie może wystąpić również w bardziej powierzchownych mięśniach, takich jak mięsień dwugłowy ramienia, mięśnie goleniowo-kulszowe, mięsień brzuchaty**

łydki (trójgłowy łydki), mięsień czworogłowy i mięśnie pośladkowe.

6. Objawami krwawienia do mięśnia są:
 - ból mięśnia,
 - utrzymywanie kończyny w pozycji wymuszonej przez dyskomfort,
 - silny ból przy rozciąganiu mięśnia,
 - ból mięśnia przy aktywnym skurczu,
 - napięcie, bolesność w badaniu palpacyjnym i możliwy obrzęk.
7. Podniesienie u pacjenta poziomu czynnika powinno nastąpić jak najszybciej, najlepiej już wtedy, gdy pacjent rozpoznaje pierwsze oznaki dyskomfortu lub bezpośrednio po urazie. Jeśli występuje ucisk nerwowo-naczyniowy, należy utrzymać zalecany poziom czynnika przez pięć do siedmiu dni lub dłużej, o ile objawy tego wymagają (patrz: Tabele 7-1 i 7-2). (Poziom 3) [11-13]
8. Należy odciążyć obszar objęty krwawieniem i unieść kończynę.
9. Należy rozważyć unieruchomienie mięśnie za pomocą szyny (w pozycji komfortowej) z zachowaniem funkcji kończyny, o ile ból na to pozwala.
10. W celu uśmierzania bólu w obrębie mięśnia mogą być stosowane lodowe/ zimne kompresy (przez 15–20 minut, co 4–6 godzin), o ile faktycznie przynoszą ulgę. Nie należy stosować lodu w bezpośrednim kontakcie ze skórą.
11. Często wskazane są wielokrotne przetoczenia czynnika krzepnięcia, przez 2–3 dni lub nawet znacznie dłużej w przypadku niebezpiecznych krwawień mogących powodować zespół ciasnoty międzypowięziowej oraz jeżeli jest wymagana intensywna rehabilitacja. (Poziom 5) [14, 15]
12. Pacjent powinien być stale monitorowany pod kątem wystąpienia ucisku nerwowo-naczyniowego, w niektórych przypadkach może być wymagane nacięcie powięzi mięśnia (*fasciotomia*).

13. Należy skontrolować poziom hemoglobiny a w razie potrzeby skorygować go, ponieważ krwawienie do mięśnia może spowodować znaczną utratę krwi.

14. Fizjoterapię należy rozpocząć, kiedy tylko ustąpi ból. Trzeba dążyć do stopniowego przywrócenia pełnej długości mięśnia, jego siły i funkcji. (Poziom 4) [12, 18]

15. Jeśli fizjoterapeuta nie ma doświadczenia w pracy z pacjentami z hemofilią, wskazane jest prowadzenie fizjoterapii po uprzednim podniesieniu poziomu czynnika. Jeżeli nastąpiło uszkodzenie nerwów, niezbędne będzie usztywnienie stabilizujące.

- Należy stale obserwować, czy fizjoterapii nie towarzyszy rosnący ból, ponieważ może to wskazywać, że wystąpiło ponowne krwawienie [19].

Krwawienie do mięśnia biodrowo-lędźwiowego

1. Ten rodzaj krwawienia domięśniowego ma charakterystyczne objawy. Należą do nich: ból w dolnej części brzucha, pachwinie i/ lub dolnej części grzbietu oraz ból przy wyproście, ale nie przy rotacji stawu biodrowego. Może wystąpić parestezja w przyśrodkowej części uda lub inne objawy ucisku nerwu udowego, takie jak utrata odruchu rzepki i osłabienie mięśnia czworogłowego. Objawy mogą przypominać ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, w tym może wystąpić dodatni objaw Blumberga.
2. Należy natychmiast podnieść u pacjenta poziom czynnika krzepnięcia i utrzymać poziom przez 5–7 dni, a nawet dłużej w przypadku utrzymywania się objawów (patrz: Tabela 7-1 i 7-2). (Poziom 4) [20-22]
3. Należy hospitalizować pacjenta, w celu obserwacji i leczenia bólu. Bez względu na konieczność jest leżenie w łóżku. Chodzenie o kulach jest bezwzględnie przeciwwskazane, gdyż wymaga skurczu mięśni. (Poziom 4) [20-22]

4. W celu potwierdzenia diagnozy i monitorowania skuteczności leczenia przydatne są badania obrazowe (USG, TK lub MRI). (Poziom 4) [20-22]
5. Zaleca się ograniczenie aktywności pacjenta, aż ból ustąpi i zwiększy się zakres ruchomości w stawie biodrowym. Fizjoterapia pod ścisłą opieką specjalisty jest kluczowa dla przywrócenia pełnej aktywności i funkcji oraz zapobiegania ponownym krwawieniom. Zalecane jest przywrócenie pełnego wyprost w stawie biodrowym przed powrotem do pełnej aktywności. (Poziom 4) [20-22]
6. Jeśli utrzymuje się obniżona kontrola nerwowo-mięśniowa, może być konieczne zaopatrzenie ortotyczne.

5.3 Krwawienia do centralnego układu nerwowego/ urazy głowy

1. Jest to stan zagrożenia życia. Leczenie musi być wdrożone przed przeprowadzeniem diagnostyki.
2. Wszystkie pourazowe obrażenia głowy, potwierdzone lub podejrzewane, oraz silne bóle głowy muszą być traktowane i leczone jako krwawienia wewnątrzczaszkowe. Nagły silny ból pleców może być związany z krwawieniem wokół rdzenia kręgowego. Nie wolno czekać na rozwój dalszych objawów lub wyniki badań laboratoryjnych czy radiologicznych.
3. Natychmiast po doznaniu urazu lub przy wystąpieniu wczesnych objawów należy podnieść poziom czynnika. Kolejne dawki będą zależeć od wyników obrazowania. Należy utrzymać poziom czynnika aż do ustalenia etiologii objawów. Jeśli krwawienie zostanie potwierdzone, należy utrzymać odpowiedni poziom czynnika przez 10–14 dni (patrz: Tabele 7-1 i 7-2). (Poziom 4) [23, 24]
4. Krwotok wewnątrzczaszkowy może stanowić wskazanie do długoterminowej profilaktyki wtórnej (trzy do sześć miesięcy), zwłaszcza tam, gdzie występuje stosunkowo wysokie ryzyko nawrotu (np. przy zakażeniu HIV). (Poziom 3) [23, 25, 26]
5. Wymagana jest natychmiastowa ocena medyczna i hospitalizacja. Należy wykonać tomografię komputerową lub MRI mózgu. Należy zadbać o szybką konsultację neurologiczną. (Poziom 4) [27, 28]
6. Silne bóle głowy mogą być również objawem zapalenia opon mózgowych u pacjentów z upośledzoną odpornością.

5.4 Krwotoki do gardła i szyi

1. Krwotok do gardła i szyi jest to stan zagrożenia życia, ponieważ może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych. Leczenie (podanie czynnika krzepnięcia) musi być wdrożone przed przeprowadzeniem diagnostyki.
2. Natychmiast po doznaniu urazu lub przy wystąpieniu wczesnych objawów należy podnieść poziom czynnika. Należy utrzymać poziom czynnika aż do ustąpienia objawów (patrz: Tabele 7-1 i 7-2). (Poziom 4) [15, 29, 30]
3. Niezbędna jest hospitalizacja i ocena specjalisty.
4. Aby zapobiec krwotokowi u pacjentów z zapaleniem migdałków, wskazane może być leczenie czynnikiem jako uzupełnienie postępowania: posiewu i wdrożenia odpowiedniej antybiotykoterapii.

5.5 Ostre krwawienie do przewodu pokarmowego

1. **Natychmiast podnieść poziom czynnika. Utrzymywać poziom czynnika, aż krwawienie ustąpi i ustalona zostanie etiologia (patrz: Tabela 7-1 i 7-2). (Poziom 4) [31, 32]**
2. Ostre krwawienie z przewodu pokarmowego może objawiać się jako krwiste wymioty, krwiste stolce lub stolce smoliste.
3. W przypadku objawów krwawienia z przewodu pokarmowego i/ lub ostrego krwawienia w jamie brzusznej wymagana jest ocena lekarska i ewentualnie hospitalizacja.
4. Regularnie należy monitorować poziom hemoglobiny. W razie konieczności należy leczyć anemię lub wstrząs.
5. Należy leczyć przyczynę krwawienia, według zaleceń.
6. U pacjentów z niedoborem czynnika VIII oraz u tych pacjentów z niedoborem czynnika IX, którzy nie są leczeni koncentratem czynników zespołu protrombiny, jako leczenie wspomagające można stosować EACA (kwas aminokapronowy) lub kwas traneksamowy.

