

WFH-ის ჰემოფილიის მართვის გაიდლაინი

მე-3 გამოცემა

აღნიშნული გაიდლაინი პირველად გამოქვეყნებულ იქნა ინგლისურ ენაზე John Wiley & Sons Ltd-ს მიერ ჟურნალ ჰემოფილიაში; Epub 3 AUG 2020.DOI: 10.1111/hae.14046. გაიდლაინი გადათარგმნილია და გამოცემულია მათი ნებართვით.

© John Wiley and Sons Ltd., 2020

ეს პუბლიკაცია თავდაპირველად გამოქვეყნდა ინგლისურ ენაზე ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის (WFH) მიერ და ქართულ ენაზე ითარგმნა მათი ნებართვით.

WFH არ არის პასუხისმგებელი ნათარგმნ ვერსიაში დაშვებულ რაიმე შეცდომაზე ან განსხვავებაზე ორიგინალ ინგლისურ ვერსიასთან შედარებით.

პუბლიკაცია ნათარგმნია თბილისის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრის მიერ, 2022 წელს. მთარგმნელები: მარინა მდივნიშვილი, თამარ ნადირაძე.

პუბლიკაციის მართებულად ციტირებისთვის გამოიყენეთ შემდეგი: Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

გაიდლაინი გამოიცა საქართველოს ჰემოფილიისა და დონორობის ასოციაციის მხარდაჭერით.

World Federation of Hemophilia 1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
E-mail: wfh@wfh.org www.wfh.org

დანართი

WFH-ის გაიდლაინი ჰემოფილიის მართვისთვის, მე-3 გამოცემა

ალოკ სრივასტავა¹ | ელენა სანტაგოსტინო² | ელისონ დუგალი³ | სტივ ქითჩენი⁴ | მეგან სუთერლანდი⁵ | სტივენ ვ. პაიპინი⁶ | მანუელ კარკაო⁷ | ჯონი მაჰლანგუ⁸ | მარგარეტ ვ. რაგნი⁹ | ჯერზი ვინდიგა¹⁰ | ადოლფო ლინასი¹¹ | ნიკოლას ჯ. გოდარდი¹² | რიჩა მოჰანი¹³ | პრადიპ მ. პუნუსი¹⁴ | ბრაიან მ. ფელდმანი¹⁵ | სანდრა ზელმან ლუისი¹⁶ | ჰ.მარიკე ვან დენ ბერგი¹⁷ | გლენ ფ. პირსი¹⁸ | WFH-ის ჰემოფილიის მართვის შესახებ გაიდლაინის შემქმნელების და თანაავტორების სახით*

- 1 ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი
- 2 ანჟელო ბიანკი ბონომის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრი, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, მილანი, იტალია და ზობი, ბაზელი, შვეიცარია
- 3 ბავშვთა და ზრდასრულთა სტომატოლოგიური ჰოსპიტლის სპეციალური სტომატოლოგიური მკურნალობის განყოფილება, სტომატოლოგიური მეცნიერების სკოლა, დუბლინის კოლეჯი სამება, დუბლინის საუნივერსიტეტო სტომატოლოგიური ჰოსპიტალი, დუბლინი, ირლანდია
- 4 კოაგულაციის დეპარტამენტი, შეფილდის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრი, ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი შეფილდის სასწავლო ჰოსპიტლები, შეფილდი, გაერთიანებული სამეფო
- 5 ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი მანჩესტერის სასწავლო ჰოსპიტლები, მანჩესტერი, გაერთიანებული სამეფო
- 6 პედიატრიის და პათოლოგიის დეპარტამენტები, მიჩიგანის უნივერსიტეტი, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ
- 7 პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, ჰოსპიტალი დაავადებული ბავშვებისთვის, ტორონტო, ონტარიო, კანადა
- 8 მოლეკულური მედიცინისა და ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ვიტვოთერზანდის უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის ეროვნული ლაბორატორიული სერვისი, იოჰანესბურგი, სამხრეთ აფრიკა
- 9 ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 10 შინაგანი მედიცინისა და ჰემოსტაზის დარღვევების მეტაბოლური დარღვევების და ჰემოსტაზის ლაბორატორია, ჰემატოლოგიისა და სისხლის გადასხმის ინსტიტუტი, ვარშავა, პოლონეთი
- 11 Fundacion Santa Fe de Bogota და Universidad de los Andes, ბოგოტა, კოლუმბია
- 12 ტრავმის და ორთოპედიის დეპარტამენტი, სამეფო უფასო ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 13 გონების შთაგონების საზოგადოება კვლევისა და განვითარებისთვის, ნიუ დელი, ინდოეთი
- 14 ორთოპედიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი
- 15 რევმატოლოგიის განყოფილება, პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, ჰოსპიტალი დაავადებული ბავშვებისთვის, ტორონტო, ონტარიო, კანადა
- 16 EBQ კონსულტინგი, LLC, ნორსბრუკი, ილინოისი, აშშ
- 17 PedNet ჰემოფილიის კვლევის ფონდი, ბაარნი, ნიდერლანდები
- 18 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა

Correspondence: World Federation of Hemophilia, 1425 boul. René-Lévesque Ouest, Suite 1200, Montreal, QC, H3G 1T7, Canada. Email: Treatment-Guidelines@WFH.org

*აბდელაზიზ ალ შარიფი (ამანი, იორდანია), მანუელ ა. ბარსლაგი (ბემელი, ნიდერლანდები), ლიზა ბეგლი (ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო), ერიკ ბერნტორპი (მალმიოს თრომბოზისა და ჰემოსტაზის ცენტრი, ლუნდის უნივერსიტეტი, მალმიო, შვედეთი), გრეგ ბლეიმი (მოზრდილთა სისხლდენით დაავადებების კლინიკა, ვინიპეგის ჯანმრთელობის მეცნიერებების ცენტრი, ვინიპეგი, MB, კანადა), მარკ ბრუკერი (ძველად ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), ფრანცისკო დე პაულა კარეტა (ფარმაციის და კვების დეპარტამენტი, ესპირიტო სანტო ალეგრეს ფედერალური უნივერსიტეტი, ალეგრე, ესპირიტო სანტო, ბრაზილია), კიმ ჩიუ (კუალა ლუმპური, მალაიზია), დონა კოფინი (ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), კარლოს დ. დე ბრასი (Instituto de Investigaciones Hematológicas and Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, ბუენოს აირესი, არგენტინა), პიეტ დე კლეინი (Van Creveldkliniek, უტრეხტის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი, უტრეხტი, ნიდერლანდები), ჯერარდ დოლანი (გაის და ნმ. ტომასის ჰოსპიტლები ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო), ვინსენტ დუმეზი (სრულყოფილების ცენტრი პაციენტებთან და საზოგადოებასთან პარტნიორობით, მონრეალის უნივერსიტეტი, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), გაეტან დუპორი (ლიონი, საფრანგეთი), კარმენ ესკურიოლა ეტინგსპაუსენი (რაინ მაინის ჰემოფილიის ცენტრი, ფრანკფურტ-მორფელდენი, გერმანია), მელანი მ. გოლობი (EBQ კონსულტინგი, LLC, ოლიმპია, WA, აშშ), ემნა გუიდერი (სამედიცინო სკოლა, ტუნისის ელ მანარის უნივერსიტეტი, ჰემოფილიის ცენტრი, აზიზა ოთმანა ჰოსპიტალი, ტუნისი, ტუნისი), ლუსი ტ. ჰენრი (ოტავა, ონტარიო, კანადა), დები ჰამი (ჰემოფილიის მსოფლიო

ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), მეთიუ ჯექსონი (სრულყოფილების ცენტრი პაციენტებთან და საზოგადოებასთან პარტნიორობით, მონრეალის უნივერსიტეტი, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), რადოსლავ კაჩმარეკი (პედიატრიის დეპარტამენტი, ინდიანას უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, ინდიანაპოლისი, ინდიანა, აშშ), ქეით ქეარი (დიდი ორმონდის ქუჩის ბავშვთა ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო), ბარბარა ა. კონკლი (Bloodworks Northwest და ჰემატოლოგიის განყოფილება, ვაშინგტონის უნივერსიტეტი, სიეტლი, WA, აშშ), როლფ ც. რ. ლიუნგი (კლინიკური მეცნიერებების დეპარტამენტი - პედიატრია, ლუნდის უნივერსიტეტი, ლუნდი, შვეიცარია), სილმარა ა. დე ლიმე მონტალვაო (INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, კამპინასი, სან-პაულუ, ბრაზილია), ავგუსტას ნეძინსკასი (არიოგალა, ლიეტუვა), სონია ო'ჰარა (HCD Economics, ჩესტერი, გაერთიანებული სამეფო), მარგარეტ ც. ოზელო (INCT do Sangue Hemocentro, კამპინასის უნივერსიტეტი, კამპინასი, სან-პაულუ, ბრაზილია), ჯანლუიჯი პასტა (Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, პავია, იტალია), დევიდ ენრიკე პრეზა ერნანდესი (მეხიკო, მექსიკა), ბრედლი რეინერი (კეიპ ტაუნი, სამხრეთ აფრიკა), ფიონა რობინსონი (ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა), რ. სათიანარაიანანი (ჩენაი, ინდოეთი), ტომას ჯ. სკოფილდი (EBQ კონსულტინგი, LLC, სანტა მონიკა, CA, აშშ), ენდრიუ სელვაჯი (მელბურნი, ავსტრალია), შრიმატი შეთი (ICMR- იმუნოჰემატოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, KEM ჰოსპიტალი, მუმბაი, ინდოეთი), მაურა სოსტაქი (EBQ კონსულტინგი, LLC, ფილადელფია, PA, აშშ), ელისონ სორითი (მონსა უნივერსიტეტი, მელბურნი, ავსტრალია), ეკავატ სუვანტაროჟი (ბანგკოკი, ტაილანდი), კლოდ ტაიოუ ტაგნი (ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, იაოუნდეს I უნივერსიტეტი და იაოუნდეს საუნივერსიტეტო სასწავლო ჰოსპიტალი, იაოუნდე, კამერუნი), პიერ ტულონი (Université Côte d'Azur and Hôpital Pasteur – CHU Nice, ნიცა, საფრანგეთი).

შეჯამება

ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის (WFH) გაიდლაინის ახალი გამოცემა, რომელიც განკუთვნილია ჰემოფილიის მართვისთვის, გამოდის ამ დაავადების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ევოლუციის მნიშვნელოვან ეტაპზე. 2012 წელს გაიდლაინის მეორე გამოცემის გამოქვეყნების შემდეგ უზარმაზარი პროგრესი იქნა მიღწეული ჰემოფილიის მართვის სხვადასხვა ასპექტში. აქ იგულისხმება როგორც გენეტიკური შეფასება, ასევე ისეთი ინოვაციური თერაპიული საშუალებები, როგორიცაა გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორი VIII (FVIII) და ფაქტორი IX (FIX) პროდუქტები, ბი-სპეციფიკური ანტისხეული და ჰემოსტაზის დამაბალანსებელი მედიკამენტები, რომლებიც ამჟამად კლინიკურ კვლევების ეტაპზეა. ყველა ზემოთჩამოთვლილი მედიკამენტი გვაძლევს საშუალებას მივაღწიოთ უფრო ეფექტურ ჰემოსტაზს, ვიდრე ეს ადრე იყო შესაძლებელი. სამკურნალო ნამდებების ლაბორატორიული მონიტორინგი უკეთ იქნა განსაზღვრული და პროფილაქტიკა აღიარებულ იქნა სისხლდენის ბუნებრივი ისტორიის შეცვლის საუკეთესო საშუალებად. ინჰინიტორების მქონე პაციენტების მკურნალობისთვის არსებობს მაღალეფექტური ნამდები. ფართოდ გამოიყენება შედეგების შეფასების დამტკიცებული ინსტრუმენტები. ყველა ეს მიღწევა და სიახლე ასახულია

WFH-ის მიერ გაიდლაინზე პასუხისმგებლობის უარყოფა

ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია (WFH) არ ანიჭებს უპირატესობას რომელიმე კონკრეტულ სამკურნალო საშუალებას ან მწარმოებელს; ნებისმიერი პროდუქტის სახელის ხსენება არ უნდა იყოს აღქმული როგორც WFH-ის მხრიდან მხარდაჭერა. WFH არ ეწევა კლინიკურ საქმიანობას და არავითარ შემთხვევაში არ უწევს რეკომენდაციას განსაზღვრული პირებისათვის რაიმე სპეციფიკურ მკურნალობას. გაიდლაინის მიზანია ზოგადი ინფორმაციის მოწოდება და ეფუძნება პოპულაციური დონის კვლევას. გაიდლაინი არ არის განკუთვნილი ცალკეული ადამიანის მკურნალობისთვის ან მოვლისთვის და არ ანაცვლებს პროფესიონალურ სამედიცინო დახმარებას, მკურნალი ექიმის რჩევას და/ან მედიკამენტის ჩანართის ინფორმაციას. ის უნდა იყოს გამოყენებული როგორც საგანმანათლებლო რესურსი, რომელიც ხელს შეუწყობს პაციენტების, მომვლელებისა და ექიმების მიერ ინფორმირებული გადაწყვეტილების ერთობლივ მიღებას.

გარდა ამისა, გაიდლაინი შესაძლოა არ იყოს სრულყოფილი და ზუსტი, რადგან ამ გამოცემის გამოსვლის შემდეგ შესაძლოა გამოქვეყნდეს ახალი კლინიკური კვლევები, მიღებულ იქნას ახალი სამკურნალო საშუალებები, სამედიცინო მოწყობილობები ან გამოყენების

WFH-ის გაიდლაინების მესამე გამოცემაში. აგრეთვე მოცემულია ახალი თავი მკურნალობის პრინციპების შესახებ, რომლის მიზანია ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის სისტემის ჩამოყალიბებისთვის საჭირო ინფორმაციის მოწოდება. ამ გამოცემაში შესული რეკომენდაციები ჩამოყალიბებულია მტკიცებულებებზე და კონსენსუსზე დაფუძნებული მეთოდოლოგიით, ექიმების მულტიდისციპლინარული გუნდისა და კარგად გათვითცნობიერებული ჰემოფილიის მქონე პირების მიერ. მართალია, გაიდლაინი ძირითადად გამიზნულია სამედიცინო სფეროს წარმომადგენლებზე, მაგრამ ის ასევე ძალიან სასარგებლო უნდა იყოს ჰემოფილიის მქონე პირებისათვის და აგრეთვე საადვოკატო ორგანიზაციებისთვის.

საკვანძო სიტყვები

სისხლდენითი დაავადებები, ჰემოფილია, მართვის გაიდლაინები, ჰემოსტაზის ახალი პროდუქტები, შედეგები, მკურნალობა

WFH-ის მესამე გამოცემა გაიდლაინისა ჰემოფილიის მართვის შესახებ მოწონებულია აზია-წყნარი ოკეანის რეგიონის თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საზოგადოების, ჰემოფილიის ევროპული კონსორციუმისა და ჰემოფილიის ეროვნული ორგანიზაციის (აშშ) მიერ.

ჩვენებები. ლიტერატურის კომპლექსური და სისტემური მიმოხილვის საფუძველზე WFH მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ გაიდლაინში რთავს მონაცემებს კოლეგების მიერ გამოქვეყნებული ლიტერატურიდან. მიუხედავად იმისა, რომ ეს ნაშრომები შესაბამისობაში იყო გაიდლაინში ჩართვის კრიტერიუმებთან და WFH-მ ისინი მიიჩნია გაიდლაინის შექმნის დროისთვის საუკეთესოდ ზოგადკლინიკური ინფორმაციის თვალსაზრისით, ეს მტკიცებულებები ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ხარისხით და მეთოდოლოგიის სიზუსტით.

WFH და მისი თანამდებობის პირები, კომიტეტები, წევრები, თანამშრომლები, გაიდლაინის ავტორები და მიმომხილველები („WFH-ის შემადგენელი ნაწილები“) პასუხისმგებლობას იხსნიან მის სიზუსტესა და სრულყოფილებაზე, ასევე არ გასცემენ გარანტიებს, არც გამოხატულს და არც დაფარულს. WFH-ის შემადგენელი სუბიექტები აგრეთვე არ აგებენ პასუხს ყოველგვარ ზარალზე (მათ შორის განუსაზღვრელად პირდაპირი, არაპირდაპირი, შემთხვევითი, საჯარიმო და შედეგობრივი ზარალი), რომელიც გამომწვეული შეიძლება იყოს გაიდლაინის გამოყენებით, გამოყენების უუნარობით ან გაიდლაინში არსებული მოსაზრებების, ინფორმაციის ან პროცედურების გამოყენების შედეგად, მიუხედავად ყოველგვარი სამართლებრივი თეორიისა და იმისა, იყო თუ არა გაიდლაინში ინფორმაცია ამგვარი ზარალის შესაძლებლობის შესახებ.

სარჩევი

შესავალი

თავი 1: მკურნალობის პრინციპები

1.1 პრინციპი 1: ჰემოფილიის მკურნალობა და კოორდინაცია	10
ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა	13
ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრების ქსელი	13
პაციენტთა ეროვნული რეესტრი	13
ჰემოფილიის წამლების ეროვნული და რეგიონალური უზრუნველყოფა	13
1.2 პრინციპი 2: უსაფრთხო შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებზე, სხვა ჰემოსტატიურ და დამატებითი სამკურნალო საშუალებებზე ხელმისაწვდომობა	14
უსაფრთხო და ეფექტური შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები	14
ახალი წამლები და მკურნალობის პოტენციური გზები	14
1.3 პრინციპი 3: ლაბორატორიული მომსახურება და ჰემოფილიის გენეტიკური დიაგნოსტიკა	16
ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და ტესტირება	16
ჰემოფილიის გენეტიკური შეფასება	16
1.4 პრინციპი 4: განათლება და ტრენინგი ჰემოფილიის მკურნალობაში	17
სამედიცინო პერსონალის დაკომპლექტება	17
1.5 პრინციპი 5: კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური კვლევა	17
1.6 პრინციპი 6: გადაუდებელი დახმარება სისხლდენის დროს	18
1.7 პრინციპი 7: ჰემოფილიის მულტიდისციპლინარული მკურნალობა	18
პაციენტის თვითმკურნალობა და უფლებამოსილება	18
პედიატრიული პაციენტების მართვის ცვლილება	19
მოზრდილ ასაკში	19
1.8 პრინციპი 8: რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპია (პროფილაქტიკა)	19
1.9 პრინციპი 9: ინჰიბიტორის მქონე პაციენტების მართვა	20
1.10 პრინციპი 10: საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებების მართვა	20
1.11 პრინციპი 11: სპეციფიკური მდგომარეობებისა და თანმხლები დაავადებების მართვა	20
ჰემოფილიის გენის მატარებლები	21
ქირურგია და სხვა ინვაზიური პროცედურები	21
თანმხლები დაავადებების მართვა	21
ასაკთან დაკავშირებული სამედიცინო პრობლემები	21
სისხლით გადამტანი ინფექციური დაავადებების მართვა	21
1.12 პრინციპი 12: შედეგების შეფასება	22
ლიტერატურა	23

თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა

2.1 შესავალი	25
ჰემოფილია A და B	25
კლინიკური დიაგნოზი	26
სისხლდენითი გამოვლინებები	26
პაციენტის/მომვლელის განათლება	26

2.2 კომპლექსური მკურნალობა	26
კომპლექსური მკურნალობის ძირითადი კომპონენტები	26
კომპლექსური მკურნალობის გუნდი	26
პაციენტის/მომვლელის ურთიერთთანამშრომლობა და გადაწყვეტილების მიღება	27
2.3 ფიტნესი და ფიზიკური აქტივობა	31
2.4 დამატებითი თერაპია	32
2.5 სახლში მკურნალობა	33
შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპია	34
ახალი შემადგენელი წამლები	34
თვითმკურნალობა	35
ცენტრალური ვენის კათეტერი	36
2.6 ტკივილის მართვა	37
ვენაში პუნქციით გამოწვეული ტკივილი	37
სახსარშიდა ან კუნთში სისხლდენით გამოწვეული ტკივილი	37
პოსტოპერაციული ტკივილი	38
ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიით გამოწვეული ტკივილი	38
კბილის ტკივილი	39
2.7 სტომატოლოგიური დახმარება	39
პირის ღრუს მოვლა	40
ქირურგიული სტომატოლოგია და ინვაზიური პროცედურები	40
2.8 პედატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლა	42
ლიტერატურა	44

თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი

3.1 შესავალი	47
3.2 კოაგულაციის ლაბორატორიული ტესტირება დიაგნოსტიკის პრინციპები	47
ტექნიკური ასპექტები	47
მონიტორინგი VIII/IX ფაქტორების ინფუზიის შემდგომ განვრთნილი პერსონალი	53
3.3 სწორი აღჭურვილობისა და რეაგენტების გამოყენება აღჭურვილობა	59
რეაგენტები	60
3.4 ხარისხის უზრუნველყოფა	60
ხარისხის შიდა კონტროლი	60
ხარისხის გარე შეფასება	60
ლიტერატურა	61

თავი 4: გენეტიკური შეფასება

4.1 შესავალი	65
4.2 ჩვენებები გენეტიკური შეფასებისთვის	66
4.3 პრობანდების გენეტიკური ტესტირების სტრატეგია	68
4.4 გენეტიკური შეფასების ტექნიკა	69
4.5 ვარიანტების კლასიფიკაცია და აღწერა	71
4.6 ინტერპრეტაციული მოხსენებები	71
4.7 სტრატეგიები, თუ გამოწვევი ვარიანტი არ არის გამოვლენილი	72
4.8 ხარისხის გარანტია	73
ლიტერატურა	74

თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები

5.1 შესავალი	78
5.2 პროდუქტის შერჩევა	79
უსაფრთხოება და ხარისხი	79
ეფექტურობა	80

5.3 შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები (CFC-ები)	81
FVIII CFC-ები	81
FIX CFC-ები	82
გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პროდუქტები	84
5.4 შემოვლითი აგენტები	86
რეკომბინანტული აქტივირებული VIIa ფაქტორი (rFVIIa)	86
აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექსი	
კონცენტრატი (aPCC)	86
5.5 სხვა პლაზმური პროდუქტები	87
ახლად გაყინული პლაზმა (FFP)	87
კრიოპრეციპიტატი	88
5.6 სხვა ფარმაკოლოგიური საშუალებები	88
დესმოპრესინი (DDAVP)	88
ტრანექსამის მჟავა	91
ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა	92
5.7 არაფაქტორ ჩანაცვლებითი წამლები	92
შექმნის მიზეზები და მოქმედების მექანიზმი	92
შემცვლელი თერაპია	92
ჰემოსტაზის დამაბალანსებელი აგენტები	93
ლიტერატურა	93
 თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში	 96
6.1 შესავალი	96
სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორით	
ჩანაცვლებითი თერაპია	97
გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით	
ჩანაცვლებითი თერაპია	97
არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია	97
CFC-ით პროფილაქტიკის ძირითადი განსაზღვრება და	
კონცეფცია	98
პროფილაქტიკის დანყება: დრო და მიდგომა	98
6.2 პროფილაქტიკის სარგებელი (უპირატესობები)	100
პროფილაქტიკა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების	
გამოყენებით	100
პროფილაქტიკა არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი წამლების	
გამოყენებით	100
6.3 სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორით	
პროფილაქტიკა	100
დღიური დოზირების დრო SHL CFC-ებისთვის	101
6.4 გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით	
პროფილაქტიკა	102
ნახევარდაშლა/კლირენსი	102
დოზირება	102
დოზირების სიხშირე	102
დოზირების დრო EHL CFC-თვის	102
6.5 არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიით	
პროფილაქტიკა	104
6.6 ფიქსირებული/არა-მორგებული ფაქტორ	
პროფილაქტიკის რეჟიმები	104
„ერთი ზომა ერგება ყველას“ SHL ფაქტორ	
პროფილაქტიკური რეჟიმები	105
6.7 მორგებული ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმები	106
ცვლადი სიდიდეები, რომლებიც გავლენას ახდენენ	
სისხლდენით ფენოტიპზე	107
6.8 რეჟიმის დაცვა და პაციენტის/მომვლელის	
განათლება	109
6.9 პროფილაქტიკის დანახარჯები	110
6.10 დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკა შეზღუდული	
რესურსების პირობებში	111
6.11 პროფილაქტიკის ახალი დეფინიცია	111
6.12 შემდგომი სამეცნიერო კვლევების საკითხები	112
ლიტერატურა	112

თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა	114
7.1 შესავალი	114
პაციენტის/მომვლელის განათლება	115
7.2 სისხლჩაქცევა სახსარში	115
შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია	115
ტკივილის მართვა	117
დამატებითი მკურნალობა	117
ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია	118
ართროცენტები	118
7.3 ცენტრალური ნერვული სისტემა და	
ინტრაკრანიალური სისხლჩაქცევა	119
7.4 ხორხის ან კისრის არეში სისხლჩაქცევა	120
7.5 კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან/მუცლის ღრუში	
სისხლდენა	120
7.6 თირკმლისმიერი სისხლდენა (რენალური სისხლდენა)	121
7.7 სისხლჩაქცევა თვალში	122
7.8 სისხლდენა პირის ღრუში	122
7.9 ეპისტაქსისი	123
7.10 ჭრილობები და ნაკანრები	124
7.11 რბილ ქსოვილში სისხლჩაქცევა	125
7.12 CFC-ით ჩანაცვლებითი თერაპიის პრაქტიკა	125
ლიტერატურა	127
 თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები	 128
8.1 შესავალი	128
პაციენტის/მომვლელის განათლება	128
8.2 ინჰიბიტორის სკრინინგი	129
8.3 ჰემოფილია A და ინჰიბიტორები VIII ფაქტორის	
მიმართ გენეტიკური და ეკოლოგიური რისკ-ფაქტორები	131
ინჰიბიტორების გავრცელების სიხშირე1	31
დაავადების სიმძიმე	131
სისხლდენების მართვა	132
თერაპიული ვარიანტები ჰემოფილია A-ს	
ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისათვის	132
ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები	135
FVIII პროფილაქტიკა იმუნური ტოლერანტობის	
ინდექსის შემდეგ	138
პროდუქტის შეცვლა	138
8.4 ჰემოფილია B და ინჰიბიტორი IX ფაქტორის მიმართ	
გენეტიკური და ეკოლოგიური რისკ-ფაქტორები	139
ინჰიბიტორების გავრცელების სიხშირე	139
 თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები	 142
9.1 შესავალი	142
9.2 ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები	142
ჰემოფილიის დამემკვიდრება	142
ფაქტორის დონე პათოლოგიური გენის მატარებლებში	142
პათოლოგიური გენის მატარებლის ფაქტორის დონის	
ტესტირება	142
სისხლდენითი სიმპტომები	142
გენეტიკური კონსულტაცია	143
ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა	144
გენეტიკური ტესტირება	144
პრენატალური დიაგნოსტიკა	145
ორსულობა და პრენატალური დაგეგმვა	145
მშობიარობა	145
მშობიარობის შემდგომი მოვლა	146
ახალშობილთა ტესტირება	146
სპონტანური აბორტის მართვა	146
9.3 წინდაცვლათა	147
9.4 ვაქცინაციები	148
9.5 ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები	148

9.6 სექსუალობა	151	გარემო ფაქტორები	190
9.7 ფსიქოსოციალური საკითხები	152	პერსონალური ფაქტორები	190
9.8 თანმხლები დაავადებები	153	11.6 ეკონომიკური ფაქტორები	190
კიბო/ავთვისებიანი სიმსივნე	153	პირდაპირი ხარჯები	190
ცერებროვასკულარული სისხლის მიმოქცევის დარღვევა/ინსულტი	154	არაპირდაპირი ხარჯები	190
წინაგულების ფიბრილაცია	155	11.7 ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი	190
ვენური თრომბოემბოლია/თრომბოზი	156	ინსტრუმენტები, რომლებიც ყველაზე მეტად გამოიყენება ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად	190
მეტაბოლური სინდრომი	157	11.8 პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგები	191
შაქრიანი დიაბეტი	158	11.9 მონაცემთა ძირითადი ნაკრები კლინიკაში ან კვლევაში გამოსაყენებლად	192
თირკმლის დაავადება	158	ლიტერატურა	192
ოსტეოპოროზი	59		
სახსრების დეგენერაციული დაავადება	159		
9.9 ასაკთან დაკავშირებული სამედიცინო პრობლემები	159	თავი 12: მეთოდოლოგია	195
ჰიპერტენზია	160	12.1 ზოგადი ინფორმაცია	195
კორონარული არტერიის დაავადება	160	12.2 მეთოდოლოგია	195
ასაკთან დაკავშირებული ფსიქოსოციალური პრობლემები	162	პანელის შემადგენლობა: სტრუქტურა და ანალიზი	196
ლიტერატურა	163	პანელის სამუშაო პროცესი და ზედამხედველობა დაფინანსება	197
		12.3 მტკიცებულებათა ბაზის ფორმირება	197
თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გართულებები	166	კვლევების ჩართვის კრიტერიუმები	197
10.1 შესავალი	166	მონაცემთა მოპოვება და მტკიცებულებათა ცხრილების ფორმირება	198
პაციენტის/მომვლელის განათლება	166	12.4 ოფიციალური კონსენსუსის მიღწევა დელფის ტექნიკით	198
10.2 სინოვიტი	166	აპრიორი წესები და პროცესები	198
ქრონიკული სინოვიტის მკურნალობა	167	დელფის (Delphi) გამოკითხვები	199
10.3 ჰემოფილური ართროპათია	169	პროცესიდან გადახრები	199
ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მკურნალობა	169	12.5 რეკომენდაციების საბოლოო გაფორმება და ხელნაწერის შემუშავება	200
10.4 სისხლდენა კუნთებში	171	განხილვა და დასრულება	200
შედეგების ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია	171	12.6 მეთოდოლოგიის შეზღუდვები	200
კლინიკური მონიტორინგი და მართვა	172	12.7 განახლების სამომავლო გეგმები	201
კომპარტმენტ სინდრომი	172	12.8 დასკვნა	201
ფიზიოთერაპია და რეაბილიტაცია კუნთებში		ლიტერატურა	201
სისხლდენის დროს	173		
სისხლდენა თეძო-სუკის კუნთში	173	მადლიერება	202
10.5 ფსევდოსიმსივნეები	173	ავტორთა წვლილი	202
10.6 მოტეხილობები	174	გაიდლაინის პროექტის გუნდი	203
10.7 ორთოპედიული ქირურგია ჰემოფილიის დროს	175	გაიდლაინის პროცესის სამუშაო ჯგუფი	203
10.8 ენდოპროთეზირება	176	რეცენზენტები	204
ჰემოსტაზი პერიოპერაციულ პერიოდში	176	WFH აღმასრულებელი რეცენზენტები	204
ქირურგიული მოსაზრებები	176	გარე რეცენზენტები	204
პოსტოპერაციული ფიზიოთერაპია	177	გამუდგენება	204
გართულებები და ვადის ხანგრძლივობის განხილვა	177	აკრონიმები და აბრევიატურები	205
10.9 ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გართულებების ფსიქოსოციალური შედეგები	178		
ლიტერატურა	179		
თავი 11: შედეგების შეფასება	182		
11.1 შესავალი	182		
შედეგების შეფასების მიზნები	182		
11.2 შედეგების შეფასება ჰემოფილიაში	182		
სისხლდენის სიხშირე	183		
ტკივილის შეფასება ჰემოფილიის დროს	183		
დომენები საყრდენ-მამოძრავებელ და სხვა სისტემებზე			
სისხლდენის გავლენის შესაფასებლად	184		
11.3 სხეულის სტრუქტურა და ფუნქცია	185		
სხეულის სტრუქტურისა და ფუნქციის რეკომენდებული ზომები ჰემოფილიის დროს	185		
11.4 აქტივობები და მონაწილეობა	188		
შესრულებისა და მონაწილეობის გასაზომად რეკომენდებული ინსტრუმენტები	189		
11.5 გარემო და პირადი ფაქტორები	190		

ცხრილების და სურათების სია

ცხრილი 1-1 ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრების და ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრების როლი	15
ცხრილი 2-1 სისხლდენის სიმძიმესა და შედეგების ფაქტორის დონეს შორის კავშირი	27
ცხრილი 2-2 სისხლდენის სახეები ჰემოფილიაში	28
ცხრილი 2-3 სხვადასხვა ლოკალიზაციის სისხლდენის დაახლოებითი სიხშირე	28
ცხრილი 2-4 ტკივილის მართვის სტრატეგიები ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის	38
ცხრილი 3-1 სკრინინგ ტესტების ინტერპრეტაცია	50
ცხრილი 3-2 პუბლიკაციები VIII ფაქტორის სხვადასხვა ანალიზის გამოყენებასთან დაკავშირებული მონაცემებით რეკომბინანტული და მოდიფიცირებული VIII ფაქტორი კონცენტრატების არსებობისას	54
ცხრილი 3-3 პუბლიკაციები IX ფაქტორის სხვადასხვა ანალიზის გამოყენებასთან დაკავშირებული მონაცემებით რეკომბინანტული და მოდიფიცირებული IX ფაქტორ-კონცენტრატების არსებობისას	54
ცხრილი 6-1 კონვენციური პროფილაქტიკა ჰემოფილია A-სა და B-ს დროს, განსაზღვრული იმის მიხედვით, თუ როდის იქნა ის დაწყებული	98
ცხრილი 6-2 კონვენციური ფაქტორ პროფილაქტიკა სტანდარტული ნახევარდაშლის CFC-ებით, განისაზღვრება ინტენსივობის მიხედვით	98
ცხრილი 6-3 ცვლადი სიდიდეები, რომლებიც გავლენას ახდენს ფაქტორის დონეებზე (მიესადაგება როგორც SHL, ისე EHL შედეგების ფაქტორებს) ჰემოფილიის მქონე პირებში	103
ცხრილი 6-4 EHL CFC-ების დოკუმენტირებული უპირატესობები	104
ცხრილი 6-5 ფიქსირებული „ერთი ზომა ერგება ყველას“ SHL ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმების უპირატესობები და ნაკლოვანებები	104
ცხრილი 6-6 პროფილაქტიკის მორგება პაციენტის საჭიროებებზე	107
ცხრილი 6-7 ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენენ სისხლდენით ფენოტიპზე და განაპირობებენ პაციენტთა შორის ფენოტიპის მრავალფეროვნებას	108

ცხრილი 7-1 მკურნალობაზე პასუხის შეფასებები	116
ცხრილი 7-2 მკურნალობის სტანდარტი: პლაზმაში ფაქტორის პიკური დონეები და ადმინისტრირების ხანგრძლივობა	126
ცხრილი 8-1 ინჰიბიტორების ტესტირების ჩვენებები	129
ცხრილი 8-2 ინჰიბიტორის წარმოქმნის პოტენციური რისკ-ფაქტორები	131
ცხრილი 8-3 მწვავე სისხლდენების მკურნალობა A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში	132
ცხრილი 8-4 შემოვლითი აგენტებით თერაპია. rFVIIa-ს და aPCC37-ს მონაცვლეობა	133
ცხრილი 8-5 მწვავე სისხლდენის მკურნალობა B ჰემოფილიით ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში	149
ცხრილი 9-1 ჰემოსტაზის ადეკვატურობის განსაზღვრა ქირურგიული პროცედურებისთვის	150
სურათი 11-1 ICF მოდელისა და შედეგების შეფასების ინსტრუმენტების განხილვისათვის დომენის მიხედვით	185
სურათი 11-2 სახსრების მდგომარეობის შეფასება ჰემოფილიის დროს 2.1 –ქულათა შემაჯამებელი ცხრილი	187
ცხრილი 11-1 პეტერსონის რენტგენოლოგიური ქულათა სისტემა	188
ცხრილი 11-2 IPSG MRI-ს ქულათა სისტემა ჰემოფილური ართროპათიის შესაფასებლად	187
ცხრილი 11-3 HEAD-US ქულათა სისტემის მეთოდი	188
ცხრილი 11-4 ჰემოფილიის აქტივობების სია (HAL) 200515	189
ცხრილი 11-5 პედიატრიული ჰემოფილიის აქტივობების სია (PedHAL) v.11	189
ცხრილი 11-6 ფუნქციური დამოუკიდებლობის ქულათა სისტემა ჰემოფილიაში (FISH)	189
ცხრილი 11-7 EQ-5D ინსტრუმენტი	191
ცხრილი 11-8 36-პუნქტიანი მოკლე ფორმის კვლევის ინსტრუმენტი (SF-36)	191

შესავალი

ალოკ სრივასტავა¹ | ალან ვეილი² | გლენ ფ. პირსი²

¹ ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორა, ინდოეთი

² ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა

ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის მიერ 2012 წელს გამოცემული ჰემოფილიის მართვის გაიდლაინი, მე-2 გამოცემა, ინტენსიურად გამოიყენებოდა ჰემოფილიის მკურნალი ექიმებისა და დაავადებული პირების მიერ. ამაზე მიუთითებს ის ფაქტი, რომ ის ერთ მილიონზე მეტჯერ დაიბეჭდა, ასევე ონლაინ გამოქვეყნდა ექვს ენაზე და სამეცნიერო პუბლიკაციებში 1000-ზე მეტჯერ იქნა ციტირებული. თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების (International Society on Thrombosis and Haemostasis ან ISTH) მიერ დამტკიცებული ჰმფ-ის გაიდლაინები იყო პირველი ჰემოფილიის მართვის გაიდლაინები შორის, რომელიც დაამტკიცა ეროვნული გაიდლაინების საინფორმაციო ცენტრმა (National Guideline Clearinghouse ან NGC), რომელიც წარსულში იმართებოდა ამერიკის შეერთებული შტატების ჯანმრთელობისა და ადამიანური სერვისების დეპარტამენტში შემავალი ჯანდაცვის კვლევისა და ხარისხის სააგენტოს (Healthcare Research and Quality ან AHRQ) მიერ.