5.6 Ostre krwawienie do jamy brzusznej

1. Ostre krwawienie do jamy brzusznej (w tym do przestrzeni zaotrzewnowej) może objawiać się bólem brzucha i wzdęciami oraz może być mylone z szeregiem chorób infekcyjnych i stanów chirurgicznych. Może również dawać objawy niedrożności porażennej jelit. Mogą być potrzebne odpowiednie badania radiologiczne.
2. **Należy natychmiast podnieść poziom czynnika u pacjenta. Należy utrzymywać poziom czynnika (patrz: Tabela 7-1 i 7-2), aż określona zostanie etiologia, następnie trzeba wdrożyć odpowiednie leczenie w konsultacji ze specjalistą. (Poziom 4) [15, 29, 30]**

5.7 Krwotok do gałki ocznej

1. Jest rzadkością, chyba że związany jest z urazem lub infekcją.
2. **Należy natychmiast podnieść poziom czynnika u pacjenta. Utrzymywać zale-**
3. Pacjent powinien być zbadany przez okulistę tak szybko, jak to możliwe.

cany poziom czynnika (patrz: Tabela 7-1 i 7-2). (Poziom 4) [15, 29, 30]

5.8 Krwawienia do nerek/ dróg moczowych

1. Bezbolesny krwimocz powinien być leczony za pomocą reżimu łóżkowego i intensywnego nawadniania (3 litry/m² powierzchni ciała) przez 48 godzin. W trakcie intensywnego nawadniania należy unikać DDAVP (desmopresyny). (Poziom 4) [33]
2. Jeśli występuje ból lub długotrwały krwimocz, należy podnieść poziom czynnika (patrz: Tabela 7-1 i 7-2) i sprawdzić, czy nie wystąpią skrzepy lub nie-
3. **drożność dróg moczowych. (Poziom 4) [33, 34]**
3. **Nie wolno stosować leków antyfibrynolitycznych. (Poziom 4) [33]**
4. Jeśli krwimocz (jawny lub mikroskopowy) utrzymuje się lub jeśli powtarzają się epizody krwimoczu, zasadnicze znaczenie dla oceny miejscowej przyczyny ma ocena urologa.

5.9 Krwawienia w jamie ustnej

1. Konsultacja z dentystą lub chirurgiem szczękowo-twarzowym jest niezbędna do określenia źródła krwawienia. Najczęstszymi przyczynami są:
 - uraz,
 - ekstrakcja zęba,
 - krwawienie dziąseł, często z powodu złej higieny.
2. Należy rozważyć leczenie miejscowe w celu opanowania krwawienia. Leczenie miejscowe to:
 - bezpośredni nacisk za pomocą wilgotnego gazika, utrzymywany przez co najmniej przez 15 minut,
 - zszycie lub zamknięcie rany,
 - zastosowanie miejscowych preparatów hemostatycznych,
 - antybiotyki, szczególnie w tych krwawieniach z dziąseł, których przyczyną jest zła higiena,
 - zastosowanie EACA lub kwasu traneksamowego w formie płynu do płukania ust.
3. Odpowiednia dawka paracetamolu stosowana regularnie pomoże złagodzić ból.
4. **Nie należy stosować systemowo leków antyfibrynolitycznych u pacjentów z niedoborem czynnika IX, którzy są leczeni dużymi dawkami koncentratu czynników zespołu protrombiny, ani u pacjentów leczonych koncentratem aktywowanych czynników zespołu protrombiny (APCC). (Poziom 4) [35, 36]**
5. Może być konieczne podanie czynnika krzepnięcia, zgodnie z zaleceniami ośrodka leczenia hemofilii.
6. **W razie potrzeby należy stosować EACA i kwas traneksamowy w postaci doustnej. (Poziom 4) [37, 38]**
7. Należy zalecić pacjentowi, aby starał się nie połykać krwi.
8. Należy poinstruować pacjenta, aby unikał płukania jamy ustnej do następnego dnia po zatrzymaniu krwawienia.
9. Należy zalecić pacjentowi kilkudniową dietę złożoną z pokarmów płynnych i miękkich.
10. Należy przeprowadzić ocenę niedokrwistości oraz, w razie potrzeby, wdrożyć leczenie.

5.10 Krwawienie z nosa

1. **Należy pochylić głowę pacjenta do przodu, aby uniknąć połykania krwi, i poprosić go, aby delikatnie wydmuchnął słabe skrzepy. Zastosować silny ucisk za pomocą namoczonej w lodowatej wodzie gazy przyłożonej do przedniej, miękkiej części nosa przez 10–20 minut.**
2. Uzupełnianie czynnika często nie jest konieczne, chyba że krwawienie jest ciężkie lub nawracające [15, 29].
3. **W krwawieniach związanych z alergią, infekcją górnych dróg oddechowych lub zmianami sezonowymi przydatne są leki przeciwhistaminowe i leki zmniejszające obrzęk błony śluzowej.**
4. Jeśli krwawienie przedłuża się lub występuje często, należy dokonać oceny niedokrwistości i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie.
5. Bardzo pomocny jest EACA lub kwas traneksamowy stosowany miejscowo przy użyciu namoczonej gazy.
6. **Jeśli krwawienie utrzymuje się lub nawraca, należy skonsultować się z otolaryngologiem. Do opanowania krwawienia może być potrzebne wykonanie tamponady nosa, przedniej lub tylnej.**
7. Krwawieniu z nosa często można zapobiec poprzez zwiększenie wilgotności otoczenia, stosując np. wazelinę w postaci żelu

na błony śluzowe nosa w celu utrzymania wilgoci lub poprzez podawanie bezpośred-

nio do nosa soli fizjologicznej w kroplach lub w postaci aerozolu.

5.11 Krwotok do tkanek miękkich

1. Objawy zależą od miejsca krwawienia.
2. **Leczenie czynnikiem nie jest konieczne w przypadku większości powierzchownych krwawień do tkanek miękkich. Pomocne może okazać się zastosowanie silnego ucisku oraz lodu [15, 29].**
3. Należy przeprowadzić u pacjenta ocenę stopnia nasilenia krwawienia oraz możliwe zaangażowanie mięśni lub występowanie ucisku nerwowo-naczyniowego. Należy wykluczyć ewentualny uraz okolic zawierających ważne narządy, np. głowy lub brzucha.
4. Otwarty krwotok do zamkniętej przestrzeni ciała, np. do przestrzeni zaotrzewnowej, moszny, pośladków lub ud, może spowodować dużą utratę krwi. W przypadku podejrzenia takiego krwawienia należy jak najszybciej podać czynnik.
5. Należy regularnie monitorować poziom hemoglobiny oraz parametry życiowe.

5.12 Skaleczenia i otarcia

1. **Powierzchowne skaleczenia powinny być leczone po uprzednim oczyszczeniu rany. Następnie należy zastosować ucisk i zaopatrzenie stripami.**
2. **W przypadku głębokich ran należy podnieść poziom czynnika (patrz: Tabela 7-1 i 7-2), a następnie zszyć ranę. (Poziom 4) [15, 29, 30]**
3. Szwy mogą być usuwane pod osłoną koncentratu czynnika krzepnięcia.

Literatura

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 1983;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.
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* 1983;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen 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, Leissinger 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.
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.
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. Vinall 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.

6 POWIKŁANIA HEMOFILII

6.1 Powikłania mięśniowo-szkieletowe

1. Najczęstszymi miejscami krwawienia są stawy i mięśnie kończyn.
2. W zależności od nasilenia choroby, epizody krwawienia mogą być częste i występować bez uchwytnej przyczyny (patrz: Tabela 1-1).
3. U dziecka z ciężką hemofilią pierwszy wylew krwi do stawu (hemartroza) zazwyczaj występuje, gdy dziecko zaczyna raczkować i chodzić: zwykle przed ukończeniem dwóch lat, czasem później.
4. **Przy niewłaściwym leczeniu powtarzające się krwawienia mogą doprowadzić do pogarszającego się stanu stawów i mięśni, utraty funkcji z powodu braku ruchomości, zaniku mięśni, bólu, zniekształcenia stawów i przykurczy w pierwszych dwóch dekadach życia [1, 2].**
4. Ruchy w stawie powinny być ograniczone, aż zniknie obrzęk i temperatura stawu powróci do normy.
5. W niektórych przypadkach mogą być przydatne inhibitory COX-2.
6. We wczesnych stadiach ruchomość stawu jest zachowana. Diagnostykę różnicową hemartrozy i zapalenia błony maziowej przeprowadza się na podstawie szczegółowego badania fizykalnego stawu.
7. Obecność przerostu błony maziowej może być potwierdzona przez USG lub MRI. Zwykle zdjęcia rentgenowskie, a szczególnie MRI, są pomocne w określeniu zakresu zmian chrzęstno-kostnych.
8. Przy powtarzających się krwawieniach, zapalenie błony maziowej staje się przewlekłe z przerostem i obrzękiem (staw zazwyczaj nie jest napięty i szczególnie bolesny).