უკანასკნელი ხუთი წლის განმავლობაში, უპრეცედენტო პროგრესი იქნა მიღწეული არამართო ახალი სამკურნალო საშუალებების მხრივ, აგრეთვე ძირეული ძვრები მოხდა ჰემოფილიის მკურნალობის დაგეგმვის პრინციპების თვალსაზრისით. გენეტიკური ანალიზის ტექნოლოგიების პროგრესმა, მათზე ხელმისაწვდომობის გაზრდასთან ერთად, განაპირობა კვლევითი სტადიიდან პრაქტიკულ გამოყენებაზე გადასვლა. გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის მქონე შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების (CFC) გამოჩენამ არამართო შეამცირა გამოყენების სირთულე, არამედ, რაც უფრო მნიშვნელოვანია CFC კონცენტრატებმა საშუალება მოგვცა შევინარჩუნოთ ფაქტორის მაღალი დონე მისი რეგულარულად ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე. ეს არის მათი უპირატესობა სტანდარტული ნახევარდაშლის მქონე ფაქტორ კონცენტრატებთან შედარებით. ჰემოსტატიური უსაფრთხოება კიდევ უფრო გაუმჯობესდა მას შემდეგ, რაც გამოჩნდა არა-CFC ჰემოსტატიური საშუალებები, როგორიც არის ახალი ბისპეციფიკური მონოკლონური ანტისხეული. აღნიშნული აგენტი საშუალებას იძლევა კანქვეშა ადმინისტრირების შედეგად მივაღწიოთ 15%-იანი FVI-II-ის ექვივალენტურ ჰემოსტაზის დონეს. ამასთან მისი ადმინისტრირება ბევრად უფრო იშვიათად ხდება, ვიდრე CFC-ს. ამ ახალი საშუალებებით მკურნალობა პაციენტს საშუალებას აძლევს მიიღოს მონაწილეობა

ისეთ აქტივობებში, რომლებსაც ადრე შეიძლება სისხლდენითი გართულება მოჰყოლოდა. ამასთან, შედეგების სტრუქტურირებულმა შეფასებამ ახალი სინათლე შეიტანა ჰემოფილიის მართვის ამ ნაწილში. ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში მასზე ყურადღების გამახვილების შედეგად, დღესდღეობით გამოიყენება კლინიკური შეფასების რამდენიმე ინსტრუმენტი, რომლებიც ახდენენ ჰემოსტატიური და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის შედეგების სტანდარტიზებულ შეფასებასა და დოკუმენტაციას.

ზემოთქმული პროგრესის აღსანიშნად და კლინიკურ პრაქტიკაში უფრო მყარად დასაკვიდრებლად მე-3 გამოცემაში გარკვეული ცვლილებები იქნა შეტანილი. ახალი თავები დაემატა შემდეგი საკითხების დეტალურად განხილვისათვის: გენეტიკური შეფასება, ჰემოსტატიური აგენტების პროფილაქტიკური გამოყენებით სისხლდენის პრევენცია, ინჰიბიტორების მართვა და შედეგების შეფასება. დამატებითი თავი აღწერს ჰემოფილიის მართვის პრინციპებს, რათა მიღწეულ იქნას სასურველი ნიშნულები ამ მომსახურეობების განვითარებას.

უნდა აღვნიშნოთ გარკვეული სემანტიკური ცვლილებები, რომლებსაც წინამდებარე გამოცემაში შეხვდებით. სისხლდენის შემდგომი ყოველი ჰემოსტაზური თერაპიის დასახასიათებლად „საჭიროების დროს“ ნაცვლად გამოყენებულია ტერმინი „ეპიზოდური“, რადგან ის უკეთესად აღნიშნავს ქმედების სპეციფიკას. იმისათვის, რომ დაკმაყოფილებულიყო ISTH-ის მეცნიერების სტანდარტიზაციის კომიტეტის მიერ მოწოდებული განმარტება, ტერმინი „გადასხმის დღე“ ჩანაცვლებულია „გადასხმით“. მასში იგულისხმება 24 საათის განმავლობაში გადასხმული შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ყველა დოზა.

ტენდენციურობის თავიდან ასაცილებლად, ამ გამოცემაში არსებული საბოლოო რეკომენდაციების ფორმულირებისთვის გამოყენებულია მკაცრი, კონსენსუსზე დაფუძნებული მეთოდოლოგია. პროცესში დარგის ექსპერტებთან ერთად ჩართული იყვნენ სხვა სფეროში მოღვაწე ადამიანები. ყველა რეკომენდაციას საფუძვლად უდევს შესაბამისი სამეცნიერო ლიტერატურის კომპლექსური და სისტემატური განხილვა. რეკომენდაციების შემუშავებისთვის გამოყენებულია ანონიმური მოდიფიცირებული Delphi პროცესი, რამაც

საშუალება მოგვცა მიგველო მტკიცებულებების მიხედვით მიღებული კონსენსუსზე დაფუძნებული რეკომენდაციები. მნიშვნელოვანია, რომ ჰემოფილიის მართვის და ახლოს მდგომი კლინიკური დისციპლინების ექსპერტებთან ერთად, Delphi პანელებში ჩართული იყვნენ კარგად გათვითცნობიერებული პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ შესაძლებლობა გასცნობოდნენ ხელნაწერებს, ლიტერატურას და აზრი გამოეთქვათ რეკომენდაციების შესახებ. ყველა ეს ნაბიჯი დეტალურად აღწერილია თავში მეთოდოლოგიის შესახებ.

მნიშვნელოვანია იმის აღნიშვნაც, რომ გამოქვეყნების ნებართვის მიღებამდე გაიდლაინის საბოლოო ვარიანტი განხილულ იქნა როგორც სრული პანელის მიერ ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის შიგნით, ასევე მის გარეთ მოღვაწე დამოუკიდებელი ექსპერტების მიერ. ყველა ამ ადამიანის მიმართ მადლიერება გამოხატულია გაიდლაინის ბოლო ნაწილში სხვა ისეთ პირებთან ერთად, რომელთა კონტრიბუცია გაიდლაინის შექმნისთვის შეუფასებელია. გამოქვეყნებამდე ასევე ჩატარდა ფინალური ეტაპი დამოუკიდებელი კოლეგიალური შემოწმებისა. აგრეთვე აღსანიშნავია, რომ გაიდლაინი მოწონებულია აზია-წყნარი ოკეანის რეგიონის თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საზოგადოების, ევროპული ჰემოფილიის კონსორციუმისა და ნაციონალური ჰემოფილიის ორგანიზაციის (აშშ) მიერ.

აღნიშნული მოდიფიკაციების შედეგად გაიდლაინი გახდა უფრო სრულყოფილი ვიდრე წინა გამოცემა. მიუხედავად ამისა, იმისთვის, რომ გაიდლაინი კვლავ ყოფილიყო მარტივად წაკითხვადი, ტექსტის სტრუქტურა კვლავ შეადგენს მოკლე წინადადებებს, გამოყოფილს

ერთმანეთისგან პუნქტობრივი წერტილებით. თავიდანაა არიდებული დეტალური ახსნები და მექანიზტიკური განმარტებები იმ მონაცემებისა, რომლებიც საფუძვლად უდევს რეკომენდაციებს. თუმცა, ყველა რელევანტური წყარო მითითებულია და ჩამოთვლილია თითოეული თავის ბოლოს.

ვიმედოვნებთ, რომ კლინიკურ მართვაზე პასუხისმგებელი ადამიანები, რომლებზედაც არის გათვლილი აღნიშნული გაიდლაინი უპირატესად, ამ გაიდლაინს უფრო მეტად სასარგებლოდ მიიჩნევენ ვიდრე წინა გამოცემებს. წინამდებარე გაიდლაინის გამოყენება ასევე შესაძლებელია როგორც დამხმარე ჰემოფილიის მკურნალობასთან დაკავშირებული განათლების, ადვოკატირების და გადაწყვეტილების მიღების პროცესში. აგრეთვე გაიდლაინი აჩვენებს იმ ნაპრალებს, რომელთა მიმართულებით უნდა წარიმართოს კლინიკური კვლევები მომავალში. როგორც ადრე, გაიდლაინის ელექტრონული ვერსია ხელმისაწვდომია ვებ-ს ვებსაიტზე (<http://www.wfh.org>). აღნიშნული გაიდლაინი განახლდება ან მოდიფიცირდება როგორც კი ახალი ინფორმაცია ან შეცვლის საჭიროების დამადასტურებელი მტკიცებულებები გახდება ცნობილი. ეს განაპირობებს იმას, რომ გაიდლაინი იქნება მუდმივად განახლებადი და აღნიშნული დროის შესაბამისი, რაც განსაკუთრებით ეხება გენური თერაპიის სფეროს ჰემოფილიასთან მიმართებით, რომლის შესახებ დამატებითი ინფორმაცია გახდება ცნობილი მას შემდეგ, რაც მიმდინარე კლინიკური კვლევები დასრულდება და მოხდება ახალი პროდუქტების რეგისტრაცია.

1. მკურნალობის პრინციპები

ალოკ სრივასტავა¹ ჯერარდ დოლანი² ლიზა ბეგლი³ მარგარეტ ც. ოზელო⁴ ემნა გუიდერი⁵ დები ჰამი⁶ სტივენ ვ. პაიპი⁷ ბრედლი რეინერი⁸ ელისონ სთრიტი⁹ გლენ ფ. პირსი⁶

- 1 ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი 2 გაის და წმ. ტომასის ჰოსპიტლები ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 3 ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო 4 INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, კამპინასი, სან-პაულუ, ბრაზილია 5 სამედიცინო სკოლა, ტუნისის ელ მანარის უნივერსიტეტი, ჰემოფილიის ცენტრი, აზიზა ოთმანა ჰოსპიტალი, ტუნისი, ტუნისი
- 6 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 7 პედიატრიის და პათოლოგიის დეპარტამენტები, მიჩიგანის უნივერსიტეტი, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ 8 კეიპტაუნი, სამხრეთაფრიკა 9 მონაშის უნივერსიტეტი, მელბურნი, ვიქტორია, ავსტრალია

შესავალი

- მკურნალობის ეს პრინციპები მიზნად ისახავს გლობალურად რელევანტური სახელმძღვანელოს (გაიდლაინის) შექმნას, რომელიც დამყარებულია თანამედროვე მეცნიერებასა და ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის საუკეთესო პრაქტიკაზე, რაც ასახულია ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის (WFH) გაიდლაინების ნაკრებში, ის განსაზღვრავს ჰემოფილიის მართვის ძირითად კონცეფციებს, მოთხოვნილებებსა და პრიორიტეტებს, რომლებიც ერთობლივად საფუძველს უქმნიან ჰემოფილიის მკურნალობის პროგრამების გაუმჯობესებასა და იმპლემენტაციას.
- პრინციპები ეფუძნება ჰმფ (WFH)-ისა და ჯანმო-ს (World Health Organization) მიერ 1990 წელს შემუშავებულ თავდაპირველ დოკუმენტს და ჰმფ-ის, ჯანმო-სა და თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების (ISTH) მიერ 2002 წელს ურთიერთ-ანამშრომლობის საფუძველზე შედგენილ განახლებულ გაიდლაინებს და რეკომენდაციებს.
- პრინციპები აერთიანებს პირველად ჯანდაცვასა და პრინციპებზე დამყარებულ მკურნალობის ძირითად კომპონენტებს: ადამიანის სიცოცხლის მანძილზე ჯანდაცვის საჭიროებების დაკმაყოფილებას ყოვლისმომცველი, პრევენციული და სარეაბილიტაციო, ასევე პალიატიური მომსახურებით; ჯანმრთელობის განმსაზღვრელი ფაქტორებისკენ ძალისხმევის მიმართვას მულტისექტორული პოლიტიკით და ქმედებით, რომელიც ამ პროცესში ჩართავს დაინტერესებულ მხარეებს და ადგილობრივ მოსახლეობას პირველადი ჯანდაცვის გაუმჯობესების შესაძლებლობას მისცემს; ინდივიდების, ოჯახების და საზოგადოების გაძლიერებას, რათა მათ შეძლონ თავიანთი ჯანმრთელობის სადავეების ხელში აღება.
- დამატებით ისინი ეთანხმება ქრონიკული მზრუნველობის მოდელს, რომლის თანახმად უნდა მოხდეს გადასვლა მწვავე, ეპიზოდური და რეაქტიული მკურნალობიდან ისეთ მკურნალობაზე, რომელიც

ნერგავს ხანგრძლივ, პრევენციულ, საზოგადოებრივ და ინტეგრირებულ მიდგომებს.

- დაავადების კლინიკურ მართვაში დახმარების გარდა, მკურნალობის პრინციპები შეიძლება ასევე იყოს პაციენტთა ორგანიზაციების, ექიმების, ჯანდაცვის ადმინისტრატორების და პოლიტიკის შემქმნელების საერთო შეხედულებების საფუძველი. ეს, თავის მხრივ, შესაძლებელს ხდის უკეთეს დისკუსიასა და თანამშრომლობას ისეთი გადაწყვეტილებების თაობაზე, როგორიცაა ჰემოფილიის პროგრამებს შორის რესურსების გადანაწილება და პრიორიტეტები არსებული რესურსების ფარგლებში საუკეთესო სტანდარტების მისაღწევად.
- მკურნალობის პრინციპები მიზნად ისახავს ჰემოფილიის იდეალურად მართვას, რაც უზრუნველყოფს პაციენტთა წვდომას შესაბამის, უწყვეტ და მაღალი ხარისხის სამედიცინო მომსახურებებზე და კომპლექსურ მკურნალობაზე. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ პრიორიტეტები და შესაძლებლობები თითოეულ ქვეყანაში განსაზღვრავს იმას, თუ რა არის პრაქტიკული დროის მოცემულ მომენტში.

1.1 | პრინციპი 1: ჰემოფილიის მკურნალობა და კოორდინაცია

- ჰემოფილიის მკურნალობის კოორდინირებული პროგრამა, რომელსაც ადმინისტრირებას უწევს გარკვეული სააგენტო და რომელიც ინტეგრირებულია არსებული ჯანდაცვის სისტემაში, ჰემოფილიით დაავადებული პირების მკურნალობის პროცესს უკეთესს ხდის.
- ჰემოფილიის ოპტიმალური მკურნალობა პროგრამის ფარგლებში მოითხოვს შემდეგი საკვანძო კომპონენტების გათვალისწინებას:
 - სხვადასხვა სპეციალისტებისგან შედგენილი მულტიდისციპლინარული გუნდი, რომელიც

უზრუნველყოფს ჰემოფილიის კომპლექსურ მკურნალობას

- ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების ნაციონალური ან რეგიონული ქსელი
- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტების ეროვნული რეესტრი
- უსაფრთხო და ეფექტური სამკურნალო ნამულები, განსაკუთრებით შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების (CFC) და ჰემოფილიის მკურნალობაში გამოყენებული სხვა ჰემოსტატიური საშუალებების, სტაბილურად მობილიზება და მიწოდება
- თანაბარი ხელმისაწვდომობა სერვისებზე და თერაპიულ საშუალებებზე; და
- ქვეყანაში, რეგიონსა თუ საზოგადოებაში არსებული სოციალურ-ეკონომიკური და კულტურული მრავალფეროვნების გათვალისწინება.

ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა

- მკურნალობის ცენტრები, რომლებიც დაფუძნებულია ჰემოფილიის მულტიდისციპლინარული, კომპლექსური მკურნალობის მოდელზე, უნდა იყოს იმის გარანტია, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პირს საშუალება ექნება მიიღოს კლინიკური სპეციალისტების სრულფასოვანი მომსახურება და შესაფერისი ლაბორატორიული სერვისი.
- ნახეთ მე-7 პრინციპი: ჰემოფილიის მულტიდისციპლინარული მკურნალობა და თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა.

ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრების ქსელი

- ჰემოფილიის მკურნალობა ყველაზე უკეთ შესაძლებელია დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ცენტრებში, რომლებშიც არსებობს მკურნალობის მკაფიოდ ჩამოყალიბებული პროტოკოლი, მკურნალობის მაღალი სტანდარტი, ხარისხი და აუდიტორული სამსახური.
- საავადმყოფოები, სადაც ხდება ჰემოფილიისა და სხვა კოაგულოპათიების მქონე პირების მკურნალობა, არიან დაინტერესებული, რომ ადგილობრივი ჯანდაცვის სამსახურების^{6,9} (ნახეთ ცხრილი 1-1) მიერ აღიარებულნი იყვნენ, როგორც ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრი (HTC) ან ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრი (HCCC).
- ამ ცენტრებში ასევე შეიძლება სამედიცინო მომსახურება მიიღონ სხვა თანდაყოლილი სისხლდენითი დაავადებების მქონე პირებმა.

პაციენტთა ეროვნული რეესტრი

- თითოეულ ქვეყანას უნდა ჰქონდეს ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტების ეროვნული რეესტრი, სადაც შეგროვდება სტანდარტიზებული მონა-

ცემები ჰემოფილიის ყველა ცენტრიდან და მოხდება მათი ცენტრალიზებული ადმინისტრირება ხელისუფლების ნდობით აღჭურვილი პირების მიერ, ან შეიძლება ჩაერთონ მულტინაციონალურ ან საერთაშორისო რეესტრში.¹⁰⁻¹³

- ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის მიერ შემუშავებული სისხლდენით დაავადებების მსოფლიო რეესტრი (WBDR) წარმოგვიდგენს მსოფლიოში არსებული ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრების ქსელისთვის ონლაინ პლატფორმას, სადაც ხდება ერთგვაროვანი და სტანდარტიზებული მონაცემების შეგროვება, რათა ზედამხედველობა გაეწიოს პაციენტების მკურნალობასა და მართვას, პაციენტთა მკურნალობის შედეგებს.¹³ WBDR შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც პაციენტთა რეესტრი ქვეყანაში არსებული ზოგიერთი ან ყველა ჰემოფილიის ცენტრის მიერ.
- პაციენტთა რეესტრი გამოიყენება იმისთვის, რომ შეგროვდეს ზუსტი მონაცემები ჰემოფილიით დაავადებული პირების მკურნალობის შესახებ, კერძოდ ისეთ საკითხებზე, როგორიცაა დაავადების სიმძიმე, მკურნალობის ტიპი, სისხლდენითი ეპიზოდები, გვერდით მოვლენები, სახსრების მდგომარეობა, ინჰიბიტორული სტატუსი, თანმხლები დაავადებები და ცხოვრების ხარისხი.
- რეესტრის მონაცემები საშუალებას გვაძლევს გავაანალიზოთ მკურნალობის სტანდარტები. ის შეიძლება გამოყენებული იქნას, როგორც კლინიკური და ლაბორატორიული სერვისების შეფასების ინსტრუმენტი. ამან, თავის მხრივ, შეიძლება ხელი შეუწყოს მკურნალობის ხარისხის გაზრდას და გაადვილოს რესურსების დაგეგმვისა და განაწილების პროცესები.⁶
- პაციენტთა რეესტრს შეუძლია გააუმჯობესოს ჰემოფილიის მკურნალობის ვარიაციების შესახებ ცოდნა; აღწეროს მკურნალობის მოდელები, შეესაბამება თუ არა მიწოდებული სერვისი გარკვეულ სტანდარტებს; გამოყოს ფაქტორები, რომლებიც პროგნოზზე და ცხოვრების ხარისხზე ახდენენ ზეგავლენას; წარმოადგინოს მონაცემები რესურსების გამოყენების შესახებ.¹⁴
- ადეკვატური ზედამხედველობა უნდა გაეწიოს კონფიდენციალობას და ადამიანის უფლებების¹⁰ დაცვას, კანონმდებლობისა და ეთიკური სტანდარტების შესაბამისობით.⁶
- მნიშვნელოვანია იმის უზრუნველყოფა, რომ პაციენტი და/ან მშობელი ან კანონიერი მეურვე (მცირეწლოვნების შემთხვევაში) ხდება რეესტრის მიზანს და წერილობითი სახით წარმოადგენს ინფორმირებულ თანხმობას მონაცემების შეგროვების და გაზიარების შესახებ.^{10,15}
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 11: შედეგების შეფასება.

ჰემოფილიის წამლების ეროვნული და რეგიონალური უზრუნველყოფა

- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების საჭირო რაოდენობების სტაბილურად არსებობა და ჰემოფილიით დაავადებული პირების მკურნალობის საუკეთესო გამოსავალი მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია.¹⁶ იმისათვის, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს ხელი მიუწვდებოდეთ უსაფრთხო და ეფექტურ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებსა და ასევე სხვა ჰემოსტატიურ საშუალებებზე, ქვეყნებმა უნდა შექმნან ჰემოფილიის სამკურნალო პრეპარატების ძლიერი ნაციონალური ან რეგიონალური მომარაგებისა და განაწილების სისტემა.²
- ჰემოფილიის სამკურნალო აუცილებელი მედიკამენტები, სხვა დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენებულ პრეპარატებთან შედარებით, უფრო ძვირია.
- ეროვნული სატენდერო სისტემის შექმნა ან მულტინაციონალურ სისტემასთან თანამშრომლობა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების შეძენის საქმეში უზრუნველყოფს ოპტიმალური პროდუქტების საუკეთესო ფასად შესყიდვას.¹⁷
- ასეთი ტენდერის მიმდინარეობისას, რომელშიც ჩართულია საკონტრაქტო მხარე (ძირითადად, ჯანდაცვის სამინისტრო ან სხვა პასუხისმგებელი უწყება) გადაწყვეტილების მიღების პროცესში ჩართულნი უნდა იყვნენ როგორც კარგად ინფორმირებული მკურნალი ექიმები, ასევე პაციენტთა წარმომადგენლები.⁹
- ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის მიერ შედგენილი შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების შესყიდვის სახელმწიფო ტენდერების სახელმძღვანელო აღწერს მსოფლიოში არსებულ სატენდერო სისტემებს და ხსნის, თუ რანაირად უნდა ჩამოყალიბდეს შესყიდვის ეროვნული სისტემა და ჩატარდეს ტენდერები.¹⁷
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები

1.2 | პრინციპი 2:

**უსაფრთხო შედეგების ფაქტორ
კონცენტრატებზე, სხვა
ჰემოსტატიურ და დამატებით
სამკურნალო საშუალებებზე
ხელმისაწვდომობა**

უსაფრთხო და ეფექტური შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები

- ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს ხელი უნდა მიუწვდებოდეთ უსაფრთხო და ეფექტურ მკურნალობაზე, რაც საჭირო იქნება სისხლდენის პრევენციისთვის, ასევე სპონტანური, ინტენსიური

ან ტრავმასთან ასოცირებული სისხლდენის სამკურნალოდ. ბევრი დაავადებულისთვის ეს გულისხმობს სპეციფიკური CFC-ით ან სხვა ჰემოსტატიური საშუალებებით მკურნალობას.

- ორივე, ვირუს-ინაქტივირებული პლაზმისგან წარმოებული და რეკომბინანტული CFC, ისევე როგორც სხვა ჰემოსტატიური საშუალებები უნდა იქნას გამოყენებული პროფილაქტიკისთვის ან ეპიზოდური სისხლდენის სამკურნალოდ.¹⁶
- პროფილაქტიკა არის მკურნალობის სტანდარტი ჰემოფილიის მძიმე ფორმით დაავადებული პირებისა და ზოგიერთი საშუალო სიმძიმის ფორმის მქონე პირისთვის ან სხვა მემკვიდრული სისხლდენით დაავადებების მქონე პირებისთვის, რომლებიც ხასიათდება მწვავე სისხლდენის ფენტოპით და/ან აქვთ სპონტანური სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენის განვითარების მაღალი რისკი.
- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ეპიზოდური ჩანაცვლება არ შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ჰემოფილიის მართვის გრძელვადიანი არჩევანი, ვინაიდან ის ვერ შეცვლის სპონტანურ სისხლდენასა და მასთან დაკავშირებული გართულებებს.^{18,19}
- ჰმფ-ის შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების შეფასების გზამკვლევი უნდა იყოს ყურადღებით განხილული თითოეული ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემაში და უნდა იყოს გათვალისწინებული ჰემოფილიის წამლების შესაძენად ჩატარებულ სატენდერო პროცესში.¹⁶
- ჰმფ-ის შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ონლაინ რეესტრში ჩამოთვლილია ამჟამად არსებული ყველა პლაზმისაგან წარმოებული და რეკომბინანტული შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები და მათი კონკრეტული მახასიათებლები.²⁰
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები და თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში

ახალი წამლები და მკურნალობის პოტენციური გზები

- ახალმა წამლებმა ადმინისტრირების ალტერნატიული მოდელით (მაგალითად, კანქვეშა ინექცია) შეიძლება დაძლიოს ის შეზღუდვები, რომლებიც სტანდარტული შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ჩანაცვლებას ახლავს (მაგალითად, ინტრავენური ადმინისტრირების საჭიროება, ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი, ინჰიბიტორის განვითარების რისკი). ეს ახალი წამლები მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ ფარმოკინეტიკურ (ფკ) პროფილს ძალიან იოლი ადმინისტრირებით (მაგ., დაახლოებით თვეში ერთხელ დოზირება); შესაბამისად, შეიძლება შედარებით იოლი გახდეს მკურნალობის პროცესი. ეს წამლები განხილული არის შემდეგ თავებში: თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში და თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

ცხრილი 1-1 ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრების და ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრების როლი⁶

ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრი (ჰკმც)	ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრი (ჰმც)
უზრუნველყოფს გამოცდილი მედპერსონალის 24-საათიან მომსახურებას	უზრუნველყოფს 24-საათიან შესაფერის ჰემატოლოგიურ მომსახურებას
უზრუნველყოფს ინჰიბიტორით მკურნალობას და იმუნური ტოლერანტობის სერვისებს	ჰკმც-თან ურთიერთთანამშრომლობით ახდენს ინჰიბიტორის მკურნალობას და იმუნური ტოლერანტობის სერვისებს
იყენებს უსაფრთხო და ეფექტურ CFC-ს და სხვა ჰემოსტატიურ საშუალებებს	იყენებს უსაფრთხო და ეფექტურ CFC-ს და სხვა ჰემოსტატიურ საშუალებებს
კომუნიკაცია აქვს საზოგადოებასთან, სკოლებში და სახლებში ვიზიტების ჩათვლით	უზრუნველყოფს ექთნების, ფიზიკური თერაპიის, სოციალური მუშაკების, სამედიცინო და გინეკოლოგიურ სამსახურების თანამშრომელთა მომსახურებას
აქვს ლაბორატორიული მომსახურება, რომელიც მოიცავს ანალიზების 24-საათიან გაკეთებას	უზრუნველყოფს პირველად გენეტიკურ კონსულტაციას, შემდგომ მათ გადაგზავნას ჰკმც-ში სრული გამოკვლევისთვის
უზრუნველყოფს საავადმყოფოს ბაზაზე ექთნების, ფიზიკური თერაპიის, სოციალური მუშაკების, სტომატოლოგიური სერვისების, სამედიცინო და გინეკოლოგიური სერვისების მიღებას და ასევე, ფსიქოსოციალურ მხარდაჭერას	უზრუნველყოფს შიდსისა და C ჰეპატიტის მკურნალობას ჰკმც-თან თანამშრომლობით საჭიროების შემთხვევაში
ახდენს შიდსისა და C ჰეპატიტის მკურნალობას	პაციენტებს სთავაზობს რეგულარულ მეთვალყურეობას და სახლში მკურნალობას ჰკმც-თან თანამშრომლობით
უზრუნველყოფს გენეტიკური ლაბორატორიის და გენეტიკური კონსულტაციის ხელმისაწვდომობას	ახდენს პროფილაქტიკას ჰკმც-თან თანამშრომლობით
უზრუნველყოფს სახლში მკურნალობას	ინახავს სარწმუნო ჩანაწერებს
ინახავს სარწმუნო ჩანაწერებს	ენევა სამედიცინო საგანმანათლებლო საქმიანობას
ენევა სამედიცინო საგანმანათლებლო საქმიანობას	თანამშრომლობს სხვა ჰმც-ებთან კვლევებისა და გამცდილების გაზიარებაში

ახდენს კვლევების ინიცირებას და მონაწილეობს მათში

აბრევიატურები: CFC, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები; ჰკმც, ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრი; ჰმც, ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრი.

- აბრევიატურები: CFC, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები; ჰკმც, ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრი; ჰმც, ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრი.
- ბოლო პერიოდში განსაკუთრებით განვითარდა გენური ინჟინერიის გამოყენებით წარმოებული ჰემოფილიის სამკურნალო წამლები, რომლებიც, სავარაუდოდ, ახლო მომავალში დარეგისტრირდება. რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ, რომელშიც მონაწილეობას იღებდნენ როგორც ჰემოფილია A, ასევე ჰემოფილია B-ს მქონე პირები, დაადასტურა ამ წამლების ეფექტურობა და უსაფრთხოება.^{21,22}
- გენური თერაპიის გამოყენებით ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს შესაძლებლობა აქვთ, ჰქონდეთ უკეთესი ჯანმრთელობის მდგომარეობა და ცხოვრების ხარისხი, ვიდრე ეს აქამდე გამოყენებული სამკურნალო საშუალებების პირობებში იყო შესაძლებელი. წამლის მოქმედების შეფასება მოითხოვს გრძელვადიან ზედამხედველობას, რაც გათვალისწინებულია კლინიკური კვლევით და რეგისტრაციით.

- ჰემოფილიის მკურნალობის სფეროში არსებული პროგრესის ფონზე მნიშვნელოვანია ისეთი სისტემების ჩამოყალიბება, რომლებიც მუდმივად დააკვირდება როგორც ახალ, ასევე გენური ინჟინერიის მიღწევებს და მარეგულირებელი ორგანოების მიერ დამტკიცებისთანავე შესაძლებელს გახდის მათ გამოყენებას.
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში, და თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

1.3 | პრინციპი 3: ლაბორატორიული მომსახურება და ჰემოფილიის გენეტიკური დიაგნოსტიკა

ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და ტესტირება

- ჰემოფილიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა მოითხოვს ლაბორატორიულ ინფრასტრუქტურას - შესაფერის რესურსებსა და კვალიფიციურ კადრებს, რათა სათანადოდ ჩატარდეს შედეგების ფაქტორების განსაზღვრა და სხვა კოაგულაციური ტესტები.
- ინჰიბიტორის განვითარება არის ჰემოფილიის ყველაზე სერიოზული გართულება ამჟამად, ამიტომ მისი სკრინინგი და ტესტირება არის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ნებისმიერი პროგრამისთვის, რომლის ფარგლებშიც უნდა მოხდეს ინჰიბიტორის სამედიცინო მკურნალობა და ერადიკაცია²³; მიუხედავად ამისა, მსოფლიოში არსებული ცენტრების უმრავლესობას ინჰიბიტორის ტესტირების შესაძლებლობა არ გააჩნია.
- მრავალ დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყანაში არსებულ ცენტრებსა და საავადმყოფოებში ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისთვის საჭირო რესურსების ნაკლებობაა. შესაბამისად, ასეთ ქვეყნებში პრიორიტეტული უნდა იყოს არსებული ლაბორატორიების კიდევ უფრო განვითარება და გაძლიერება, რათა აქ ჩატარდეს მაღალი ხარისხის კოაგულაციის (სისხლის შედეგების) ტესტები.
- კოაგულაციურ ლაბორატორიას უნდა გააჩნდეს მაღალი კვალიფიკაციის მქონე მომუშავე პერსონალი და შესაბამისი რესურსები, მნიშვნელოვანია შესაფერისი რეაგენტების ადვილად ხელმისაწვდომობა.
- უკეთესია, რომ შედეგების ლაბორატორიებმა იმუშაონ 24-საათიან რეჟიმში, რათა საჭიროების შემთხვევაში დროულად განისაზღვროს სისხლის სკრინინგული ტესტები და შედეგების ფაქტორები. ასევე, შესაძლებელი იყოს ინჰიბიტორის დიაგნოსტიკა.
- მნიშვნელოვანია ლაბორატორიასა და ტესტების დამკვეთ მდპერსონალს შორის კარგი კომუნიკაციის არსებობა, რათა ჩატარდეს შესაბამისი ტესტები და მიღებული შედეგები სათანადოდ იქნას შეფასებული.²⁴
- შედეგების ყველა ლაბორატორიას უნდა ჰქონდეს ხარისხის შეფასების პროგრამები და ასევე, უნდა ექვემდებარებოდეს ხარისხის გარეგან კონტროლს.
- ნახეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ხარისხის უზრუნველყოფა

ჰემოფილიის გენეტიკური შეფასება

- ჰემოფილიის გენეტიკური შეფასება მნიშვნელოვანია, რათა განისაზღვროს დაავადების ბიოლოგიური წარმომავლობა, დადასტურდეს დიაგნოზი რთულ შემთხვევებში, ვინინასწარმეტყველოთ ინჰიბიტორის განვითარების რისკი, მივიღოთ პრენატალური დიაგნოზი სურვილის შემთხვევაში. თუ ეს შესაძლებელია, ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა პირს უნდა შევთავაზოთ გენეტიკური ანალიზის ჩატარება.⁹ (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი.)
- გენეტიკური ტესტირებით ყოველთვის ვერ ხდება შესაბამის ფენოტიპთან ასოცირებული ვარიანტის განსაზღვრა. გენეტიკურ ტესტირებამდე ჩატარებული გენეტიკური კონსულტაცია დაავადებულ პირს უნდა ატყობინებდეს ამ შესაძლებლობის შესახებ.
- გენეტიკური ანალიზის პასუხების განხილვა კლინიკურ და ლაბორატორიულ გუნდებს შორის გენეტიკური დიაგნოსტიკური სერვისის მნიშვნელოვანი და აუცილებელი ნაწილია.
- დღესდღეობით აქტიურად ხდება მოლეკულური გენეტიკის ტექნოლოგიების მიღწევების ინტეგრაცია გენეტიკურ დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიებში. F8 გენისა და F9 გენის სკრინინგი ხდება პოლიმერაზულ ჯაჭვური რეაქციით (PCR) და სანგერ სექვენსირებით ან შემდეგი თაობის სექვენსირებით.²⁵⁻²⁹ ამგვარი ტექნიკის გამოყენება მსოფლიოში ყოველდღიურად იზრდება. კონკრეტული მიდგომისა და სპეციფიკური ტექნიკის შერჩევა დამოკიდებულია ხელმისაწვდომ რესურსებსა და პერსონალზე. გენეტიკური კონსულტაციის დროს პაციენტს აუცილებლად უნდა მიენოდოს ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ შეფასებისთვის გამოყენებული მეთოდის შესაბამისად, შესაძლებელია F8 და F9 გენების გარდა სხვა გენებში მოხდეს შემთხვევითი აღმოჩენები.
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა, თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი, თავი 4: გენეტიკური შეფასება, თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები, და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.

1.4 | პრინციპი 4: განათლება და ტრენინგი ჰემოფილიის მკურნალობაში

სამედიცინო პერსონალის დაკომპლექტება

- ჰემოფილია იშვიათი დაავადებაა, ამიტომაც მისი სპეციალიზებული მკურნალობა დაავადების შემსუბუქების თვალსაზრისით კრიტიკულად მნიშვნელოვანია.³⁰ ჰემოფილიის მართვაში მონაწილე სამედიცინო პერსონალის გადამზადებას და შევსებას დიდი როლი უკავია ჰემოფილიის მკურნალობის სტანდარტების დამკვიდრებაში, შენარჩუნებასა და განვითარებაში. ეს საშუალებას მოგვცემს შემცირდეს ჰემოფილიით დაავადებული პირების ავადობა და სიკვდილიანობა როგორც ეკონომიკურად კარგად განვითარებულ, ასევე შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებში.
- მკურნალი ექიმებით, ჰემატოლოგებით და თრომბოზისა და ჰემოსტაზის სფეროში ჰემოფილიის მიმართულებით მომუშავე მეცნიერებით დაკომპლექტებული გუნდის არსებობა არსებითია მაღალი ხარისხის სამედიცინო დახმარების განწვევსთვის. აგრეთვე, ჩართულები უნდა იყვნენ სამედიცინო ლაბორატორიის სპეციალისტები, ექთნები, ფიზიოთერაპევტები, შრომითი თერაპიის სპეციალისტები და საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვა სპეციალისტები (მაგალითად, ქირურგი-ორთოპედები, რევმატოლოგები, ფიზიოთერაპევტები), დენტისტები და ფსიქოსოციალური კონსულტანტები. ყველა ესენი გაერთიანებული არიან ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის მულტიდისპლინარულ გუნდში. მათ მოეთხოვებათ უწყვეტი განათლება და განვითარება ამ სფეროში მოღვაწეობისათვის.
- მნიშვნელოვანია, რომ მომიჯნავე სპეციალისტებს ჰქონდეთ ჰემოფილიის შესახებ კარგი ცოდნა, რადგან პაციენტის მკურნალობის პროცესში შეიძლება მათი ჩართულობა გახდეს საჭირო.
- მენტორობის და გადამზიდების ხელმისაწვდომობა არის ჰემოფილიის სფეროში ახალი მედპერსონალის ჩართვის ღირებული და ეფექტური საშუალება.
- კლინიკური ცოდნის გაღრმავებისადმი კოორდინირებული მიდგომა (კერძოდ, უწყვეტი განათლება, ტრენინგი და გადამზიდების პროგრამები), რომელიც დაფუძნებულია ადგილობრივ, რეგიონალურ და/ან ეროვნულ საჭიროებებზე და პრიორიტეტებზე, შეუქმნის საფუძველს მკურნალობის სტანდარტების ჩამოყალიბებასა და განვითარებას.
- ეკონომიკურად განვითარებული და შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნების ჰემოფილიის ცენტრების ურთიერთთანამშრომლობას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ჰემოფილიის შესახებ

ცოდნის გაღრმავებისა და მკურნალობის ხარისხის გაუმჯობესების საკითხში.⁸

- ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია მრავალ ქვეყანაში ცდილობს ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის დონის ამაღლებას შემდეგი პროგრამების მეშვეობით: სამედიცინო შეტყუების პროგრამა, ჰუმანიტარული დახმარების პროგრამა,³¹ მულტიდისპლინარული განათლება, ვორქშოპები და ტრენინგები სამედიცინო პერსონალისთვის.³²
- ნახეთ პრინციპი 7: ჰემოფილიის მულტიდისპლინარული მკურნალობა და თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა

1.5 | პრინციპი 5: კლინიკური და აკადემიოლოგიური კვლევა

- ჰემოფილიაში მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კვლევა ძალიან საჭიროა, თუმცა მას ხელს უშლის ის სირთულებები, რომლებიც პაციენტთა პოპულაციის სიმცირესთანაა დაკავშირებული.
- რადგანაც ჰემოფილიის კლინიკური მართვის მრავალი ასპექტი ემპირიულია და მაღალი ხარისხის მტკიცებულებების ნაკლებობას განიცდის, საჭიროა კარგად დაგეგმილი კვლევები, რათა მივიღოთ ამჟამინდელი პრაქტიკის შეფასებისთვის საჭირო ინფორმაცია.⁸ ორმხრივი ბაზისური სქემა, როგორიც არის ფუნქციონირების, ავადობის და ჯანმრთელობის ჯანმოს საერთაშორისო კლასიფიკაცია (ICF), უზრუნველყოფს იმას, რომ დისციპლინები იგივე მოდელით არის დაკავშირებული.
- რადგანაც მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყანაში პრიორიტეტების შესახებ განსხვავებები არსებობს, მნიშვნელოვანია, ხელი შევუწყოთ ადგილობრივად რელევანტურ კლინიკურ კვლევას.
- შედეგების შეფასების სტანდარტიზაცია მოგვცემს კვლევების შინაარსიანი შედარების შესაძლებლობას.³³
- ჰემოფილიის კლინიკური კვლევის პრიორიტეტული სფეროები მოიცავს: შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიის ოპტიმიზაციას; ინჰიბიტორის წარმოქმნის უკეთ შესწავლასა და პრევენციას; არსებული სამკურნალო საშუალებებისა და მეთოდების შესახებ კლინიკური მონაცემების შეგროვებას; ასევე, ახალ სამკურნალო საშუალებებს, როგორიცაა გახანგრძლივებული ნახევარ-დაშლის CFC და სხვა ახალი წამლები, პოტენციური გენური ინჟინერიის გამოყენებით წარმოებული მედიკამენტები.
- ეროვნული და საერთაშორისო თანამშრომლობის მეშვეობით ცენტრებსა და ქვეყნებს შორის, პაციენტთა რეესტრები წარმოადგენს მონაცემთა ერთიანი ბაზის მიღების ეფექტურ საშუალებას, რაც

მოგვცემს შესაძლებლობას ჩავატაროთ კლინიკური კვლევა ისეთ იშვიათ დაავადებაზე, როგორიცაა ჰემოფილია.