Zapalenie błony maziowej

1. Po ostrym krwawieniu śródstawowym dochodzi do zapalenia błony maziowej, staje się ona przekrwiona i bardzo podatna na uszkodzenia.
2. Nieleczenie ostrego zapalenia błony maziowej może powodować powtarzające krwawienia do stawu [1, 2].
3. W tym stanie staw wymaga ochrony ruchomością lub elastycznym opatrunkiem.
9. Wraz ze wzrostem obrzęku postępuje uszkodzenie stawu, zanik mięśni i utrata ruchomości, prowadząc do przewlekłej artropatii hemofilowej.
10. **Celem leczenia jest zmniejszenie stanu zapalnego w błonie maziowej, tak szybko jak to możliwe, przy zachowaniu funkcji stawu (Poziom 5) [3, 4]. Możliwe opcje leczenia to:**

- **podawanie czynnika krzepnięcia, najlepiej z częstotliwością oraz w dawkach wystarczających, aby zapobiegać nawracającym krwawieniom (Poziom 2) [5-8],**

– Jeśli koncentraty są dostępne w wystarczających dawkach, dobre wyniki przynoszą krótkie serie (6-8 tygodni) wtórnej profilaktyki i intensywna fizjoterapia,

- **fizjoterapia (Poziom 2) [9, 10], w tym:**

– codzienne ćwiczenia, aby poprawić siłę mięśni i utrzymać ruchomość stawów,
– procedury zmniejszające ryzyko wtórnych stanów zapalnych, jeżeli są dostępne [11],
– ćwiczenia funkcjonalne [12],

- **leczenie NLPZ (inhibitory COX-2), które mogą zmniejszyć stan zapalny (Poziom 2) [13, 14],**

- usztywnienie funkcjonalne, które pozwala na pewien stopień ruchomości stawu, ale ogranicza wyprost i zgięcie. W skrajnych punktach ruchu błona maziowa może ulegać uszkodzeniom przez zakleszczenie między kostnymi elementami stawu, co może prowadzić do nawrotu krwawień [15],

- synowektomia.

Synowektomia

1. **Synowektomię należy rozważyć przy utrzymywaniu się przewlekłego zapalenia błony maziowej z często nawracającymi krwawieniami, mimo prawidłowego leczenia czynnikiem krzepnięcia. Rodzaje synowektomii to m.in. synowiorteza chemiczna lub radioizotopowa oraz synowektomia artroskopowa lub otwarta, chirurgiczna. (Poziom 4) [16, 17]**

2. Synowektomia niechirurgiczna jest zabiegiem z wyboru.

3. Synowektomia radioizotopowa przy użyciu czystego emitera promieniowania beta (fosfor-32 lub iryd-90) jest bardzo skuteczna, ma niewiele skutków ubocznych i może być wykonywana ambulatoryjnie. (Poziom 4) [18, 19]

- Pojedyncza dawka czynnika krzepnięcia jest często wystarczająca do jednorazowego wstrzyknięcia izotopu.

- Rehabilitacja jest mniej intensywna niż po chirurgicznej synowektomii, ale mimo to jest niezbędna, aby pomóc pacjentowi odzyskać siłę, propriocepcję i prawidłową funkcję stawu.

4. Jeśli nie są dostępne izotopy promieniotwórcze, odpowiednim wyjściem jest synowiorteza chemiczna przy użyciu ryfampicyny i chlorowodorku oksytetracykliny [20, 21].

- Synowiorteza chemiczna obejmuje cotygodniowe zastrzyki aż do opanowania zapalenia błony maziowej.

- Zastrzyki są bolesne i wymagają podawania wewnątrzstawowo ksylokainy kilka minut przed wprowadzeniem środka sklerotyzującego, doustnych środków przeciwbólowych (połączenie paracetamolu i opioиду) oraz koncentratu czynnika krzepnięcia przed każdą iniekcją.

- Niski koszt środka chemicznego jest pozorną oszczędnością, biorąc pod uwagę konieczność wielu wstrzyknięć koncentratu czynnika.

- Podobnie jak w przypadku synowektomii radioizotopowej zaleca się rehabilitację.

5. Synowektomia chirurgiczna, otwarta lub artroskopowa, wymaga znacznego zapasu czynnika krzepnięcia na sam zabieg i na długi okres rehabilitacji. Procedura musi być wykonana przez doświadczony zespół w specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Ta metoda wchodzi w rachubę tylko wtedy, gdy inne, mniej inwazyjne, a równie skuteczne procedury zawodzą.

Przewlekła artropatia hemofilowa

1. Przewlekła artropatia hemofilowa może rozwijać się w każdym czasie, począwszy od drugiej dekady życia (niekiedy wcześniej), w zależności od nasilenia krwawień i ich leczenia.
2. Proces zostaje zapoczątkowany przez bezpośrednie działanie krwi na chrząstki stawowe

- podczas krwawienia dostawowego [1, 2] i wzmocniony przez przewlekłe zapalenie błony maziowej i nawracające krwawienia śródstawowe, co prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń.
3. Przy zaawansowanej utracie chrząstki stan stawu pogarsza się, prowadząc do:
 - wtórnych przykurczów tkanek miękkich,
 - zaniku mięśni,
 - deformacji kątowych.
 4. **Deformacja może być zwiększona przez przykurcz mięśni w następstwie krwawienia lub neuropatii.**
 5. Częsta jest utrata ruchomości, przy czym w największym stopniu utratę funkcji powodują przykurcze zgięciowe.
 6. Ruch stawu i obciążanie go mogą być bardzo bolesne.
 7. W miarę pogarszania się stanu stawu obrzęk ustępuje na rzecz postępującego zwłóknienia błony maziowej i torebki stawowej.
 8. Jeśli dojdzie do zeszywnienia stawu, ból może się zmniejszyć lub zniknąć całkowicie.
 9. Radiologiczne cechy przewlekłej artropatii hemofilowej zależą od stopnia jej zaawansowania:
 - radiogramy pokażą tylko późne zmiany chrzęstno-kostne [22, 23],
 - USG lub MRI pokaże wczesne zmiany zarówno w tkankach miękkich, jak i kostno-chrzęstnych [24-26],
 - zwężenie szpary stawowej może postępować od minimalnego aż do jej całkowitego zniknięcia,
 - dochodzi do erozji kości i powstawania podchrzęstnych torbieli kostnych, to prowadzi do zapadania się powierzchni stawowych, co może skutkować deformacjami kątowymi,
 - może występować włókniste/ kostne zeszywnienie stawu [27].
 10. Celem leczenia jest polepszenie funkcji stawu, zniesienie bólu, pomoc pacjentowi w powrocie do normalnej aktywności.
 11. Opcje leczenia przewlekłej artropatii hemofilowej zależą od:
 - stanu zaawansowania choroby,
 - objawów występujących u pacjenta,
 - wpływu choroby na życie pacjenta i jego aktywność,
 - dostępnych środków.
 12. **Bólowi należy przeciwdziałać za pomocą odpowiednich leków przeciwbólowych. Do zmniejszenia bólu spowodowanego przez artropatię można stosować niektóre inhibitory COX-2 (patrz: „Leczenie bólu”, str. 18). (Poziom 2) [13, 14]**
 13. **Bardzo istotnym elementem terapii na tym etapie choroby jest fizjoterapia pod opieką specjalisty, mająca na celu utrzymanie siły mięśni i ich funkcji. Jeżeli wskutek ćwiczeń wystąpią nawracające krwawienia, może być potrzebna profilaktyka wtórna. (Poziom 2) [9, 10]**
 14. Inne zachowawcze metody leczenia to między innymi:
 - seryjne gipsowanie, które pomaga w korygowaniu deformacji [28, 29],
 - usztywnienie i wkładki ortopedyczne, w celu stabilizacji bolesnych i niestabilnych stawów [15],
 - przyrządy wspomagające chód i poruszanie się, które zmniejszają nacisk na obciążony staw,
 - przystosowanie otoczenia w domu, szkole czy w miejscu pracy, które ułatwi codzienne czynności [30].
 15. Jeżeli środki zachowawcze nie zapewniają satysfakcjonującej ulgi w bólu i poprawy w funkcjonowaniu, należy rozważyć interwencję chirurgiczną. Zabiegi chirurgiczne, w zależności od konkretnych potrzeb korekcji, mogą polegać na:
 - usunięciu pozastawowych tkanek miękkich, aby zmniejszyć przykurcze,
 - artroskopii, aby zmniejszyć śródstawowe zrosty i poprawić współpracę powierzchni stawowych [31],

- usunięciu kości, by skorygować deformację kątową,
 - wstawieniu protezy stawu, gdy stan chorego jest poważny i dotyczy dużego stawu (kolanowego, biodrowego, barkowego, łokciowego) [32],
 - synowektomii stawu łokciowego z wycięciem głowy kości promieniowej [33],
 - artrodezii stawu skokowego, co daje dużą ulgę w bólu i koryguje deformację, przez co wyraźnie poprawia się funkcja stawu. Najnowsze postępy w zakresie chirurgicznej wymiany stawu skokowego mogą w przyszłości zapewnić alternatywne rozwiązanie dla chorych z hemofilią [34, 35].
16. **Aby podjąć jakiegokolwiek zabieg chirurgiczny, należy dysponować odpowiednimi środkami, w tym wystarczającą ilością koncentratów czynnika krzepnięcia oraz możliwością rehabilitacji pooperacyjnej. (Poziom 3) [36-38]**