- ჰმფ-ის სისხლდენითი დაავადებების მსოფლიო რეესტრი საშუალებას აძლევს მკვლევარებს, რომ დასვან მნიშვნელოვანი კითხვები პაციენტების მკურნალობის ირგვლივ. შეადარონ სხვადასხვა ქვეყანაში არსებული მკურნალობის დონე და გამოიყენონ მტკიცებულებები, რათა მხარი დაუჭირონ ჰემოფილიის მკურნალობის უკეთეს მოდელს.¹³
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში, თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები და თავი 11: შედეგების შეფასება.

1.6 | პრინციპი 6: გადაუდებელი დახმარება სისხლდენის დროს

- კრიტიკულ სიტუაციებში ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს ესაჭიროებათ დაუყოვნებელი მკურნალობა სპეციალისტების ჩართულობით.6 თუ გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტებში მომუშავე სამედიცინო პერსონალს ჰემოფილიის მართვის საქმეში გამოცდილების და ცოდნის ნაკლებობა აქვს, შედეგად შეიძლება არასათანადო მკურნალობასთან დაკავშირებული სერიოზული გართულებები მივიღოთ.^{8,34}
- ამიტომ მნიშვნელოვანია ისეთი სისტემის ჩამოყალიბება, რომელიც შესაძლებელს გახდის 24 საათის განმავლობაში ჰემოფილიით დაავადებულმა პაციენტმა მწვავე, სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენების დროს ადეკვატურ მომსახურებას მიიღოს.⁸
- ჰემოფილიის ცენტრებმა უნდა შეიმუშაონ ჰემოფილიით დაავადებულ პირთა გადაუდებელი დახმარების პროტოკოლი. მათ შორის მათთვის, ვისაც აქვს ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმა. პროტოკოლი უნდა მოიცავდეს ისეთი სერიოზული, მწვავე გართულებების მკურნალობას, როგორიცაა ინტრაკრანიალური ჰემორაგია (ICH) ან ტრავმა.⁸ (ნახეთ პრინციპი 9: ინჰიბიტორის მქონე პაციენტების მართვა)
- გადაუდებელი დახმარების დეპარტამენტში ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტის დაყოვნება არ შეიძლება. მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობა უნდა შეფასდეს დაუყოვნებლივ. თუნდაც ნაკლებად საშიში დაზიანების არსებობისას აუცილებელია ადეკვატური მკურნალობის დაუყოვნებლივ ჩატარება, რადგან დაყოვნებამ შესაძლოა მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობა დაამძიმოს.⁸
- პირველადი ჯანდაცვის ექიმები და ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების სამედიცინო პერსონალი

მზად უნდა იყვნენ საჭიროების შემთხვევაში შეფერხების გარეშე გაუწიონ კვალიფიციური დახმარება პაციენტებს.⁶

- ნაციონალურ ონლაინ მონაცემთა ბაზაში ან სისხლდენითი დაავადებების მსოფლიო რეესტრში (WBDR) შენახულია პაციენტების მკურნალობასთან და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული მონაცემები. ეს საშუალებას იძლევა უკეთესად ვმართოთ ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები როგორც მწვავე სისხლდენების, ასევე გრძელვადიან პერიოდში. მობილური აპლიკაციების გამოყენება კი შესაძლებლობას აძლევს პაციენტებს რეალურ დროში აღრიცხონ სისხლდენა და ინფორმაცია ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრს მიანოდონ.⁸
- ნახეთ პრინციპი 7: ჰემოფილიის მულტიდისციპლინარული მკურნალობა და თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა

1.7 | პრინციპი 7: ჰემოფილიის მულტიდისციპლინარული მკურნალობა

- ჰემოფილიის, განსაკუთრებით მძიმე ფორმის მქონე პირთა ოპტიმალური მკურნალობა გულისხმობს მათ კომპლექსურ მკურნალობას, რომელშიც ჩართული უნდა იყოს სპეციალისტების მულტიდისციპლინარული გუნდი.
- ჯანმრთელობის დაცხოვრების უმაღლესი ხარისხის მიღწევა ჰემოფილიით დაავადებული პირებისთვის შესაძლებელია მაშინ, როცა ხდება:
 - სისხლდენის და სახსრის დაზიანების პრევენცია;
 - სისხლდენით ეპიზოდების დაუყოვნებელი და ადეკვატური მართვა, რაც ასევე გულისხმობს შემდგომ ფიზიკურ თერაპიას და რეაბილიტაციას;
 - შესაფერისი გადაუდებელი დახმარება;
 - ტკივილის შესაფერისი მართვა;
 - საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებების და ინჰიბიტორის მართვა;
 - თანმხლები დაავადებების მართვა;
 - რეგულარული ფსიქოსოციალური შეფასება და საჭიროების შემთხვევაში დახმარება;
 - ჰემოფილიით დაავადებულ პირთა და მათი ოჯახის წევრების უწყვეტი განათლება თვით-მკურნალობაზე.

პაციენტის თვითმკურნალობა და უფლებამოსილება

- თვითმკურნალობა ანუ პაციენტების უნარი ყოველდღიურად მართონ საკუთარი ჯანმრთელობა ჰემოფილიაში ძალიან მნიშვნელოვანია. ჰემოფილიით დაავადებული პირი უნდა იყოს კომპეტენტური, რათა შეძლოს სისხლდენითი

სიმპტომების კონტროლირება ჯანმრთელობის მდგომარეობის, სახსრების მთლიანობისა და ფუნქციის შესანარჩუნებლად.² თვითმკურნალობა დაავადების მოკლე და გრძელვადიან გართულებებს შეამცირებს და პაციენტებს დაეხმარება თავი დაცულად და უსაფრთხოდ იგრძნონ.³⁵

- ჰემოფილიის თვითმკურნალობის საკვანძო კომპონენტებია³⁵:
 - სისხლდენის იდენტიფიკაცია;
 - სისხლდენის ეპიზოდების და მკურნალობის დღიურის წარმოება;
 - CFC ან სხვა ჰემოსტატიური საშუალებების თვითადმინისტრირება;
 - თავისთავზე ზრუნვა (იგულისხმება კვება და ფიზიკური ვარჯიში) და წამლების მიღება (იგულისხმება დღიურის წარმოება, მკურნალობის რეჟიმი, ადეკვატური სამკურნალო საშუალებების მარაგის ქონა, მათი შესაბამის პირობებში შენახვა, მათი გალღობა და გადასხმა);
 - ტკივილის მართვა;
 - რისკის მართვა;
 - შედეგების ჩაწერა და დოკუმენტირება.
- პაციენტთა უფლებათა დაცვის ორგანიზაციებს დიდი წვლილი აქვთ შეტანილი ჰემოფილიის მკურნალობის გაუმჯობესებაში მთელ მსოფლიოში. შესაბამისად, ეს ორგანიზაციები უნდა იყვნენ ნახალისებული და მხარდაჭერილი, რათა მოიცვან მკურნალობის ის ასპექტები, რომელთაც არ ფარავს ჯანდაცვის სისტემა. განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს პაციენტთა ორგანიზაციების სხვა სააგენტოებთან თანამშრომლობის გაძლიერებას, რათა გაუმჯობესდეს მკურნალობის ხარისხი.
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა, თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა, თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები, თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები და თავი 10: საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებები.

პედიატრიული პაციენტების მართვის ცვლილება მოზრდილ ასაკში

- პედიატრიული პაციენტების მართვა გარკვეულწილად განსხვავდება მოზარდობის პერიოდში, როცა მოზარდი პასუხისმგებლობას იღებს ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე და ეს გარკვეული გამოწვევების წინაშე აყენებს მას და მისი ოჯახის წევრებსაც.³⁶
- მკურნალობის სირთულეები განსაკუთრებით შეინიშნება ორ გარდამავალ მომენტში: როცა ჰემოფილიით დაავადებული ახალგაზრდა გადადის თვითმკურნალობის (ინფუზიის) რეჟიმზე და ასევე მაშინ, როცა ისინი ტოვებენ საკუთარ სახლს

და სრულად დამოუკიდებელი ხდებიან, სრულ პასუხისმგებლობას იღებენ თვითმკურნალობაზე.³⁷

- შესაბამისად, ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა უნდა გულისხმობდეს შეგნებულ მიდგომას მკურნალობის იმ ახალი ეტაპის მიმართ, რომელიც მოზარდობის პერიოდში იწყება³⁸. მხარი უნდა დავუჭიროთ ახალგაზრდებში დამოუკიდებლობის და თვითმკურნალობის უნარ-ჩვევების ჩამოყალიბებას, მათ შორის ფსიქოსოციალურ ადაპტაციას.³⁷
- როგორც პედიატრიულ, ასევე მოზრდილი პაციენტების ჯანმრთელობაზე პასუხისმგებელი პირებს უნდა ესმოდეთ პაციენტებისა და მათი ოჯახების ინდივიდუალური საჭიროებები. მათ უნდა მოახერხონ, რომ ეს გადასვლა იყოს უმტკივნეულო და ამ პერიოდშიც მკურნალობის ხარისხი მაღალი იყოს.³⁶
- გადასვლის პროცესში მოზარდებისა და მათი აღმზრდელების ადრეული პერიოდიდან ჩართვა საშუალებას აძლევს მათ უკეთ გაიაზრონ და გაითავისონ მკურნალობის პედიატრიულიდან მოზრდილთა მოდელზე გადასვლა. ეს მათ უადვილებს სამედიცინო გადაწყვეტილებებზე პასუხისმგებლობის აღებას.³⁹
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - პედიატრიული პაციენტების მართვის ცვლილება მოზრდილ ასაკში და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ფსიქოსოციალური საკითხები.

1.8 | პრინციპი 8: რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპია (პროფილაქტიკა)

- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პირთა მკურნალობის სტანდარტი არის შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ან სხვა ჰემოსტატიური საშუალებების რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპია (პროფილაქტიკა), რათა მოხდეს სისხლდენის პრევენცია. ის დაწყებული უნდა ადრეული ასაკიდან (3 წლის ასაკამდე), რათა დაცული იყოს საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა მოსალოდნელი გართულებებისგან, რაც თან სდევს სახსრებსა და კუნთებში განმეორებით სისხლდენებს.⁴⁰
- შედეგების ფაქტორის ეპიზოდური („საჭიროების მიხედვით“) ჩანაცვლებითი თერაპია არ შეიძლება განხილულ იქნას მკურნალობის გრძელვადიან ალტერნატივად.
- სახლის პირობებში პროფილაქტიკური მკურნალობის პროგრამების იმპლემენტაციამ ჰემოფილიის მქონე პირების ცხოვრების ხარისხი გააუმჯობესა. ეს ყველაფერი უნდა მოხდეს პაციენტების, მათი ოჯახების და სამედიცინო

პერსონალის ინფორმირებით პროფილაქტიკის სარგებლიანობასა და მკურნალობის რეჟიმის დაცვის მნიშვნელობაზე.^{35,37,41}

- პროფილაქტიკური მკურნალობის დაწყება ადრეულ ასაკში შესაძლოა საუკეთესო გზა იყოს ქვეყანაში უნივერსალური პროფილაქტიკური მკურნალობის იმპლემენტაციისთვის.⁸
- ნახეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში და თავი 10: საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებები.

1.9 | პრინციპი 9: ინჰიბიტორის მქონე პაციენტების მართვა

- ინჰიბიტორის არსებობაზე პაციენტების რეგულარული შემოწმება და ასევე არსებული ინჰიბიტორების კომპლექსური მართვა უნდა იყოს მიღებული პრაქტიკა ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტთათვის,²³ განსაკუთრებით CFC-ით მკურნალობის პირველი 20 დღე (მკურნალობის ერთ დღეში იგულისხმება 24 საათის განმავლობაში გადასხმული შედედების ფაქტორ კონცენტრატების მთლიანი რაოდენობა^{8,42}) და ამის შემდეგ 75 მკურნალობის დღემდე.⁴³
- ამჟამად, ინჰიბიტორების ერადიკაციის საუკეთესო გზაა იმუნოტოლერანტობის ინდუქციის (ITI) თერაპია.
- ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ წვდომა იმუნოტოლერანტობის ინდუქციის თერაპიაზე და სისხლდენის კონტროლისათვის საჭირო შესაბამის ჰემოსტატიურ საშუალებებზე. ასევე, მათ ხელი უნდა მიუწვდებოდეთ ქირურგიულ ჩარევაზე, რომელიც საჭიროების შემთხვევაში უნდა გაკეთდეს სპეციალიზებულ ცენტრში გამოცდილი ექიმების მიერ.^{9,23}
- პაციენტებს, რომლებთანაც ფაქტორის გაზრდილი დოზებით მკურნალობამ ან იმუნოტოლერანტობის ინდუქციის თერაპიამ შედეგი ვერ გამოიღო, საშუალება უნდა ჰქონდეთ, მიიღონ შემოვლითი აგენტები და სხვა შესაბამისი წამლები.^{23,40,44}
- ვხედავთ რა სამკურნალოდ ამჟამად გამოყენებული წამლების მაღალ ფასებსა და სხვა შეზღუდვებს, საჭიროდ ვთვლით ახალი ინოვაციური კვლევების ჩატარებას ინჰიბიტორების პრევენციასთან და მკურნალობასთან დაკავშირებით.⁸
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები და თავი 8: შედედების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

1.10 | პრინციპი 10: საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებების მართვა

- ჰემოფილიით დაავადებულ პირებში საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებების პრევენცია და მკურნალობა მნიშვნელოვანია მათი ჯანმრთელობის, დამოუკიდებლობისა და ცხოვრების მაღალი ხარისხის შენარჩუნებისათვის.
- სახსრებსა და კუნთებში სისხლჩაქცევის ყველა შემთხვევაში საჭიროა ადეკვატური მკურნალობის ჩატარება, რაც გულისხმობს ჩანაცვლებითი თერაპიისა და ფიზიკური თერაპიის კომბინაციას. ფიზიკური თერაპია უნდა ჩაატაროს გამოცდილმა სპეციალისტმა. ამ გზით შესაძლებელია დაზიანებული სახსრის ან კუნთის ფუნქციის სრულყოფილი აღდგენა.⁴⁵
- ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს ხელი უნდა მიუწვდებოდეთ საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სპეციალისტებთან (როგორიცაა ფიზიკური თერაპევტი, შრომითი თერაპიის სპეციალისტი, ფიზიატრისტი, ფიზიკური მედიცინის სპეციალისტი/რეაბილიტოლოგი, ორთოპედი, ქირურგი-ორთოპედი), რომლებსაც აქვთ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებთან მუშაობის გამოცდილება. მათ უნდა მოახდინონ საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის მდგომარეობის ყოველწლიური შეფასება და გრძელვადიანი მონიტორინგი. საჭიროების შემთხვევაში კი გაატარონ პრევენციული ან მაკორექტირებელი ღონისძიებები.
- ქირურგიული ჩარევები შეიძლება საჭირო გახდეს იმ შემთხვევაში, როცა კონსერვატიული ღონისძიებები სასურველ შედეგს არ გვაძლევს ტკივილის შემცირებისა და ფუნქციის გაუმჯობესების თვალსაზრისით. ქირურგ-ორთოპედს უნდა ჰქონდეს ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტების მართვის შესახებ სპეციფიკური ცოდნა.
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 10: საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებები

1.11 | პრინციპი 11: სპეციფიკური მდგომარეობებისა და თანმხლები დაავადებების მართვა

- სპეციფიკურმა გართულებებმა და მათ მართვასთან დაკავშირებულმა პრობლემებმა ჰემოფილიით დაავადებული პირების ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე შეიძლება იჩინონ თავი. ამგვარი მდგომარეობების მკურნალობა და მართვა უნდა იყოს ჰემოფილიის ნაციონალური პროგრამის ერთ-ერთი შემადგენელი ნაწილი.

ჰემოფილიის გენის მატარებლები

- ჰემოფილიის გენის ზოგიერთ მტარებელს, მამაკაცების მსგავსად, შეიძლება აღენიშნებოდეს სისხლდენით პრობლემები, სახსარშიდა ჰემორაგიის ჩათვლით. დამატებით, მათ შეიძლება ანუხებდეთ ქალისთვის სპეციფიკური პრობლემები, როგორიც არის გახანგრძლივებული და ქარბი მენსტრუალური სისხლდენა.⁴⁶⁻⁴⁹ სიმპტომატური მატარებლები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ჰემოფილიის მსუბუქი ან საშუალო ფორმის მქონე პირები. შესაბამისად, აუცილებელია ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის გუნდის მუშაობაში ჩართული იყოს გინეკოლოგი.
- ჰემოფილიის გენის მატარებლები ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე შეიძლება გარკვეული პრობლემების წინაშე აღმოჩნდნენ. აქედან გამომდინარე, მათ შეიძლება დასჭირდეთ სხვადასხვა სპეციალისტის დახმარება ისეთ საკითხებთან დაკავშირებით, როგორიცაა რეპროდუქციული საკითხები, გენეტიკური კონსულტაცია, გენეტიკური ტესტირება, პრენატალური დიაგნოსტიკა და დაგეგმვა, ახალშობილის ტესტირება და ფსიქოსოციალური კონსულტაცია.
- ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები.

ქირურგია და სხვა ინვაზიური პროცედურები

- ქირურგიული ჩარევები და ინვაზიური პროცედურები ჰემოფილიით დაავადებული პირებისთვის გარკვეული რისკების შემცველია; თუმცა, ეს პროცედურები შეიძლება ჩატარდეს უსაფრთხოდ, თუ უზრუნველყოფილია ადეკვატური ლაბორატორიული მონიტორინგი, შესაბამისი წინასაოპერაციო მომზადება, შესაფერისი ჰემოსტაზი CFC-ების და სხვა ჰემოსტატიური საშუალებების საჭირო რაოდენობებით ოპერაციის დროს და შემდგომ პერიოდში, ასევე ოპტიმალური პოსტოპერაციული რეაბილიტაცია.
- ამიტომ ჰემოფილიის ცენტრებსა და საავადმყოფოებს შემუშავებული უნდა ჰქონდეთ პროტოკოლები, რაც საშუალებას მისცემს ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, ინჰიბიტორით ან ინჰიბიტორის გარეშე, ჰქონდეთ ამ სერვისებზე ხელმისაწვდომობა, როგორც გეგმიური, ასევე გადაუდებელი ოპერაციის შემთხვევაში.
- ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

თანმხლები დაავადებების მართვა

- ჰემოფილიით დაავადებული პირების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობის გაზრდასთან ერთად გაიზარდა ისეთი ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების სიხშირე, როგორიცაა ჰიპერტენზია და

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები.⁵⁰⁻⁵⁴

- ერთ-ერთი ძირითადი გამოწვევა არის თანმხლები დაავადებების, განსაკუთრებით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, მკურნალობა.⁵⁰
- მიუხედავად საფუძვლიანი აზრისა, რომ ჰემოფილია, განსაკუთრებით კი მისი მძიმე ფორმა, გარკვეულწილად იცავს პაციენტს ისეთი გართულებებისგან, როგორიც არის მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი და ვენური თრომბოემბოლია, მაინც არსებობს კარდიოვასკულური დაავადებების განვითარების რისკი.^{50,55}
- ჰემოფილიით დაავადებული პირები თანაბრად და ზოგიერთ შემთხვევაში მეტადაც არიან მიდრეკილი ქარბონიანობის, ჰიპერტენზიისა და დიაბეტისკენ, ვიდრე ძირითადი მოსახლეობა.⁵⁰
- საჭიროა პრევენციული ზომების მიღება ჰემოფილიით დაავადებული ისეთი ადამიანების იდენტიფიკაციისთვის, რომლებსაც აქვთ ზრდასრულობის პერიოდში გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების მაღალი რისკი.⁵⁶
- ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - თანმხლები დაავადებები.

ასაკთან დაკავშირებული სამედიცინო პრობლემები

- ასაკის მატებასთან ერთად, ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს საჭიროა ჰქონდეთ ცოდნა იმ პრევენციული ღონისძიებების შესახებ, რომლებიც ამცირებენ ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების განვითარების რისკს და მათ მავნე ზემოქმედებას.
- თანმხლები დაავადებებისა და ასაკთან დაკავშირებული გართულებების მართვის საქმეში ჩართული უნდა იყვნენ ჰემოფილიის მართვის სპეციალისტები, რომლებიც მონაწილეობას მიიღებენ სამკურნალო გეგმის შედგენაში.
- ჰემოფილიით დაავადებული ასაკოვანი პირების მკურნალობა უნდა მოხდეს ისევე, როგორც ძირითადი პოპულაციის ამ ასაკობრივ ჯგუფში ხდება. განსხვავება მხოლოდ ისაა, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში აუცილებელია ჰემოსტაზის კორექტირება CFC-ებისგან.⁵⁰
- სპეციალისტები კარგად უნდა იყვნენ გათვითცობიერებული სისხლდენითი დაავადებების მართვაში.⁸
- ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ასაკთან დაკავშირებული სამედიცინო პრობლემები.

სისხლით გადამტანი ინფექციური დაავადებების მართვა

- სისხლით გადამტანი ინფექციური დაავადებები, განსაკუთრებით ადამიანის იმუნოდეფიციტის და C ჰეპატიტის ვირუსით გამოწვეული, წარსულში ჰემოფილიის მკურნალობის ძირითად

გართულებებს წარმოადგენდნენ.

- სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია, ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს გამოყენებული ფაქტორ კონცენტრატები იყოს სათანადოდ ტესტირებული და ვირუს ინაქტივირებული, რათა თავიდან იყოს აცილებული ამ ვირუსების ტრანსმისია.
- ეს გაიდლაინი არ მოიცავს ამ დაავადებების მართვის შესახებ ინფორმაციას, თუმცა იმის გათვალისწინებით, რომ ბოლო პერიოდში მოგვეპოვება ამ ვირუსების ელიმინაციისთვის საჭირო ეფექტური სამკურნალო საშუალებები, მნიშვნელოვანია, ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა პირს ხელი მიუწვდებოდეს ამ თერაპიულ საშუალებებზე.⁵⁷

1.12 | პრინციპი 12: შედეგების შეფასება

- ჰემოფილიის მართვის შედეგების შესაფასებლად საჭიროა გამოვიყენოთ სპეციფიკური საშუალებები, რომლებიც დაგვხმარება დაავადების მიმდინარეობის მონიტორინგში და დაავადების, მისი მკურნალობის პროცესის შედეგების (როგორიც არის ჰემოსტატიური თერაპიის ეფექტურობა და თანმლეები გართულებები) შეფასებაში.³³
- იმაში დასარწმუნებლად, რომ დაავადების ყველა შესაძლო შედეგი სათანადოდ არის შეფასებული, საჭიროა შედეგების შეფასება მოხდეს ჯანმოს ICF (ფუნქციონირების საერთაშორისო კლასიფიკაცია) მოდელის მიხედვით.^{58,59}
- ინდივიდუალური პაციენტების კლინიკური მართვის შესაფასებლად აუცილებელია სტანდარტიზებული, სარწმუნო შედეგების შეფასების სისტემა, რათა სწორად შეფასდეს განუვლი დახმარების ხარისხი. მისი გამოყენება შეიძლება კვლევების და ადვოკატირების მიზნებისთვის.³³
- ჩატარებული ჰემოსტატიური თერაპიის ეფექტურობის შეფასების ყველაზე მთავარი ინდიკატორი არის სისხლდენის (უმთავრესად, სახსარსა და

კუნთში განვითარებული) სიხშირე. სისხლდენის სიხშირე დიდწილად განსაზღვრავს მკურნალობაზე მიღებულ გადაწყვეტილებას. ის ასევე გამოიყენება გრძელვადიან პერიოდში საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის მდგომარეობის პროგნოზისათვის.⁶

- საყრდენ-მამოძრავებელ და სხვა სისტემებზე სისხლდენის მავნე ზემოქმედება ფასდება რამდენიმე მიმართულებით - მისი გავლენა სხეულის სტრუქტურაზე, ფუნქციონირებაზე, ქმედითუნარიანობასა და ჩართულობაზე. მათზე უარყოფითად შეიძლება იმოქმედოს ისეთმა ფაქტორებმა, როგორიც არის გარემო, პერსონალური და ეკონომიკური ფაქტორები.³³
- მრავალი კლინიკური და რადიოლოგიური საშუალება გამოიყენება სახსრებისა და კუნთების სპეციფიკური ჯგუფების სტატუსის შესაფასებლად, ხოლო ქმედითუნარიანობისა და ჩართულობის შეფასება ხდება თავად პაციენტის მიერ ან ობსერვაციულად.^{6,60}
- ჰემოფილია-სპეციფიკური გაზომვისა და შეფასების ინსტრუმენტები ექიმებსა და პაციენტებს საშუალებას აძლევს, უკეთ გაიგონ და შეაფასონ დაავადებასთან ასოცირებული დაზიანებებისა და ფუნქციური შეზღუდვების სპეციფიკა.^{8,60}
- განსაკუთრებით უკანასკნელ წლებში ჯანდაცვის სამსახურები, მათ შორის Health Technology Assessment Bodies, ეყრდნობიან პაციენტებისაგან მიღებულ მონაცემებს ჩატარებული თერაპიის შესაფასებლად.⁶¹
- მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს შეფასების მრავალი სისტემა, ძირითადი ბირთვი, რითაც შევაფასებთ ჰემოფილიით დაავადებული პირების მკურნალობის შედეგებს, ჯერაც საჭიროებს ჩამოყალიბებას. ასეთი ძირითადი სქემა უნდა ესადაგებოდეს მთელ მსოფლიოში ჰემოფილიის მართვასთან დაკავშირებულ კლინიკური და კულტურული რეალობის თავისებურებებს.^{12,13}
- ნახეთ თავი 11: შედეგების შეფასება.

გამოყენებული ლიტერატურა

- WHO Hereditary Diseases Programme. Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
- WHO Human Genetics Programme. Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
- World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. Accessed January 14, 2020.
- Global Conference on Primary Health Care. Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/defaultsource/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
- WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. Integrated Care Models: An Overview (Working Document). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://webprod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
- Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
- Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
- Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3). Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf. Accessed November 14, 2019.
- Evatt B. Guide to Developing a National Patient Registry. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
- Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
- Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
- World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleedingdisorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
- Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
- European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018. London, UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf. Accessed April 18, 2020.
- Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
- O'Mahony B. Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
- 20 WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition
- Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
- van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
- World Federation of Hemophilia. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
- Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
- George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
- Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
- Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
- Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
- Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
- Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
- Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
- Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
- Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resourceconstrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
- Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
- Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
- Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
- Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
- Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of

- an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
 38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
 39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
 40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
 41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
 42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
 44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
 45. 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):136-145.
 46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
 47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
 48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
 49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
 50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
 51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschooten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
 52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
 53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
 54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
 55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
 56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
 57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
 58. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
 59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
 60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
 61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

2. ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა

ელენა სანტაგოსტინო¹ | ელისონ დუგალი² | მეთიუ ჯექსონი³ | ქეით ქეარი⁴ | რიჩა მოჰანი⁵ | კიმ ჩიუ⁶ | ავგუსტას ნეძინსკასი⁷ | მარგარეტ ც. ოზელო⁸ | ჰ.მარიკე ვან დენ ბერგი⁹ | გლენ ფ. პირსი¹⁰ | ალოკ სრივასტავა¹¹

- 1 ანჟელო ბიანკი ბონომის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრი, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, მილანი, იტალია და ზობი, ბაზელი, შვეიცარია
- 2 ბავშვთა და ზრდასრულთა სტომატოლოგიური ჰოსპიტლის სპეციალური სტომატოლოგიური მკურნალობის განყოფილება, სტომატოლოგიური მეცნიერების სკოლა, დუბლინის კოლეჯი სამება, დუბლინის საუნივერსიტეტო სტომატოლოგიური ჰოსპიტალი, დუბლინი, ირლანდია
- 3 სრულყოფილების ცენტრი პაციენტებთან და საზოგადოებასთან პარტნიორობით, მონრეალის უნივერსიტეტი, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 4 შედეგებისა და გამოცდილების კვლევის ცენტრი, ბავშვთა ჯანმრთელობის, ავადობის და შეზღუდული შესაძლებლობების კვლევის გაერთიანება (ORCHID) და დიდი ორმონდის ქუჩის ბავშვთა ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 5 გონების შთაგონების საზოგადოება კვლევისა და განვითარებისთვის, ნიუ დელი, ინდოეთი
- 6 კუალა ლუმპური, მალაიზია
- 7 არიოგალა, ლიეტუვა
- 8 INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, კამპინასის უნივერსიტეტი, კამპინასი, სან პაულუ, ბრაზილია
- 9 PedNet ჰემოფილიის კვლევის ფონდი, ბაარნი, ნიდერლანდები
- 10 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 11 ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, აღნიშნული როგორც რეკომენდაცია, არის კონსენსუსზე დაფუძნებული. ისინი აღნიშნულია ასე: CB. 9 მონაშის უნივერსიტეტი, მელბურნი, ვიქტორია, ავსტრალია

2.1 | შესავალი

- ჰემოფილია არის იშვიათი X-შეჭიდული მემკვიდრული სისხლდენითი დაავადება, რომლის დროსაც ადგილი აქვს შედეგების ფაქტორი VIII-ს დეფიციტს (ჰემოფილია A) ან შედეგების ფაქტორი IX-ს დეფიციტს (ჰემოფილია B). ფაქტორების დეფიციტი არის F8 და F9 შედეგების ფაქტორის გენებში პათოგენური ვარიანტების არსებობის შედეგი.
- რეალობასთან ყველაზე ახლოს მყოფი მონაცემები ჰემოფილიის გავრცელების შესახებ, რომლებიც დამყარებულია ყველაზე სანდო პაციენტთა ნაციონალური რეესტრის მონაცემებსა და ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის (ჰმფ) ყოველწლიურ გლობალურ გამოკითხვაზე, აჩვენებს, რომ ჰემოფილიით დაავადებული მამაკაცების სავარაუდო რაოდენობა მსოფლიოში არის 1,125,000. მათი უმრავლესობა არ არის დიაგნოსტირებული, მათ შორის დაახლოებით 418,000 ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე მამაკაცი.¹

ჰემოფილია A და B

- ჰემოფილია A ბევრად უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე ჰემოფილია B. ჰემოფილია A წარმოადგენს ჰემოფილიის მთელი შემთხვევების 80%-85%-ს, ჰემოფილია B კი შეადგენს ჰემოფილიის მთელი შემთხვევების 15%-20%-ს. სავარაუდო გავრცელება არის 17.1 შემთხვევა ყოველ 100 000 მამაკაცზე ჰემოფილია A-ს ყველა ფორმის შემთხვევაში (6 შემთხვევა მძიმე ფორმის ჰემოფილია A-თვის) და 3.8 შემთხვევა ყოველ 100 000 მამაკაცზე ჰემოფილია B-ს ყველა ფორმისთვის (1.1 შემთხვევა

მძიმე ფორმის ჰემოფილია B-თვის).¹ სავარაუდოდ, ყოველწლიურად იბადება 100 000 მამაკაცზე 24.6 ჰემოფილია A-ს ყველა ფორმის მქონე ახალშობილი (9.5 შემთხვევა ჰემოფილიის მძიმე ფორმით) და 100 000 მამაკაცზე 5.0 ჰემოფილია B-ს ყველა ფორმის მქონე ახალშობილი (1.5 შემთხვევა ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმით).¹

- ჰემოფილია ძირითადად გადაეცემა X ქრომოსომაში F8 ან F9 გენის მუტაციით. თუმცა, როგორც F8, ასევე ფაქტორი F9 გენები მიდრეკილი არიან ახალი მუტაციებისკენ და ყველა შემთხვევის დაახლოებით 30% არის ახალი სპონტანური გენეტიკური ვარიანტების შედეგი. პროსპექტული კვლევები გვიჩვენებს, რომ ჰემოფილიის მძიმე ფორმის ახლად დიაგნოზირებული პაციენტების 50%-ზე მეტს არ აქვს ჰემოფილიის ოჯახური ისტორია.^{2,3}
- ჰემოფილიით დაავადებულები, ჩვეულებრივ, არიან მხოლოდ მამაკაცები, რომლებსაც დედისგან დაზიანებული X ქრომოსომა გადაეცემათ. ჰემოფილიის მქონე ქალები (FVIII ან FIX <40 საერთაშორისო ერთეული/დლ) იშვიათად გვხვდება; ასეთ შემთხვევებში, ორივე X ქრომოსომა არის დაზიანებული ან ერთი დაზიანებულია, ხოლო მეორე - ინაქტივირებული. ქალი, რომელსაც აქვს ერთი დაზიანებული X ქრომოსომა, იწოდება, როგორც ჰემოფილიის გენის მატარებელი.⁴
- ჰემორაგიები, გართულებები სახსრებისა და კუნთების მხრივ და დაავადების სხვა გართულებები ტიპური არის კაცებისთვის, თუმცა შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ჰემოფილიის გენის მატარებელი ქალების ნაწილშიც. რადგანაც ჰემოფილიის გენის მატარებელ ქალებს აქვთ

შედეგების ფაქტორების ნორმალური ან მეტ-ნაკლებად დაქვეითებული დონე, ჰემოფილიისთვის დამახასიათებელსიმპტომებსა და გართულებებსმათთან იშვიათად ვხვდებით, რის გამოც დიაგნოზის დასმა იშვიათად ხდება. ჰემოფილიის გენის მტარებელ ქალებში სახსარშიდა სისხლჩაქცევა ხშირად შეუმჩნეველი ხდება. სახსრის დაუდგენელ პრობლემებს კი შემდგომში სახსრის დაზიანებამდე მივყავართ. აქედან გამომდინარე, საჭიროა უკეთესი დიაგნოსტიკა და სისხლდენის პრობლემების უკეთ მართვა. (ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები.)

კლინიკური დიაგნოზი

- ჰემოფილიაზე ეჭვი უნდა მივიტანოთ იმ პაციენტების შემთხვევაში, რომლებსაც აქვთ ასეთი სიმპტომების ისტორია:
 - კანქვეშა სისხლჩაქცევებისკენ მიდრეკილება;
 - „სკონტანური“ სისხლდენა (იგულისხმება სისხლდენა უმიზეზოდ/უცნობი მიზეზით), განსაკუთრებით სახსრებში, კუნთებსა და რბილ ქსოვილებში;
 - ტრავმის ან ოპერაციის შემდგომი ქარბი სისხლდენა.
- მცირეწლოვან ბავშვებში სახსარშიდა ჰემორაგიების სიმპტომის არსებობა მიაწინებს ჰემოფილიის მძიმე ფორმის არსებობაზე.⁵ (ასევე ნახეთ ქვემოთ „სისხლდენითი გამოვლინებები“.)
- თუ ეჭვს მივიტანთ ჰემოფილიის არსებობაზე, ექიმმა უნდა შეაგროვოს ინფორმაცია პაციენტის სისხლდენების ისტორიის შესახებ და ასევე გამოიკითხოთ აქვს თუ არა ქარბი სისხლდენისკენ მიდრეკილება პაციენტის ოჯახის წევრებს, დედამამიშვილებს ან დედის მხრიდან მამრობითი სქესის ნათესავებს (ე.ი. დეიდაშვილს, ბიძას ან ბაბუას დედის მხრიდან). ეს მას დაეხმარება დაავადების მემკვიდრეობითობის ხასიათის დადგენაში და დიაგნოზის დასმაში.
- ჰემოფილიის ზუსტი დიაგნოზის არსებობა მნიშვნელოვანია სათანადო მკურნალობის დასაწყებად. ჰემოფილიის საბოლოო დიაგნოზის დასასმელად აუცილებელია შედეგების ფაქტორების განსაზღვრა, რაც ადასტურებს FVIII და FIX ფაქტორების დეფიციტს.
- ნახეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი და თავი 4: გენეტიკური შეფასება.

სისხლდენითი გამოვლინებები

- ჰემოფილია ფენოტიპურად ძირითადად სისხლდენებისკენ მიდრეკილებით გამოვლინდება. სისხლდენითი გამოვლინებების სიმძიმე პირდაპირპროპორციულ კავშირშია შედეგების ფაქტორის

დეფიციტის ხარისხთან (ნახეთ 2-1).

- ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებს შეიძლება არ აღენიშნებოდეთ ქარბი და გახანგრძლივებული სისხლდენები და ამ პრობლემის წინაშე მხოლოდ სერიოზული ტრავმის ან ქირურგიული ოპერაციის დროს აღმოჩნდნენ.
- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს ყველაზე ხშირად აღენიშნებათ სისხლდენები სახსრებში, კუნთებსა და შინაგან ორგანოებში (ნახეთ ცხრილები 2-2 და 2-3).
- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე ახალშობილებსა და 2 წლამდე ბავშვებში სისხლდენის შემდეგ ტიპებს ვხვდებით^{6,7}:
 - რბილ ქსოვილებსა და კუნთშიდა სისხლდენებს;
 - სისხლდენა, რომელიც დაკავშირებულია სამედიცინო პროცედურებთან (როგორცაა ინექცია ვენაში, ცენტრალური ვენის კათეტერიზაცია, წინადაცვეთა და ნეონატალურ პერიოდში ქუსლში ნემსის ჩხვლეტა სადიაგნოსტიკოდ);
 - სისხლდენა ლორწოვანი გარსებიდან (მაგალითად, ორალური და ნაზალური)
 - ექსტრაკრანიალური სისხლდენა.
- გარკვეული ტიპის სისხლდენები სიცოცხლისათვის საშიშია და მოითხოვს დაუყოვნებლივ მკურნალობას და სამედიცინო მეთვალყურეობას.
- ნახეთ ცხრილი 2-2 და თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა.

პაციენტის/მომვლელის განათლება

- ჰემოფილიით დაავადებულმა პირებმა და მათმა ოჯახის წევრებმა/მომვლელებმა უნდა მიიღონ ამომწურავი ინფორმაცია ჰემოფილიის მკურნალობის, განსაკუთრებით სისხლდენების პრევენციისა და მკურნალობის, ძვალკუნთოვანი გართულებების მართვის შესახებ. მათ უნდა ჰქონდეთ საფუძვლიანი ცოდნა თვითმკურნალობის უნარ-ჩვევებზე, რაც მოიცავს სისხლდენის გამოცნობას, თვითმკურნალობას, ჩანაწერების წარმოებას, კბილების მოვლა-მკურნალობასა და რისკების მართვას.^{10,11} (ნახეთ 2.5 სახელში მკურნალობა - თვითმკურნალობა, ქვემოთ.)