Zasady fizjoterapii/ medycyny fizykajnej w hemofilii

1. W skład głównego zespołu leczenia hemofilii powinni wchodzić fizjoterapeuci oraz terapeuci zajęciowi. Ich zaangażowanie w pomoc pacjentowi i jego rodzinie powinno zaczynać się od momentu postawienia diagnozy i trwać przez całe życie pacjenta.
2. Ich rola w leczeniu pacjentów z hemofilią polega na [9, 39–41]:
 - ocenie stanu układu mięśniowo-szkieletowego pacjenta, w tym m.in.:
 - ustaleniu miejsca ostrego krwawienia,
 - regularnych ocenach stanu pacjenta przez całe jego życie,
 - ocenie przedoperacyjnej,
 - edukacji:
 - pacjenta i jego rodziny w zakresie powikłań w układzie mięśniowo-szkieletowym oraz ich leczenia,
 - personelu w szkole w zakresie zajęć odpowiednich dla dziecka, natychmiastowej pomocy w razie krwawienia, a także zmian w zajęciach, które mogą być konieczne po wystąpieniu krwawień,
- leczeniu ostrych krwawień, zapaleń błony maziowej i przewlekłej artropatii przy użyciu różnych technik, w tym: hydroterapii, terapii ciepłem, lodem, elektrycznej stymulacji mięśni, diatermii pulsacyjnej, ultradźwięków, a także różnych ortez dla zmniejszenia bólu i przywrócenia funkcji.

Guzy rzekome

1. To schorzenie mogące nawet zagrażać życiu, występujące tylko w hemofilii. Pojawia się w rezultacie niedostatecznego leczenia krwawień do tkanek miękkich, zazwyczaj w obrębie mięśni będących w bezpośrednim kontakcie z kośćmi, które mogą zostać wtórnie zaangażowane w stan patologiczny. Jest najczęściej spotykane w kościach długich i miednicy.
2. Jeżeli nie zastosowano leczenia, guz rzekomy może osiągnąć ogromne rozmiary, powodując ucisk na otaczające go struktury nerwowo-naczyniowe i wywołując patologiczne złamania. Może dojść do wytworzenia przetoki przez otaczającą guz rzekomy skórę.
3. Rozpoznanie stawia się poprzez palpacyjne stwierdzenie obecności guza.
4. Badania radiologiczne wykazują obecność masy w tkankach miękkich z uszkodzeniem sąsiadującej kości.
5. Bardziej szczegółowe i dokładne oceny guza rzekomego można uzyskać w badaniach CT i MRI.
6. Postępowanie zależy od miejsca, rozmiaru, szybkości wzrostu i wpływu na otaczające tkanki. Możliwe rozwiązania obejmują podawanie czynnika i obserwację, aspirację i chirurgiczną ablację zmiany.
 - **Zalecany jest sześciotygodniowy cykl leczenia czynnikiem i ponowne wykonanie badania MRI. Jeżeli guz rzekomy ulegnie zmniejszeniu, kontynuuje się podawanie czynnika i powtarza MRI przez trzy cykle. (Poziom 4) [42, 43]**

- W razie konieczności należy podjąć decyzję o leczeniu operacyjnym. Interwencja chirurgiczna będzie znacznie łatwiejsza, jeżeli guz się zmniejszył.
- **Aspiracja guza rzekomego, a następnie podanie kleju fibrynowego w zastrzykach, embolizacja tętnic lub radioterapia mogą wyleczyć niektóre zmiany. W pozostałych przypadkach może być potrzebny zabieg operacyjny. (Poziom 4) [44, 45]**
- W przypadku dużych guzów rzekomych, zwłaszcza jeśli powodują one zniszczenie kości długich, może okazać się konieczne wycięcie chirurgiczne, w tym amputacja kończyny. Duży guz rzekomy zlokalizowany w jamie brzusznej stanowi wyjątkowe wyzwanie w chirurgii chorych na hemofilię. Operacje powinny być przeprowadzane jedynie przez zespoły o dużym doświadczeniu w leczeniu hemofilii.

Złamania

1. Złamania nie są częste u osób z hemofilią, prawdopodobnie z powodu przeciętnie mniejszej aktywności fizycznej [46]. Jednak u osoby z artropatią hemofilową może zachodzić ryzyko złamania w okolicy stawów o znacznej utracie ruchomości i w obrębie kości objętych osteoporozą.
2. **Leczenie złamania wymaga natychmiastowego podania czynnika krzepnięcia. (Poziom 4) [46-48]**
3. **Poziom czynnika krzepnięcia należy podnieść do przynajmniej 50% i utrzymywać przez 3 do 5 dni. (Poziom 4) [3, 46-48]**
4. Niższy poziom powinien być utrzymywany przez około 10–14 dni, kiedy złamanie stabilizuje się i aby zapobiec krwawieniu do tkanek miękkich.
5. Plan leczenia powinien być dostosowany do konkretnego złamania, wliczając w to leczenie operacyjne przy zapewnionym odpowiednim zapasie koncentratu czynnika krzepnięcia.
6. **Należy unikać gipsów okrężnych, preferowane są szyny. (Poziom 4) [46]**
7. Złożone lub zainfekowane złamanie mogą wymagać stabilizatorów zewnętrznych [49].
8. **Należy unikać długotrwałego unieruchomienia, które może prowadzić do znaczącego ograniczenia zakresu ruchów w przyległych stawach. (Poziom 4) [46, 47]**
9. **Fizjoterapię należy wdrożyć, gdy tylko złamanie zostanie ustabilizowane, aby przywrócić zakres ruchów, siłę mięśni i ich funkcję [39].**

Zasady chirurgii ortopedycznej w hemofilii

Istotne kwestie związane z wykonywaniem zabiegów chirurgicznych u osób z hemofilią omówiono w sekcji „Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne” na str. 19. Specyficzne problemy w zakresie chirurgii ortopedycznej można podsumować następująco:

1. Chirurgzy ortopedzi powinni przejść specjalne szkolenie z zakresu chirurgicznego leczenia osób z hemofilią [3].
2. **Należy rozważyć wykonywanie kilku planowych zabiegów jednocześnie lub etapowo, aby rozsądnie wykorzystywać koncentraty czynnika krzepnięcia. (Poziom 3) [50]**
3. **Można stosować środki miejscowo poprawiające krzepnięcie. Klej fibrynowy jest użyteczny do opanowania sączenia się krwi, podczas zabiegów na rozległych polach operacyjnych. (Poziom 3) [36, 51, 52]**
4. **Opieka pooperacyjna u pacjenta z hemofilią wymaga uważnego monitorowania bólu i często wyższych dawek leków przeciwbólowych w okresie bezpośrednio po zabiegu. (Poziom 5) [36]**
5. Niezbędna jest dobra komunikacja z zespołem rehabilitacji pooperacyjnej [39]. Znajomość szczegółów zabiegu i śródoperacyjnego stanu stawu ułatwia planowanie odpowiedniej rehabilitacji.
6. Rehabilitacja pooperacyjna powinna być prowadzona przez fizjoterapeutę mającego doświadczenie w pracy z osobami chorymi na hemofilię.

7. Rehabilitacja może przebiegać wolniej.
8. Dla umożliwienia odpowiedniej rehabilitacji oraz mobilizacji konieczne jest właściwe zwalczanie bólu.
9. Powyższe zasady stosuje się także do stabilizowania złamań i usuwania guzów rzekomych.