2.2 | კომპლექსური მკურნალობა

- ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობაში ჩართული უნდა იყოს მულტიდისციპლინარული სამედიცინო გუნდი, რათა მოხდეს დროული დიაგნოსტიკა, მკურნალობა და დაავადების გართულებების ადეკვატური მართვა. ეს ფუნქცია აკისრია ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრს ან ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ცენტრს, როგორც აღწერილი იყო პირველ თავში: მკურნალობის პრინციპები - პრინციპი

1: ჰემოფილიის მკურნალობა და კოორდინაცია. კომპლექსური მკურნალობა ხელს უწყობს იმას, რომ პაციენტს ჰქონდეს კარგი ფიზიკური ჯანმრთელობა, ფსიქოსოციალური კეთილდღეობა და ცხოვრების

გაუმჯობესებული ხარისხი. ამცირებს ავადობასა და სიკვდილიანობას.¹¹⁻¹³ ყურადღება უნდა გამახვილდეს დაავადებულის ოჯახზე, განსაკუთრებით გენის მატარებლების დიაგნოსტიკასა და მართვაზე.^{11,14}

ცხრილი 2-1 სისხლდენის სიმძიმესა და შედეგების ფაქტორის დონეს შორის კავშირი

სიმძიმის ხარისხი	შედეგების ფაქტორის დონე	სისხლდენის ეპიზოდები
მძიმე	<1 სე/დლ (<0.01 სე/მლ) ან <1% ნორმის	სპონტანური სისხლდენა სახსრებსა და კუნთებში, უმეტესად იდენტიფიცირებულ მიზეზ გარეშე
საშუალო	1-5 სე/დლ (0.01-0.05 სე/მლ) ან 1-5% ნორმის	ზოგიერთ შემთხვევაში სპონტანური სისხლდენა; გახანგრძლივებული სისხლდენა მცირე ტრავმის ან ქირურგიული ჩარევის დროს
მსუბუქი	5-40 სე/დლ (0.05-0.40 სე/მლ) ან 5-<40% ნორმის	ძლიერი სისხლდენა მძიმე ტრავმისა და ქირურგიული ჩარევის დროს; იშვიათი სპონტანური სისხლდენა

კომპლექსური მკურნალობის ძირითადი კომპონენტები:

- ჰემოფილია იშვიათი მემკვიდრული დაავადებაა, რომლის დიაგნოზი და მართვა კომპლექსურია. დაავადებული პირების, განსაკუთრებით მძიმე ფორმის მქონე პირების ოპტიმალური მკურნალობა ბევრად უფრო მეტს მოიცავს, ვიდრე მათი მწვავე სისხლდენების მკურნალობაა.
- ჰემოფილიის მკურნალობისა და მართვის პრიორიტეტები მოიცავს:
 - სისხლდენის და სახსრის დაზიანების პრევენცია;
 - სისხლდენითი ეპიზოდების დაუყოვნებელი მართვა, რაც მოიცავს სახსარში გაჟღერების შემდგომ ფიზიკური თერაპიასა და რეაბილიტაციას;
 - ტკივილის მართვა;
 - ძვალ-კუნთოვანი გართულებების მართვა;
 - ინჰიბიტორების წარმოქმნის პრევენცია და მათი მართვა;
 - თანმხლები დაავადებების მართვა;
 - დენტალური მკურნალობა (კბილებზე ზრუნვა);
 - ცხოვრების ხარისხის შეფასება და ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა;
 - გენეტიკური კონსულტაცია და დიაგნოზი;
 - პაციენტის/ოჯახის წევრების/მომვლელების უწყვეტი განათლება და მხარდაჭერა.
- გადაუდებელი დახმარება უზრუნველყოფილი უნდა იყოს ნებისმიერ დროს, შემდგომი აუცილებელი სერვისით და რესურსებით^{10,11}:
 - კოაგულაციური ლაბორატორიის მომსახურება, სადაც დიდი სიზუსტით განისაზღვრება შედეგები და ასევე ხდება ინჰიბიტორების ტესტირება;
 - ვირუს ინაქტივირებული პლაზმისგან წარმოებული ან რეკომბინანტული შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების (CFC-ების), სხვა

ჰემოსტატიური საშუალებების, როგორიცაა დესმოპრესინი (DDAVP) და ანტიფიბრინო-ლიზური მედიკამენტები (ტრანექსამის მჟავა ან ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა [EACA]), მარაგის არსებობა;

- უსაფრთხო სისხლის კომპონენტების მომარაგება, როგორიცაა ახლად გაყინული პლაზმა (აგპ) და კრიოპრეციპიტატი, რომელიც სათანადოდ არის გამოკვლეული, ტესტირებული და/ან ვირუს ინაქტივირებული, იქ, სადაც შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები არ არის ხელმისაწვდომი;
- თაბაშირის, ნახვევის დადება იმობილიზაციისთვის და გადაადგილებისთვის აუცილებელი საშუალებების გამოყენება, თუ ამის საჭიროებაა;
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები.

კომპლექსური მკურნალობის გუნდი

- ჰემოფილიის მქონე პირებისა და მათი ოჯახის წევრების საჭიროებების დაკმაყოფილება შესაძლებელია მულტიდისციპლინარული სპეციალისტების გუნდის სამედიცინო მომსახურებით. ყველა მათგანს უნდა ჰქონდეს ამ სფეროში მუშაობის გამოცდილება და სპეციალიზირებული ცოდნა. ისინი უნდა მუშაობდნენ შემუშავებული პროტოკოლების და მკურნალობის ეროვნული სტანდარტების მიხედვით (თუ ეს შესაძლებელია).^{10,15,16}

პაციენტის/მომვლელის ურთიერთთანამშრომლობა და გადწყვეტილების მიღება

- ჰემოფილიის მქონე პირი არის კომპლექსური მკურნალობის გუნდის ძირითადი წევრი, რომელიც საკუთარ თავზე დღითიდღე მუშაობით ხდება ჰემოფილიის მართვაში ექსპერტი და პარტნიორი.

ცხრილი 2-2 სისხლდენის სახეები ჰემოფილიაში

სერიოზული	სახსრები (ჰემართროზი) კუნთები, განსაკუთრებით ღრმა განყოფილების კუნთები (თეძო-სუკის, წვივის უკანა ნაწილის, წინამხრის) პირის ღრუს, ცხვირის და შარდ-სასქესო ტრაქტის ლორწოვანი გარსები
სიცოცხლისთვის საშიში	ინტრაკრანიალური კისერი/ხორხი გასტროინტესტინალური

ცხრილი 2-3 სხვადასხვა ლოკალიზაციის სისხლდენის დაახლოებითი სიხშირე

სისხლდენის ადგილი	დაახლოებითი სიხშირე
სახსრები უფრო ხშირია უნიაქსიალურ სახსრებში: კოჭის, მუხლის, იდაყვის ნაკლებად მულტიპლსიალურ სახსრებში: მხრის, მჯის, თეძოს	70-80%
კუნთები	10-20%
სხვა ადგილები (დიდი სისხლდენები)	5-10%
ცენტრალური ნერვული სისტემა	<5%

- მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტები (და მათი მშობლები/მომვლელები) იყვნენ ჩართულნი გადაწყვეტილებების მიღების პროცესში; გათვალისწინებული უნდა იყოს მათი პრიორიტეტები, ღირებულებები და პირადი გამოცდილება; 17 მკურნალობის მოკლე და გრძელვადიანი გეგმის შემუშავება უნდა მოხდეს მათი ჩართულობით. პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ სრული ინფორმაცია მკურნალობის შესაძლო ვარიანტების, მოსალოდნელი შედეგების, მათ შორის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინის რეკომენდაციების, სხვადასხვა გადაწყვეტილების სარგებლისა და რისკის შესახებ. ისინი ერთად უნდა მუშაობდნენ მკურნალობის ინდივიდუალური გაიდლაინის პერიოდულ განახლებაზე.
- პაციენტები არიან საკუთარ ჯანმრთელობაზე მზრუნველი გუნდის არა მარტო აქტიური წევრები, არამედ, დროთა განმავლობაში, ამ გუნდის წევრებთან ისინი სრულ პარტნიორობას ამყარებენ. თავიანთი გამოცდილების გაზიარების გზით ჩართულნი არიან კვლევაში, სამედიცინო განათლებასა და სტუდენტთა ტრენირებაში.¹⁷

მულტიდისციპლინარული გუნდი

- გუნდის ბირთვი ძირითადად შედგება სამედიცინო დირექტორის, ექთანი კოორდინატორის, ფიზიკური თერაპევტის, ლაბორატორიაში მომუშავე

პერსონალისა და ფსიქოსოციალური კონსულტანტისგან. ყველა მათგანს უნდა ჰქონდეს სპეციალური განათლება ამ სფეროში.

- სამედიცინო დირექტორი (ჩვეულებრივ პედიატრიული და/ან მოზრდილთა ჰემატოლოგი ან ჰემოფილიის და სხვა სისხლდენითი დაავადებების მართვაში კვალიფიცირებული ექიმი) მეთვალყურეობას უწევს პაციენტის მართვას. იგი უკვეთავს დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიულ ტესტებს, ნიშნავს მკურნალობას და მონიტორინგს უწევს პაციენტის ჯანმრთელობასა და სამედიცინო საჭიროებებს.
- ექთანი კოორდინატორი, რომელიც უნდა იყოს განვრთნილი და კვალიფიცირებული სისხლდენითი დაავადებების მქონე პაციენტების მართვის საქმეში, კოორდინირებას უწევს მულტიდისციპლინარული გუნდის მიერ პაციენტის მართვის პროცესს. საგანმანათლებლო მუშაობას ატარებს პაციენტთან და მისი ოჯახის წევრებთან, ამზადებს მათ სახლში მკურნალობისთვის ამისთვის საჭირო ყველა ასპექტის გათვალისწინებით, აფასებს პაციენტებს და საჭიროების შემთხვევაში უტარებს პირველად მკურნალობას.
- ფიზიკური თერაპევტი მნიშვნელოვან როლს თამაშობს პაციენტებისა და მათი მომვლელების გათვითცნობიერებაში იმასთან დაკავშირებით, თუ როგორ უნდა გატარდეს პრევენციული ღონისძიებები, როგორ უნდა მოხდეს სისხლდენის შემდგომ პერიოდში დაკარგული ფუნქციის აღდგენა, რეაბილიტაცია, საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის ნორმალური მდგომარეობის შენარჩუნება. საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სხვა სპეციალისტები (როგორიცაა ოკუპაციონალისტი თერაპისტი, ფიზიატრისტი, ფიზიკური თერაპევტი, რეაბილიტოლოგი, რევმატოლოგი, ორთოპედი, ქირურგი-ორთოპედი) სპეციფიკურ დახმარებას უწევენ პაციენტებს სახსრებისა და კუნთების დაზიანების დროს.
- ლაბორატორიაში მომუშავე სპეციალისტები ატარებენ სისხლის სპეციალიზებულ ტესტებს, რათა დასვან დიაგნოზი და მონიტორინგი გაუწიონ თერაპიას. ისინი აკეთებენ სისხლის შედედების საკვლევ ტესტებს, შედედების ფაქტორებისა და ინჰიბიტორების ანალიზებს.
- ფსიქოსოციალური კონსულტანტი (უპირატესად სოციალური მუშაკი ან ფსიქოლოგი) ახდენს ფსიქოსოციალურ შეფასებას, ატარებს კონსულტაციას და/ან გადამისამართებას შესაბამის ინსტიტუტებში.

- გუნდის ძირითადი წევრების ფუნქციები შესაძლოა განსხვავდებოდეს ჰემოფილიის სხვადასხვა ცენტრში, რაც დამოკიდებულია კვალიფიცირებული კადრების რაოდენობაზე, მათ განათლებაზე და ცენტრის ფარგლებში მიწოდებული სამედიცინო სერვისის ორგანიზაციის თავისებურებებზე.
- ჰემოფილიის საკითხებში სპეციალიზებული განათლების მქონე სტომატოლოგი უნდა იყოს კომპლექსური მკურნალობის გუნდის ერთ-ერთი წევრი ან გუნდს ინტენსიური კავშირი უნდა ჰქონდეს მასთან. გუნდს აგრეთვე მჭიდრო თანამშრომლობა უნდა ჰქონდეს ისეთ სპეციალისტებთან, რომელთა დახმარებაც შესაძლოა დასჭირდეთ ჰემოფილიით დაავადებულ ან გენის მტარებელ ადამიანებს. ესენია:
 - ქრონიკული ტკივილის სპეციალისტი;
 - ფარმაცევტი;
 - გენეტიკოსი;
 - ჰეპატოლოგი;
 - ინფექციური დაავადებების სპეციალისტი;
 - გინეკოლოგი/მეანი
 - მრჩეველი პროფესიის არჩევაში.
- ასაკის მატებასთან დაკავშირებული თანმხლები დაავადებების, ცხოვრების სტილისა და სხვა გარემოებების გათვალისწინებით შესაძლოა საჭირო გახდეს სხვა სამედიცინო სპეციალისტების ჩართვაც. (ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - თანმხლები დაავადებები.)
- კლინიკური მართვის დეტალური პროტოკოლები აუცილებელია იმისთვის, რომ კომპლექსური მკურნალობის გუნდში სპეციალისტების შეცვლის შემთხვევაში მკურნალობა გაგრძელდეს შეუფერხებლად და უწყვეტად.^{10,15,16}
- ჰემოფილიის სფეროში სპეციალისტების უწყვეტი რეკრუტირებისა და განახლების უზრუნველსაყოფად საჭიროა გადამზადების (mentorship და fellowship პროგრამები) შესაძლებლობების არსებობა.

რეკომენდაცია 2.2.1:

- ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიის მქონე პირებისათვის კოორდინირებული და კომპლექსური მკურნალობის ჩატარებას სამედიცინო პერსონალის მულტიდისციპლინარული გუნდის მიერ, რომლის წევრებსაც აქვთ ჰემოფილიის მართვის ცოდნა და გამოცდილება.
- შენიშვნა: კომპლექსური მკურნალობის გუნდის მთავარი წევრები უნდა იყვნენ სამედიცინო დირექტორი, ექთანი კოორდინატორი, საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის სპეციალისტები, ლაბორატორიაში მომუშავე სამედიცინო პერსონალი, ფსიქოსოციალური სპეციალისტი, პაციენტი და ოჯახის წევრები. ძირითადი წევრე-

ბის როლები შეიძლება განსხვავდებოდეს და ეს დამოკიდებულია ცენტრის შიგნით მომუშავე პერსონალის ცოდნაზე და სერვისების ორგანიზების სპეციფიკაზე. CB

რეკომენდაცია 2.2.2:

- ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის რეკომენდაციით ჰემოფილიის მქონე პირებს უნდა შეეძლოს:
 - მიიღონ შესაბამისი გადაუდებელი დახმარება ნებისმიერ დროს;
 - ჩაუტარდეთ კოაგულაციურ ლაბორატორიაში შედეგების ფაქტორებსა და ინჰიბიტორზე გამოკვლევა;
 - ხელი უნდა მიუწვდებოდეთ საჭირო შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებზე (CFC), პლაზმისგან წარმოებულზე ან რეკომბინანტულზე, ასევე სხვა ჰემოსტატიურ საშუალებებზე, როგორცაა დესმოპრესინი (DDAVP), ემიციზუმაბი და ანტი-ფიბრინოლიზური მედიკამენტები;
 - ასევე უსაფრთხო სისხლის კომპონენტებზე, როგორცაა ახლად გაყინული პლაზმა (აგპ) და კრიოპრეციპიტატი. ისინი უნდა იყოს სათანადოდ გამოკვლეული, ტესტირებული და/ან ვირუს ინაქტივირებული, იმ შემთხვევაში, როცა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები არაა ხელმისაწვდომი;
 - თაბაშირის, იმობილიზაციის და გადადგილებისთვის საჭირო დამხმარე საშუალებების გამოყენება, თუ არსებობს ამის საჭიროება;
 - სხვა სამედიცინო სპეციალისტების დახმარების მიღება, თუ ამის საჭიროება იქნება. CB

რეკომენდაცია 2.2.3:

- ჰმფ რეკომენდაციას უწევს კლინიკური მართვის პროტოკოლების შემუშავებას, რათა კლინიკის პერსონალის შეცვლის შემთხვევაშიც უზრუნველყოფილი იყოს მკურნალობის უწყვეტობა. CB

კომპლექსური მკურნალობის პროგრამის ფუნქციები

- კომპლექსური მკურნალობის პროგრამა განაპირობებს ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის საკვანძო საკითხების პრაქტიკაში დანერგვას. აქ დახასიათებულია ძირითადი ფუნქციები.

მკურნალობის კოორდინაცია და უზრუნველყოფა

- კომპლექსური მკურნალობის პროგრამა ახდენს მულტიდისციპლინარული სპეციალისტების, სერვისებისა და ინსფრასტრუქტურის ცენტრალიზებულ კოორდინაციას. ის აგრეთვე უზრუნველყოფს სტაციონარულ (საავადმყოფოში მკურნალობა) და ამბულატორიულ მკურნალობას (გეგმიური შემოწმება და სხვა სახის ვიზიტები კლინიკაში)

პაციენტებისა და მათი ოჯახებისთვის.

- ჰემოფილიის მქონე ადამიანებს ესაჭიროება ჯანმრთელობის მდგომარეობის პერიოდულ მონიტორინგი და შეფასება. მათი მდგომარეობა უნდა შეფასდეს წელიწადში ერთხელ მაინც; მსუბუქი და საშუალო ფორმის მქონეები შეიძლება შემონმდენ უფრო ნაკლები სიხშირით.²⁰
- სხვა სამედიცინო სერვისებზე (როგორცაა სტომატოლოგია, ქირურგია, მეანობა/გინეკოლოგია) გადამისამართება, რომელიც მოიცავს მართვის გეგმის გაცნობას ყველა ექიმისა და დაწესებულებისთვის, ხდება პროგრამის ფარგლებში, რაც იძლევა საშუალებას, რომ პაციენტმა მიიღოს ოპტიმალური მკურნალობა სპეციალისტებისგან, რომლებსაც აქვთ სპეციალური განათლება ჰემოფილიაში. ყველა საჭირო სპეციალისტთან პროცედურების დაგეგმვასა და კოორდინაციის პროცესში ჩართული უნდა იყვნენ პაციენტები/მომვლელები (მაგ. ქირურგიული ოპერაციის დროს ანესთეზიოლოგთან, ქირურგთან და ექთნებთან).²⁰⁻²²
- მნიშვნელოვანია არსებობდეს მუდმივი კოლაბორაცია პაციენტებთან და მომვლელებთან, რათა განვითარდეს, შეფასდეს და გაუმჯობესდეს კომპლექსური მკურნალობის მართვის გეგმა.