6.2 Inhibitory

1. Termin „inhibitory” odnosi się w hemofilii do przeciwciał klasy IgG, które neutralizują czynniki krzepnięcia.
2. W dzisiejszych czasach, kiedy koncentraty czynników krzepnięcia są poddawane odpowiedniej inaktywacji wirusów, inhibitory czynnika VIII lub IX są uważane za najpoważniejsze powikłanie leczenia hemofilii.
3. Pojawienie się inhibitora należy podejrzewać u każdego pacjenta, który nie odpowiada klinicznie na podawanie czynnika krzepnięcia, szczególnie jeśli wcześniej taka odpowiedź była uzyskiwana. W tej sytuacji spodziewana poprawa kliniczna oraz czas półtrwania przetoczonego czynnika krzepnięcia są znacznie zmniejszone.
4. Inhibitory są dużo częściej spotykane u pacjentów z ciężką hemofilią w porównaniu z chorymi na umiarkowaną lub łagodną postać hemofilii.
5. Skumulowane ryzyko (tzn. ryzyko w ciągu całego życia) wystąpienia inhibitora w ciężkiej hemofilii typu A mieści się w zakresie 20–30%, a w umiarkowanej lub łagodnej 5–10% [53–54].
6. W ciężkiej hemofilii typu A u chorych w krajach rozwiniętych mediana wieku rozwoju inhibitora wynosi 3 lata lub mniej. W umiarkowanej i łagodnej hemofilii A jest bardziej zbliżona do wieku 30 lat i często łączy się z intensywnym leczeniem czynnikiem VIII, towarzyszącym operacji [55, 56].
7. **W ciężkiej hemofilii inhibitory nie zmieniają lokalizacji, częstotliwości ani natężenia krwawienia. Przy umiarkowanej i łagodnej postaci hemofilii inhibitory mogą neutralizować także endogennie wytwarzany czynnik VIII, skutkiem czego zmieniają fe-**
- notyp pacjenta na odpowiadający ciężkiej hemofilii.**
8. Krwawienia w umiarkowanej i łagodnej hemofilii powikłanej obecnością inhibitora dużo częściej przypominają te obserwowane u pacjentów z nabytą hemofilią typu A (w wyniku auto-przeciwciał przeciw czynnikowi VIII), z większą przewagą krwawień z błon śluzowych, w układzie moczowo-płciowym i pokarmowym [57]. W związku z tym istnieje u tych pacjentów istotne ryzyko poważnych powikłań, a nawet zgonu z powodu krwawienia.
9. Inhibitory są znacznie rzadziej spotykane w hemofilii typu B, występują u mniej niż 5% chorych [58].
10. We wszystkich przypadkach inhibitory znacznie utrudniają leczenie koncentratami czynników krzepnięcia. Z uwagi na to pacjenci lečení czynnikiem krzepnięcia powinni być monitorowani pod kątem rozwoju inhibitora.
11. **Potwierdzenie obecności inhibitora oraz określenie jego miana przeprowadzane jest przez laboratorium, najlepiej przy użyciu metody Bethesda z modyfikacją Nijmegen (zobacz: „Badania w kierunku obecności inhibitora” na str. 36). (Poziom 1) [59, 60]**
12. **U dzieci badanie w kierunku obecności inhibitora powinno być wykonywane co 5 ekspozycji na czynnik do 20. dnia ekspozycji, co 10 ekspozycji między 21. a 50. dniem ekspozycji na czynnik, a następnie co najmniej dwa razy do roku do 150 dni ekspozycji. (Poziom 5) [61]**
13. **U dorosłych z więcej niż 150 dniami ekspozycji na czynnik, poza badaniem co 6–12 miesięcy, każda nieadekwatna do podania czynnika odpowiedź na leczenie**

w przypadku pacjenta, który wcześniej dobrze na leczenie odpowiadał, stanowi wskazanie do oceny obecności inhibitora. (Poziom 3) [56, 62-64]

14. Pomiar inhibitora należy również wykonać u każdego pacjenta, który był intensywnie leczony przez co najmniej 5 dni; badanie wykonuje się w czasie do 4 tygodni od ostatniego przetoczenia. (Poziom 4) [63, 65]
15. Badanie na obecność inhibitora powinno być także wykonane przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli badanie odzysku czynnika wykazuje wynik niższy od spodziewanego, jak również wtedy, gdy uzyskiwana odpowiedź kliniczna na leczenie krwawienia w okresie pooperacyjnym nie jest w pełni zadowalająca. (Poziom 2) [53, 63, 66]
16. Inhibitor o niskim mianie (ang. *low responding inhibitor*) to inhibitor o mianie pozostającym stale w zakresie $< 5 \text{ j.B./ml}$, podczas gdy inhibitor o wysokim mianie (ang. *high responding inhibitor*) stwierdza się przy poziomie $\geq 5 \text{ j.B./ml}$.
17. Inhibitory o wysokim mianie mają tendencję do utrzymywania się długo. Jeśli pacjent nie otrzymuje czynnika krzepnięcia w dłuższym okresie, miano inhibitora może się obniżać lub nawet dojść do poziomu niewykrywalnego, ale po podaniu czynnika inhibitor pojawia się ponownie dzięki pamięci układu odpornościowego, w ciągu trzech do pięciu dni.
18. Niektóre inhibitory o niskim mianie mogą mieć charakter przemijający i mogą zniknąć w czasie 6 miesięcy od pierwszego udokumentowania, pomimo świeżej ekspozycji antygenowej na koncentrat czynnika krzepnięcia.
19. Inhibitory o bardzo niskim mianie mogą nie zostać wykryte przez badanie metodą Bethesda, a wskazuje na nie jedynie słaby odzysk i/ lub skrócony okres półtrwania ($T_{1/2}$) po podaniu czynnika krzepnięcia.

Leczenie krwawień

1. Leczenie krwawień u pacjentów z obecnością inhibitora musi być prowadzone w konsultacji z ośrodkiem posiadającym doświadczenie w tym zakresie. (Poziom 5) [63, 67]
2. Wybór produktu leczniczego powinien być dokonywany w oparciu o miano inhibitora, wcześniejszą odpowiedź kliniczną na dany produkt oraz miejsce i charakter krwawienia. (Poziom 4) [63, 68]
3. Jeśli to możliwe, pacjenci z inhibitorem o niskim mianie mogą być leczeni danym czynnikiem krzepnięcia w dużo większej dawce, aby zatrzymać krwawienie mimo częściowej neutralizacji czynnika przez inhibitor. (Poziom 4) [63, 68]
4. W nagłych przypadkach podobnie mogą być leczeni pacjenci, u których wcześniej stwierdzono inhibitor o wysokim mianie, a którzy obecnie wykazują niskie miano. Leczenie można kontynuować aż do wystąpienia odpowiedzi pamięci immunologicznej (zazwyczaj po 3–5 dniach), co umożliwia dalsze leczenie koncentratem zawierającym tylko czynnik, przeciwko któremu skierowany jest inhibitor. (Poziom 4) [63, 68]
5. W zatrzymaniu krwawień u części pacjentów skutecznym jest wieprzowy czynnik VIII, uzyskiwany z osocza świńskiego. Trwają próby kliniczne, w których preparat osoczopochodny zastępuje się rekombinowanym wieprzowym czynnikiem VIII.
6. **Przy inhibitorze o mianie $\geq 5 \text{ j.B.}$ prawdopodobieństwo, że podawany koncentrat czynnika krzepnięcia przewyższy inhibitor, jest niskie, o ile nie zastosuje się bardzo wysokich dawek czynnika we wlewie ciągłym.**
7. Alternatywą są leki omijające inhibitor (ang. *bypassing agents*), takie jak rekombinowany aktywowany czynnik VII (rFVIIa) i koncentraty czynników zespołu protrombiny (PCC), w tym także koncentraty aktywowanych czynników zespołu protrombiny (APCC).

8. Wykazano równorzędną skuteczność 2 dawek rFVIIa i jednej dawki APCC w opowaniu krwawienia dostawowego. (Poziom 2) [69]
9. Jednak obserwuje się różnice w odpowiedzi pacjentów na różne preparaty, dlatego konieczne jest prowadzenie zindywidualizowanej terapii. (Poziom 2) [69, 70]
10. U pacjentów z hemofilią B i inhibitorem czynnika IX leczonych koncentratami czynników zespołu protrombiny należy się spodziewać odpowiedzi pamięci układu odpornościowego, niezależnie od tego, czy są to koncentraty czynników aktywowanych czy nie, gdyż wszystkie te preparaty zawierają czynnik IX.
11. Z kolei ryzyko reakcji pamięci układu odpornościowego u pacjentów z hemofilią typu A z inhibitorem, leczonych koncentratem czynników zespołu protrombiny (aktywowanych lub nie), jest zależne od koncentratu i zawartości w nim czynnika VIII, która z reguły jest minimalna. Ocenia się, że APCC prowadzi do odpowiedzi anamnestycznej u ok. 30% pacjentów z inhibitorem czynnika VIII.
12. Pomimo pewnego zainteresowania wykorzystaniem leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z inhibitorem, jego rola nie została jeszcze określona i brak jednoznacznej opinii co do tego, czy warto go stosować u tej grupy chorych.

Reakcje alergiczne u pacjentów z hemofilią B

1. U ponad 50% pacjentów z hemofilią typu B z inhibitorami mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne po podaniu czynnika IX, w tym anafilaksja. Takie reakcje mogą być pierwszym objawem pojawienia się inhibitora.
2. Nowo zdiagnozowani pacjenci z hemofilią B, a zwłaszcza ci z historią rodzinną i/ lub z mutacją genetyczną związaną ze zwiększonym ryzykiem rozwoju inhibitora, powinni pierwsze 10–20 podań koncentratu czynnika IX otrzymać w ośrodku mającym możliwość leczenia ciężkich reakcji aler-

gicznych. Reakcje alergiczne mogą też wystąpić później, lecz są na ogół łagodniejsze. (Poziom 4) [71-72]

Wywołanie tolerancji układu odpornościowego

1. U pacjentów z ciężką hemofilią typu A eradykacja inhibitorów jest często możliwa przez wywołanie tolerancji układu odpornościowego (ITI; ang. *immune tolerance induction*). (Poziom 2) [73-74]
2. **Przed ITI u pacjentów z wysokim mianem inhibitora należy unikać podawania czynnika VIII, aby umożliwić spadek miana inhibitora i uniknąć ciągłej odpowiedzi pamięci. Jak już wspomniano, niektórzy pacjenci mogą rozwinąć odpowiedź anamnestyczną również po kontakcie z nieaktywnymi cząsteczkami czynnika VIII w APCC. (Poziom 2) [75]**
3. Nie istnieje optymalny schemat ITI (produkt i dawka). Międzynarodowe badanie porównujące stosowanie 50 j.m./kg trzy razy w tygodniu do podawania codziennie 200 j.m./kg zostało przerwane z uwagi na względy bezpieczeństwa (wysoka liczba krwawień u chorych otrzymujących niskie dawki czynnika) i na zbyt małą liczbę pacjentów dla uzyskania istotnych statystycznie wyników [76].
4. Odpowiedź na ITI może być mniej zadowalająca u pacjentów z umiarkowaną lub łagodną hemofilią [63].
5. Doświadczenie z ITI u pacjentów z hemofilią B z inhibitorem jest ograniczone. Zasady leczenia u tych pacjentów są podobne, lecz odsetek sukcesów – dużo niższy, szczególnie u osób, u których inhibitor jest powiązany ze skazą alergiczną.
6. **Pacjenci z hemofilią B z inhibitorem i z historią występowania ciężkich reakcji alergicznych na czynnik IX mogą podczas ITI rozwinąć zespół nerczycowy, który nie zawsze jest odwracalny po zaprzestaniu ITI. Opisywano powodzenie alternatywnych metod leczenia, w tym terapii immunosupresyjnych [77].**

Pacjent przechodzący na nowy rodzaj koncentratu

1. W przypadku zdecydowanej większości pacjentów zmiana produktu nie powoduje rozwinięcia inhibitora.
2. W rzadkich przypadkach inhibitory u leczonych wcześniej pacjentów pojawiły się wraz

z wprowadzeniem nowego rodzaju koncentratu czynnika VIII.

3. U tych pacjentów inhibitor zazwyczaj zanika po wycofaniu nowego produktu.

4. Pacjent przechodzący na inny koncentrat czynnika krzepnięcia powinien być monitorowany pod kątem rozwoju inhibitora. (Poziom 2) [53]

6.3 Choroby przenoszone drogą transfuzji i inne powikłania zakaźne

1. Zakażenia HIV, HBV i HCV przez przyjmowanie preparatów czynników krzepnięcia spowodowały wysoką śmiertelność osób z hemofilią w latach osiemdziesiątych i na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku [78, 79].
2. Wiele badań przeprowadzonych na całym świecie dowodzi, że ryzyko przeniesienia HIV, HBV oraz HCV przez koncentraty czynników krzepnięcia zostało niemal całkowicie wyeliminowane [80, 81].
3. Jest to wynik wdrożenia wielu kroków obniżających ryzyko, takich jak staranny dobór dawców, badanie pobranego osocza, inaktywacja lub usuwanie wirusów w procesie produkcyjnym oraz postęp metod diagnostycznych stosowanych w wykrywaniu patogenów wirusowych [82].
4. W ostatnim dwudziestoleciu, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, wprowadzono do użytku koncentraty czynników rekombinowanych. Produkty rekombinowane przyczyniły się znacznie do obniżenia ryzyka zakażenia.
5. **Dziś obawy budzą nowe i nieznane dotąd patogeny. Wiele z nich nie poddaje się aktualnym sposobom redukcji ryzyka zakażenia. Dotyczy to wirusów bez otoczki lipidowej i prionów, w przypadku których metody wykrywania i usuwania wciąż stanowią wyzwanie [81, 83, 84].**
6. Z uwagi na fakt, że w tym szybko zmieniającym się obszarze badań ciągle pojawiają się nowe metody leczenia pacjentów, opieka nad osobami chorymi na hemofilię z zakażeniem będącym powikłaniem leczenia powinna być

prowadzona przez specjalistę.

Zasady leczenia zakażenia HIV w hemofilii

1. Wiedza i doświadczenie w zakresie leczenia chorych na hemofilię zakażonych HIV nadal ogranicza się jedynie do opisów przypadków. Leczenie zakażenia HIV u osób z hemofilią jest zatem zasadniczo określone przez wytyczne stosowane w leczeniu ogółu zakażonych.
2. **W ramach monitorowania bezpieczeństwa krwi wszyscy chorzy z hemofilią leczeni produktami osoczopochodnymi, które nie są poddawane odpowiedniej inaktywacji wirusów, powinni być badani na obecność wirusa HIV co najmniej co 6–12 miesięcy oraz za każdym razem, kiedy zachodzą wskazania kliniczne. (Poziom 4) [85]**
3. **Rozpoznanie, opieka, rozpoczęcie leczenia i monitorowanie HIV, jak również leczenie powikłań zakażenia HIV u chorych na hemofilię powinny być takie same jak u osób, które nie chorują na hemofilię. (Poziom 2) [86, 87]**
4. Żaden z aktualnie dostępnych rodzajów leków stosowanych w zakażeniu HIV nie jest przeciwwskazany u osób z hemofilią. (Poziom 5) [88–90]

Zasady leczenia zakażenia HCV w hemofilii

1. Diagnostyka zakażenia HCV powinna obejmować:

- oznaczenie przeciwciał anti-HCV, w celu określenia, czy wystąpiła ekspozycja,
 - badanie wiremii HCV za pomocą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) u osób anti-HCV pozytywnych,
 - określenie genotypu HCV u osób z pozytywnym wynikiem HCV PCR,
 - badania funkcji wątroby oraz nieinwazyjną ocenę zwłóknienia i struktury wątroby.
2. Aktualny standard leczenia HCV to pegylowany interferon (PEG-INF) i rybawiryna. Leczenie to daje trwałą odpowiedź wirologiczną u 61% chorych na hemofilię. (Poziom 1) [91-96]
 3. Nowe leki przeciwwirusowe w połączeniu ze standardową terapią mogą zwiększyć odsetek trwałej odpowiedzi przeciwwirusowej [97].
 4. Genotyp 1 HCV oraz współistniejące zakażenie HIV stanowią niekorzystne czynniki w rokowaniu.
 5. W przypadkach, w których nie udało się osiągnąć eradykacji HCV, zalecane jest regularne monitorowanie (co 6–12 miesięcy) w kierunku rozwoju niewydolności wątroby. (Poziom 3) [98]

Zasady leczenia zakażenia HBV w hemofilii

1. Wszyscy chorzy z hemofilią leczeni za pomocą produktów osoczo pochodnych, które nie są poddawane odpowiedniej inaktywacji wirusów, powinni być badani na obecność antygenów HBV i przeciwciał anti-HBV co najmniej co 6–12 miesięcy oraz za każdym razem, kiedy zachodzą do tego wskazania kliniczne. (Poziom 4) [99]
2. Aktywne zakażenie HBV powinno być leczone zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi i protokołami.
3. **Pacjenci pozbawienie odporności na HBV powinni otrzymać szczepionkę anti-HBV. Po podaniu szczepionki należy ponownie oznaczyć przeciwciała anti-HBV. (Poziom 4) [99-101]**
4. Chorzy na hemofilię, u których nie uzyskano serokonwersji, powinni zostać ponownie zaszczepieni podwójną dawką szczepionki przeciw HBV. (Poziom 4) [99, 102]

Zasady leczenia zakażeń bakteryjnych w hemofilii

1. **U osób z hemofilią obecność urządzeń do dostępu żylnego (portów), zabiegi artroplastyki i inne interwencje chirurgiczne stanowią czynniki ryzyka zakażeń bakteryjnych [103–105].**
2. Ogólnie, w leczeniu wylewów krwi do stawów należy unikać punkcji stawu, chyba że wykonywana jest ona wcześniej w odpowiedniej osłonie czynnika krzepnięcia i z zachowaniem ścisłych zasad aseptyki, w celu uniknięcia zakażenia [106, 107].
3. Krwawienie powoduje opóźnienie gojenia oraz nasilenie infekcji i powinno być w związku z tym należnie opanowane [108].
4. U pacjentów z hemofilią najważniejsza jest opanowanie źródła infekcji [109, 110].

Literatura

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.
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.

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 xperience. *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 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 OrthopRelat 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 Imaging 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, Radomski 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.
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 haematoma 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* 2002; 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.
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 or assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
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, Warrier 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.
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.
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, retreatment 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, Mauser-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.

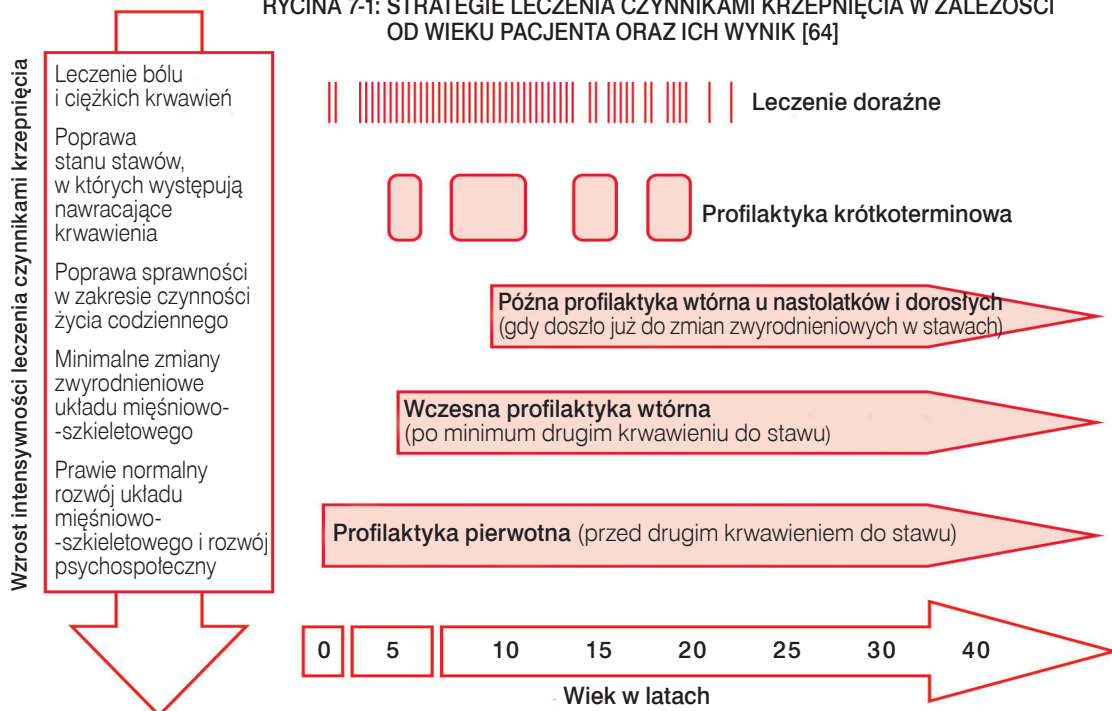
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.
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, Kostering 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* 2002 May;8(3):360-8.

7 POZIOM CZYNNIKA KRZEPNIĘCIA W OSOCZU I CZAS PODAWANIA

7.1 Wybór protokołu leczenia czynnikiem

1. Przedstawiona na ryc. 7.1 zależność między możliwymi protokołami leczenia czynnikiem a ich wynikami obrazuje wybór, jakiego należy dokonać przy określaniu dawki i schematu podawania koncentratów czynników krzepnięcia.
2. Choć podstawowym celem terapii jest umożliwienie chorym prowadzenia normalnego życia, nie we wszystkich sytuacjach można
3. to u chorych na hemofilię uzyskać natychmiastowo.
4. Szeroki zakres dawek, jakie są podawane chorym na hemofilię, jest nieunikniony i wynika z różnej dostępności preparatów w poszczególnych krajach. W miarę zwiększania się dostępności preparatów używanych w leczeniu, mniejsze dawki mogą z biegiem czasu być zwiększane.

RYCINA 7-1: STRATEGIE LECZENIA CZYNNIKAMI KRZEPNIĘCIA W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU PACJENTA ORAZ ICH WYNIK [64]



4. W Tabelach 7.1 i 7.2 na kolejnych stronach podano ogólnie stosowane zalecenia dotyczące najwyższego stężenia czynników w osoczu i czasu trwania terapii odzwierciedlające sytuację w państwach, w których nie ma ograniczeń co do wykorzystywanych preparatów (Tabela 7.1), i tam, gdzie te ograniczenia występują (Tabela 7.2).
5. Niższe dawki podawane w leczeniu krwawień domięśniowych i dostawowych wymienione w Tabeli 7.2 mogą być niewystarczające, aby zapobiec rozwojowi skłonności do nawracających krwawień dostawowych oraz niekształceniom powodującym znaczną niepełnosprawność.
6. Wykazano, że wyższe dawki podane w Tabeli 7.1 zapobiegają uszkodzeniu stawów, przy czym optymalna dawka wciąż wymaga dokładnego określenia.
7. W definiowaniu zalecanych dawek bardzo ważne są badania obserwacyjne, dokumentujące wyniki leczenia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego po zastosowaniu określonej dawki i protokołu podawania czynnika.
8. Dawki koncentratów czynników krzepnięcia podawane w profilaktyce bywają różne w różnych krajach, a także w poszczególnych ośrodkach w tym samym kraju.
9. **Powszechnie podawana w profilaktyce dawka wynosi 25–40 j.m./kg, 2–3 razy w tygodniu (więcej informacji w rozdziale 1) [1-3].**
10. **W przypadkach, w których występują większe ograniczenia kosztów, leczenie profilaktyczne można rozpocząć przy zastosowaniu niższych dawek wynoszących 10–20 j.m./kg, 2–3 razy w tygodniu. (Poziom 2) [4, 5]**

**TABELA 7-1: ZALECANE MAKSYMALNE POZIOMY CZYNNIKA W OSOCZU I CZAS PODAWANIA
(PRZY BRAKU ISTOTNYCH OGRANICZEŃ ŚRODKÓW NA LECZENIE)**

Miejsce krwawienia	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	POŻĄDANY POZIOM (j.m./dl)	CZAS TRWANIA (DNI)	POŻĄDANY POZIOM (j.m./dl)	CZAS TRWANIA (DNI)
Staw	40–60	1–2 lub dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi	40–60	1–2 lub dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi
Mięsień powierzchowny, bez zaburzeń nerwowo-naczyniowych (z wyjątkiem m. biodrowo-lędźwiowego)	40–60	2–3, czasem dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi	40–60	2–3, czasem dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi
M. biodrowo-lędźwiowy i mięśnie głębokie z zaburzeniami nerwowo-naczyniowymi lub poważna utrata krwi				
• dawka początkowa	80–100	1–2	60–80	1–2
• dawka podtrzymująca	30–60	3–5, czasem dłużej, jako wtórna profilaktyka podczas fizjoterapii	30–60	3–5, jako wtórna profilaktyka podczas fizjoterapii
OUN/ głowa				
• dawka początkowa	80–100	1–7	60–80	1–7
• dawka podtrzymująca	50	8–21	30	8–21
Gardło i szyja				
• dawka początkowa	80–100	1–7	60–80	1–7
• dawka podtrzymująca	50	8–14	30	8–14
Przewód pokarmowy				
• dawka początkowa	80–100	7–14	60–80	7–14
• dawka podtrzymująca	50		30	
Nerka	50	3–5	40	3–5
Głębokie skaleczenie	50	5–7	40	5–7
Duży zabieg chirurgiczny				
• przed zabiegiem	80–100		60–80	
• po zabiegu	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1–3 4–6 7–14
Mniejszy zabieg chirurgiczny				
• przed zabiegiem	50–80		50–80	
• po zabiegu	30–80	1–5, w zależności od wykonywanego zabiegu	30–80	1–5, w zależności od wykonywanego zabiegu

TABELA 7-2: SUGEROWANE MAKSYMALNE POZIOMY CZYNNIKA W OSOCZU I CZAS PODAWANIA (PRZY OGRANICZONYCH ŚRODKACH NA LECZENIE)

MIEJSCE KRWAWIENIA	HEMOFILIA A		HEMOFILIA B	
	POŻĄDANY POZIOM (j.m./dl)	CZAS TRWANIA (DNI)	POŻĄDANY POZIOM (j.m./dl)	CZAS TRWANIA (DNI)
Staw	10–20	1–2 lub dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi	10–20	1–2 lub dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi
Mięsień powierzchowny, bez zaburzeń nerwowo-naczyniowych (z wyjątkiem m. biodrowo-lędźwiowego)	10–20	2–3, czasem dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi	10–20	2–3, czasem dłużej, jeśli brak oczekiwanej odpowiedzi
Mięsień biodrowo-lędźwiowy i mięśnie głębokie z zaburzeniami nerwowo-naczyniowymi lub poważna utrata krwi				
• dawka początkowa	20–40		15–30	
• dawka podtrzymująca	10–20	3–5, czasem dłużej, jako wtórna profilaktyka podczas fizjoterapii	10–20	3–5, jako wtórna profilaktyka podczas fizjoterapii
OUN/ głowa				
• dawka początkowa	50–80	1–3	50–80	1–3
• dawka podtrzymująca	30–50 20–40	4–7 8–14	30–50 20–40	4–7 8–14
Gardło i szyja				
• dawka początkowa	30–50	1–3	30–50	1–3
• dawka podtrzymująca	10–20	4–7	10–20	4–7
Przewód pokarmowy				
• dawka początkowa	30–50	1–3	30–50	1–3
• dawka podtrzymująca	10–20	4–7	1–20	4–7
Nerka	20–40	3–5	15–30	3–5
Głębokie skaleczenie	20–40	5–7	15–30	5–7
Duży zabieg chirurgiczny				
• przed zabiegiem	60–80		50–70	
• po zabiegu	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14	30–40 20–30 10–20	1–3 4–6 7–14
Mniejszy zabieg chirurgiczny				
• przed zabiegiem	40–80		40–80	
• po zabiegu	20–50	1–5, w zależności od wykonywanego zabiegu	20–50	1–5, w zależności od wykonywanego zabiegu

Literatura

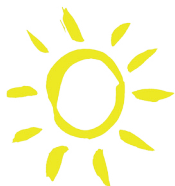
1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 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.
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.

Aneks: Poziomy dowodów naukowych, według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011

Pytanie	Poziom 1*	Poziom 2*	Poziom 3*	Poziom 4*	Poziom 5*
Jak powszechny jest ten problem?	Lokalne i bieżące przeglądy prób losowych	Systematyczny przegląd badań, które mogą służyć jako punkt odniesienia dla lokalnych warunków**	Lokalna próba nielosowa**	Seria przypadków**	Nie dotyczy
Czy ten test diagnostyczny lub monitorujący jest dokładny? (diagnoza)	Systematyczny przegląd badań przekrojowych z konsekwentnie stosowanymi punktami odniesień i zaślepieniem	Jednostkowe przeglądy badań przekrojowych z konsekwentnie stosowanymi punktami odniesień i zaślepieniem	Badania nieciągłe lub badania bez konsekwentnie stosowanych punktów odniesień**	Badania kliniczno-kontrolne lub przypadki, w których punkt odniesienia jest słaby lub nie jest niezależny	Wnioskowanie dedukcyjne (oparte na mechanizmie działania)
Co się stanie, jeśli nie dodamy terapii? (prognoza)	Systematyczny przegląd badań kohorty początkowej	Badania kohorty początkowej	Badanie kohortowe lub ramię kontrolne badania randomizowanego*	Studia przypadków lub badań kliniczno-kontrolnych, bądź prognostyczne badania kohortowe o niskiej jakości**	Nie dotyczy
Czy ta interwencja pomaga? (korzyści z terapii)	Systematyczny przegląd badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczego przypadku	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi**	Wnioskowanie dedukcyjne (oparte na mechanizmie działania)
Jakie są CZĘSTE skutki negatywne? (szkodliwość terapii)	Systematyczny przegląd badań randomizowanych, systematyczny przegląd zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych, randomizowana próba terapeutyczna pojedynczego przypadku lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Jedno badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/ badanie obserwacyjne (postmarketingowy nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu), pod warunkiem, że istnieje wystarczająca liczba przypadków, by wykluczyć częste skutki negatywne. (W odniesieniu do długofalowych skutków negatywnych czas obserwacji musi być dostatecznie długi).**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi**	Wnioskowanie dedukcyjne (oparte na mechanizmie działania)
Jakie są RZADKIE skutki negatywne? (szkodliwość terapii)	Systematyczny przegląd badań randomizowanych lub pojedyncze studium przypadku	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem			
Czy ten test (wczesnego wykrywania) zasługuje na uwagę? (badania przesiewowe)	Systematyczny przegląd badań randomizowanych	Badanie randomizowane	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe lub obserwacyjne**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi**	Wnioskowanie dedukcyjne (oparte na mechanizmie działania)

* Poziom wiarygodności może być obniżony na podstawie niskiej jakości badania, braku precyzji, pośredniego charakteru badania (populacja, interwencja, porównanie i wyniki w badaniu są niezgodne z charakterystyką docelowej grupy pacjentów), braku spójności między badaniami lub bardzo małej absolutnej wartości wielkości efektu (*effect size*). Podwyższenie poziomu jest możliwe, jeżeli istnieje duża lub bardzo duża wartość wielkości efektu (*effect size*).

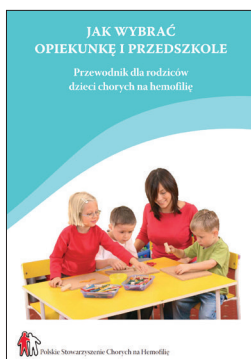
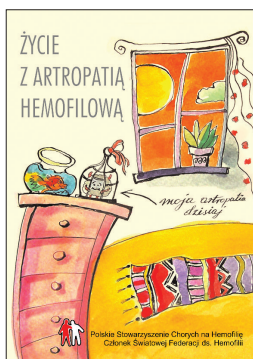
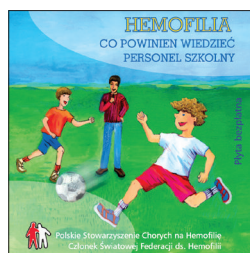
** Systematyczny przegląd jest z reguły lepszy od jednostkowego badania.

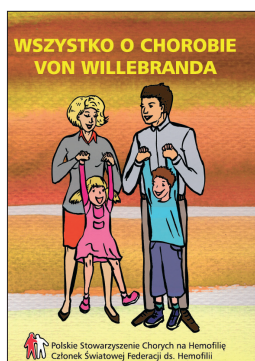
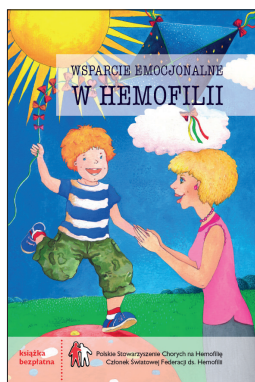
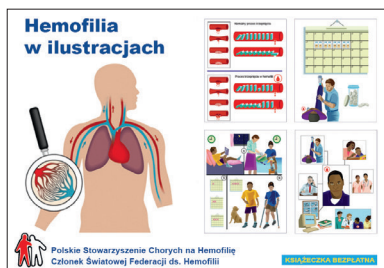
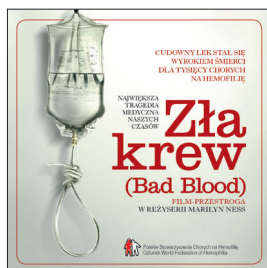


GDZIE SZUKAĆ DODATKOWYCH INFORMACJI

Jeśli chcesz uzyskać więcej informacji, skontaktuj się z ośrodkiem leczenia hemofilii lub z Polskim Stowarzyszeniem Chorych na Hemofilię (ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa)

Strona internetowa: www.hemofilia.org.pl







„Pejzaż”, rys. Parys Olszewski, chory na hemofilię, 15 lat

Adresy kół terenowych Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię:

GDAŃSK, ul. Magnoliowa 11, 80-126 Gdańsk

KALISZ, ul. Kaszubska 9 (RCKiK), 62-800 Kalisz

KATOWICE, ul. Reymonta 8, 40-029 Katowice

KRAKÓW, ul. Kmiotowicza 10, 30-092 Kraków

LUBLIN, ul. Sapiehy 2/3, 20-092 Lublin

ŁÓDŹ, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

OLSZTYN, ul. H. Sawickiej 27 (RCKiK), 10-247 Olsztyn

PODLASKIE, ul. Długa 104, 18-200 Wysokie Mazowieckie

POMORZE I KUJAWY, ul. Chodkiewicza 44, 85-667 Bydgoszcz

POZNAŃ, ul. Grunwaldzka 125a, 60-313 Poznań

RZESZÓW, ul. Strzelnicza 20a/2, 35-103 Rzeszów

SZCZECIN, Al. Wojska Polskiego 80/82 (RCKiK), 70-482 Szczecin

WARSZAWA, ul. I. Gandhi 14, 02-776 Warszawa

WROCŁAW, ul. Czerwonego Krzyża 5 (RCKiK), 50-345 Wrocław

Prosimy o wpłacanie 1% podatku na rzecz Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię.

Pieniądze są wykorzystywane m.in. na wydawanie publikacji dotyczących hemofilii.

Od właściwego leczenia hemofilii w nagłych przypadkach zależy życie i zdrowie chorych na hemofilię. *Wytyczne leczenia hemofilii*, przygotowane przez World Federation of Hemophilia, powinny znaleźć się nie tylko w biblioteczkach każdego hematologa, ale także na wszystkich szpitalnych oddziałach ratunkowych w Polsce. Lekarze w nagłych przypadkach powinni mieć możliwość skorzystania z tych zaleceń.

Wytyczne leczenia hemofilii zawierają rekomendacje dotyczące klinicznego prowadzenia chorych na hemofilię. Wszystkie zalecenia poparte są najlepszymi dostępnymi w literaturze dowodami. W *Wytycznych* znalazły się m.in. zagadnienia dotyczące leczenia różnego rodzaju krwawień, postępowania w przypadku pojawienia się inhibitora czynnika krzepnięcia, leczenia artropatii hemofilowej, poradnictwa genetycznego, kompleksowej opieki nad chorymi.

Publikacja bezpłatna. Została wydana dzięki funduszom pochodzącym z odliczenia 1% podatku na Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię jako Organizację Pożytku Publicznego.



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Członek World Federation of Hemophilia

WYTYCZNE LECZENIA HEMOFILII

przygotowane przez
World Federation of Hemophilia



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Członek World Federation of Hemophilia