რეკომენდაცია 2.2.4:

- **ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიის მქონე პირების ჯანმრთელობის მდგომარეობის შემონმებას კომპლექსური თერაპიის გუნდის წევრების მიერ წელიწადში ერთხელ მაინც (ბავშვებში 6 თვეში ერთხელ). შემონმებაში უნდა შედიოდეს ჰემატოლოგიური, ძვალ-კუნთოვანი და ცხოვრების ხარისხის შეფასებები.**
- **შენიშვნა:** პატარა ცენტრებმა და ოჯახის ექიმებმა შეიძლება გაუწიონ პირველადი სამედიცინო დახმარება პაციენტებს და მართონ ჰემოფილიის ზოგიერთი გართულება ჰემოფილიის კომპლექსურ მკურნალობის ცენტრთან ხშირი კონსულტაციის საშუალებით. ეს განსაკუთრებით საჭიროა იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრიდან დიდი მანძილის დაშორებით ცხოვრობენ. CB

პაციენტების რეესტრი და მონაცემების შეგროვება

- კომპლექსური მართვის პროგრამა ხელს უწყობს პაციენტების მონაცემთა ცენტრალიზებული ბაზის შექმნას, სადაც იქნება მონაცემები სისხლდენების ლოკალიზაციის, ტიპის, გადასხმული ფაქტორის დოზირების და ასევე მკურნალობის გართულებების შესახებ. ასევე იქნება ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გრძელვადიანი შეფასება, ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება და პაციენტების მიერ აღრიცხული

შეფასებები (როგორცაა სისხლდენასთან დაკავშირებული აქტივობები, მწვავე და ქრონიკული ტკივილი, სკოლის ან სამსახურის გაცდენილი დღეები, ჰემოფილიის გავლენა ყოველდღიური ცხოვრების ხარისხზე). ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის მსოფლიო სისხლდენით დაავადებების რეესტრი (მსდრ) არის ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების მიერ მსოფლიო მასშტაბით გამოსაყენებელი ონლაინ პლატფორმა, რათა მოხდეს მონაცემთა შეგროვება, პაციენტთა მკურნალობის შედეგების მონიტორინგი და ამით ხელმძღვანელობა კლინიკურ პრაქტიკაში).²³

- პაციენტის მონაცემები შენახული უნდა იქნას კონფიდენციალურობის კანონის და ეროვნული რეგულაციების სრული დაცვით. საუკეთესო შემთხვევაში მონაცემები თავმოყრილი უნდა იყოს პაციენტების კომპიუტერულ რეესტრში, რომელიც განახლდება რეგულარულად გამოყიფილი კლინიკური პერსონალის მიერ პაციენტების პირდაპირი ან არაპირდაპირი მონაწილეობით.
- მონაცემთა სისტემატური შეგროვებით გაუმჯობესდება ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების მიერ გაწეული სამსახურის შეფასება, რომლის მიზანია მკურნალობის ხარისხის გაზრდა და ასევე პაციენტებისთვის თვითმკურნალობის პროცესის გაადვილება.
- ნახეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები, თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები და თავი 11: შედეგების შეფასება.

რეკომენდაცია 2.2.5:

- **ჰემოფილიის მქონე ყველა პირისთვის ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციას უწევს: მონაცემთა სისტემატიზებულ შეგროვებას პაციენტთა რეესტრში, სადაც ეს შესაძლებელია, რათა არსებობდეს ინფორმაცია რესურსების ადგილმდებარეობის შესახებ, გაუმჯობესდეს მკურნალობა და ხელი შეეწყოს ცენტრებს შორის ურთიერთთანამშრომლობას მონაცემთა გაზიარებასა და კვლევების ჩატარებაში. CB**

კლინიკური კვლევა

- ბაზისური და კლინიკური ჰემოფილიის კვლევა უნდა ჩატარდეს იქ, სადაც ეს შესაძლებელია. რამდენადაც ჰემოფილიის მქონე პაციენტთა რაოდენობა ცალკეულ ინდივიდუალურ ცენტრებში შესაძლოა იყოს შეზღუდული, ამიტომ კლინიკური კვლევა უმჯობესია ჩატარდეს ჰემოფილიის ცენტრების მიერ ერთობლივი ურთიერთთანამშრომლობით და აგრეთვე ჰემოფილიის პაციენტთა ეროვნული ორგანიზაციების (NMO) ჩართულობით.

პაციენტის/მომვლელის განათლება და მხარდაჭერა

- სახლში მკურნალობის სწავლება და ტრენინგი

უნდა ტარდებოდეს ყველგან, სადაც ეს შესაძლებელია და იდეალურ შემთხვევაში უნდა მოიცავდეს მკურნალობის წესების დაცვის ზედამხედველობასაც.

- უწყვეტი მხარდაჭერა საჭირო ოჯახებისთვის და მომვლელებისთვის, რაც მოიცავს რესურსების იდენტიფიცირებას და ისეთი სტრატეგიების შემუშავებას, რომლებიც მათ საშუალებას მისცემს, იცხოვრონ ჰემოფილიასთან ერთად.
- პოტენციური (განსაკუთრებით, სისხლდენასთან დაკავშირებული) გამომწვევები, რის წინაშეც შესაძლოა აღმოჩნდნენ პაციენტები და მათი ოჯახის წევრები ყოველდღიურ ცხოვრებაში შემდეგია:
 - ზრდისა და განვითარების სხვადასხვა ეტაპთან დაკავშირებული ცვლილებები (განსაკუთრებით, მოზარდობის, მოხუცებულობის ასაკი);
 - შეგუება გარკვეულ მკურნალობის რეჟიმთან, რაც მოითხოვს ხშირ ინტრავენურ (ი/ვ) ინფუზიებს, რისი ჩატარებაც შეიძლება ზოგჯერ გარკვეულ სირთულეებთან იყოს დაკავშირებული²⁴;
 - სკოლისა და/ან დასაქმების საკითხი;
 - ფსიქოსოციალური და მენტალური ჯანმრთელობის საკითხები;
 - ჰემოფილიის გენის მატარებლებში სისხლდენის პრობლემები და რეპროდუქციის საკითხი.
- ჰემოფილიის პაციენტთა ნაციონალურ ორგანიზაციებთან ურთიერთთანამშრომლობით, ჰემოფილიის კომპლექსური მართვის პროგრამა ხელს უწყობს ჰემოფილიის მხარდაჭერ ჯგუფებს, საგანმანათლებლო ვორკშოპებს და ისეთ რეკრეაციულ აქტივობებს, როგორიცაა ჰემოფილიის ბანაკი.
- ნახეთ 2.5 სახლში მკურნალობა და 2.8 პედიატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლა და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.

რეკომენდაცია 2.2.6:

- **ჰმფ გასცემს რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებმა, მათი ოჯახის წევრებმა და მომვლელებმა მიიღონ შესაბამისი განათლება, რათა შეძლონ დამოუკიდებლად მკურნალობა - დაავადების მართვა და მიღებული ცოდნის საფუძველზე შეძლონ სისხლდენების და მასთან დაკავშირებული გართულებების პრევენცია, ცხოვრების დაგეგმვა. CB**

რეკომენდაცია 2.2.7:

- **ჰმფ რეკომენდაციას უწევს საგანმანათლებლო და რეკრეაციულ ღონისძიებების ჩატარებას ჰემოფილიის პაციენტთა ორგანიზაციებთან თანამშრომლობით, რაც ჰემოფილიის მქონე პირებს**

საშუალებას მისცემს, აღმოაჩინონ ახალი ინტერესები და შესაძლებლობები და ხელს შეუწყობს ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს შორის ურთიერთდახმარების ქსელის შექმნას. CB

2.3 | ფიზიკური და ფიზიკური აქტივობა

- ფიზიკური აქტივობა მნიშვნელოვანია ნერვ-კუნთოვანი სისტემის ნორმალური განვითარებისა და ფიზიკური სიძლიერისთვის.¹⁹
- ჰემოფილიის მქონე პირებს შესაძლოა ჰქონდეთ ძვლის დაბალი სიმკვრივის მომატებული რისკი საერთო პოპულაციასთან შედარებით, რაც განპირობებულია ისეთი რისკ ფაქტორების არსებობით, როგორიცაა: ჰემოფილიის სიმძიმე, ჰემოფილური ართროპათია და აქედან გამომდინარე, იმობილურობა. ჯანმრთელი ძვლოვანი სისტემის შენარჩუნების გზებია: ჰემარტოზების პრევენცია, რეგულარული ვარჯიში და ვიტამინ D-სა და კალციუმის ადეკვატური მიღება.^{26,27}
- მათ, ვისაც აღენიშნება ძვალ-კუნთოვანი სისტემის მნიშვნელოვანი დისფუნქცია, ძლიერი ძვლოვანი სისტემის განვითარებასა და შენარჩუნებაში დაეხმარება ვარჯიშები, რომლებიც სრულდება თანდათანობით მზარდი წონით დატვირთვით. ისინი უნდა ჩატარდეს იმ შემთხვევაში, თუ, რა თქმა უნდა, პაციენტის სახსრების მდგომარეობა ამის საშუალებას იძლევა.²⁶
- აქტივობების შერჩევა უნდა მოხდეს ინდივიდუალურად, პაციენტის ინტერესების, ფიზიკური მდგომარეობის, შესაძლებლობებისა და არსებული რესურსების გათვალისწინებით.
- წახალისებული უნდა იყოს არაკონტაქტური სპორტის სახეობები, როგორიცაა: ცურვა, სიარული, ძუნძულით სირბილი, გოლფი, ბადმინტონი, მშვილდოსნობა, ველოსპორტი, ნიჩბოსნობა, აფროსნობა და მაგიდის ჩოგბურთი.
- მაღალ-კონტაქტური და შეჯახებასთან ასოცირებული სპორტის სახეობები, როგორიცაა ფეხბურთი, ჰოკეი, რაგბი, კრიკეტი და ჭიდაობა და მაღალ-სიჩქარიანი აქტივობები, როგორიცაა მოტობოლა და სათხილამურო სპორტის სახეობები არ არის რეკომენდებული სიცოცხლისათვის საშიში დაზიანებების რისკის გამო, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა პიროვნება ეწევა ადეკვატურ პროფილაქტიკას, რაც უსაფრთხოს გახდის ასეთ აქტივობებს და ასევე იმ შემთხვევაში, თუ ის კარგად არის ინფორმირებული პოტენციურ რისკებთან დაკავშირებით.
- ჰემოფილიით დაავადებულმა პირებმა კონტაქტური სპორტის დროს უნდა გამოიყენონ სპეციალურად დამზადებული კბილების დამცავი საშუალებები, რათა თავიდან იქნეს აცილებული კბილებისა და

პირის რბილი ქსოვილების დაზიანება.²⁸

- უპირატესობა უნდა მიენიჭოს ორგანიზებულ სპორტის პროგრამებს, განსხვავებით არასტრუქტურირებული სპორტული აქტივობებისგან, სადაც არ გამოიყენება დამცავი საშუალებები და ზედამხედველობაც ნაკლებია.
- საუკეთესო შემთხვევაში ჰემოფილიის მქონე პირებმა (ან ოჯახის წევრებმა, მომვლელებმა) ახალ სპორტის სახეობაში ჩართვამდე და ფიზიკური აქტივობების დაწყების წინ კონსულტაცია უნდა გაიარონ ფიზიოთერაპევტთან, რომელთანაც განხილული იქნება ამ აქტივობების შესაფერისობა, საჭირო დამცავი აღჭურვილობა, პროფილაქტიკა (ფაქტორის ფონი და სხვა საკითხები) და აქტივობისთვის საჭირო ფიზიკური უნარ-ჩვევები. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თუ ჰემოფილიის მქონე პირს აქვს სამიზნე სახსარი (მორეციდივე სისხლჩაქცევებით).²⁹
- მნიშვნელოვანია პაციენტის/მომვლელის უწყვეტი განათლება კონკრეტული ფიზიკური აქტივობების შესაძლო შედეგებთან დაკავშირებით ჰემოფილიასთან მიმართებაში (მაგ. სახსრის მოხრა, სახსრის ან კუნთის ტრავმა), რადგან მათ შესაძლებლობა ჰქონდეთ, გააკეთონ ინფორმირებული არჩევანი და პასუხისმგებლობით მართონ თავისი ჯანმრთელობის მდგომარეობა სპორტით დაკავებისას ან ფიზიკური აქტივობებისას.
- სამიზნე სახსრების დაცვა შესაძლებელია ნახვევების და არტაშნების გამოყენებით ფიზიკური აქტივობისას, განსაკუთრებით მაშინ, როცა ფაქტორი არ არის გადასხმული.
- ნახეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები.

რეკომენდაცია 2.3.1:

- **ჰმფ გასცემს რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებში ნახალისდეს რეგულარული ფიზიკური აქტივობა და ფიტნესი, განსაკუთრებული ყურადღება უნდა გამახვილდეს: ძვლოვან სისტემაზე, კუნთების გაძლიერებაზე, კოორდინაციაზე, სხეულის ოპტიმალურ წონასა და დადებით თვითშეფასებაზე.** CB

რეკომენდაცია 2.3.2:

- ჰემოფილიის მქონე პირებს ჰმფ ურჩევს არაკონტაქტური სპორტით დაკავებას და მაღალკონტაქტური და ტრავმასთან ასოცირებული სპორტის სახეობებისგან თავის შეკავებას, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა პიროვნება იმყოფება ისეთი პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმზე, რომლის დროსაც უსაფრთხო იქნება ასეთი აქტივობები და ასევე აქვს ინფორმაცია პოტენციური

რისკების და საჭირო დამცავი ზომების შესახებ.

- **შენიშვნა: სპორტის სახეობის შერჩევის დროს გათვალისწინებული უნდა იყოს ინდივიდის ფიზიკური მდგომარეობა და უნარი, ინტერესები და ხელმისაწვდომი რესურსები.** CB

რეკომენდაცია 2.3.3:

- **ჰმფ ჰემოფილიის მქონე პირებს სპორტის სხვადასხვა სახეობაში ჩართვამდე ურჩევს კონსულტაციის გავლას ფიზიკურ თერაპევტთან ან ძვალ-კუნთოვანი სისტემის სხვა სპეციალისტთან, სადაც განხილული იქნება სპორტის ამ სახეობის შესაბამისობა პაციენტის მდგომარეობასთან და ასევე, დამცავი საშუალებების გამოყენების საკითხი.** CB

2.4 | დამატებითი თერაპია

- დამატებითი თერაპია მნიშვნელოვანია სისხლდენების მართვის დროს, განსაკუთრებით იმ პირობებში, როცა ძირითადი ჰემოსტატიური და ჩანაცვლებითი სამკურნალო წამლების შეზღუდული რაოდენობაა (ან საერთოდ არ არის).
- პირველი დახმარების ზომები არის დამატებითი თერაპიის მთავარი კომპონენტი. შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით ფაქტორი დონის მომატებასთან ერთად (ან DDAVP ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმის დროს). სახსრების და კუნთების სისხლდენისას შეიძლება გამოვიყენოთ PRICE პრინციპი: protection-დაცვა, rest-მოსვენება, ice-ყინული, compression-კომპრესია და elevation-აწევა, რაც დაფუძნებულია დაზიანებების დროს გამოყენებულ RICE პროტოკოლზე. კიდევ ერთი მიდგომა POLICE (protection-დაცვა, optimum loading-ოპტიმალური დატვირთვა, ice-ყინული, compression-კომპრესია, elevation-აწევა) ანაცვლებს „მოსვენებას“ „ოპტიმალური დატვირთვით“, რათა ყურადღება გამახვილდეს მოსვენებისა და ადრეული მობილიზაციის ბალანსირებაზე იმ მიზნით, რომ თავიდან ავიცილოთ იმობილიზაციასთან დაკავშირებული გართულებები.³² მნიშვნელოვანია განვიხილოთ ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში, თუ რამდენად შეესაბამება ეს ღონისძიებები ამ სპეციფიკურ სიტუაციას.
- ბოლო წლებში ყინულის გამოყენებასთან დაკავშირებით არაერთგვაროვანი დამოკიდებულებაა. ითვლება, რომ ყინული იწვევს მწვავე ტკივილის შემსუბუქებას სახსარშიდა ჰემორაგიის დროს დაზიანებულ ქსოვილთან მიმავალი სისხლის ნაკადის შენელების გზით.³³ მიუხედავად ამისა, ერთი კვლევის მიხედვით არსებობს მოსაზრება, რომ ყინულის გამაგრებელი ეფექტი იწვევს კოაგულაციური პროცესის დაქვეითებასაც და

ამიტომ, ჰემოსტაზის პროცესზე უარყოფითად მოქმედებას. თუმცა განსხვავებული აზრის მქონენი აღნიშნავენ, რომ ჰემოფილიის მქონე ბევრი პირი იყენებს ყინულის აპლიკაციას (საფენებს), როგორც ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებას და იმ პირობებში, როცა მათ ხელი არ მიუწვდებათ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებზე, მათთვის ეს არის მწვავე და ქრონიკული ტკივილის „მკურნალობის“ ერთადერთი საშუალება.³⁵⁻³⁷

- ნახეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - სისხლჩაქცევა სახსარში - დამატებითი თერაპია.
- ძვალ-კუნთოვან სისტემაში განვითარებული სისხლდენის შემდეგ და ჰემოფილური ართროპათიის ჩამოყალიბების შემთხვევაში ფუნქციების აღდგენისა და გამოჯანმრთელების ძირითადი საშუალებაა ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია.^{38,39}
- ნახეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - სისხლჩაქცევა სახსარში - ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია და თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები - ჰემოფილური ართროპათია და სახსრის კონტრაქტურა - ფიზიკური თერაპია ჰემოფილური ართროპათიისთვის.
- ანტიფიბრინოლიზური ნაშლები არის ეფექტური დამატებითი თერაპიული საშუალება ლორწოვანი გარსებიდან სისხლდენის ან პირის ღრუში ინვაზიური პროცედურების ჩატარებისას. (ნახეთ 2.7 სტომატოლოგიური დახმარება და მართვა, ქვემოთ, და თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები - სხვა ფარმაკოლოგიური ვარიანტები.)
- ცალკეული სელექციური COX-2 ინჰიბიტორები შესაძლოა გამოყენებული იყოს მწვავე სისხლდენის შემდგომი ანთების დროს და ქრონიკული ართრიტის შემთხვევაში.⁴⁰ (ნახეთ 2.6 ტკივილის მართვა, ქვემოთ.)
- ტკივილის მართვის სხვა დამხმარე საშუალებები (მედიტაცია, ყურადღების გადატანა, მუსიკალური თერაპია) ასევე შეიძლება იყოს ჰემოფილური ართროპათიის დროს ტკივილის გაყუჩების ეფექტური საშუალება. (ნახეთ 2.6 ტკივილის მართვა, ქვემოთ.)

რეკომენდაცია 2.4.1:

- ჰემოფილიის მქონე ადამიანებისთვის, რომლებსაც აქვთ კუნთში ან სახსარში სისხლდენა, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს PRICE პრინციპის გამოყენებას (protection-დაცვა, rest-მოსვენება, ice-ყინული, compression-კომპრესია და elevation-აწევა), ფაქტორის დონის აწევასთან ერთად. CB

რეკომენდაცია 2.4.2:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომლებსაც

ჰქონდათ სახსარში ან კუნთში სისხლდენა, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ფიზიკური აქტივობების ეტაპობრივად დაწყებას ჰემოფილიის მართვის გამოცდილების მქონე ფიზიკური თერაპევტის ზედამხედველობით, რათა შეფასდეს ნორმალური მოტორული ფუნქციისა და კოორდინაციის აღდგენის პროცესი.

- შენიშვნა: სახსარში ან კუნთში სისხლდენის შემდეგ ჰემოფილიის მქონე ბავშვების ფიზიკური თერაპევტი და მომვლელი ერთმანეთთან ახლო კონტაქტში უნდა იყვნენ, რათა განიხილონ და მიიღონ შესაბამისი გადაწყვეტილებები სპორტის სახეობასა და ფიზიკურ აქტივობასთან დაკავშირებით. CB

რეკომენდაცია 2.4.3:

- პირებისთვის, რომელთაც აქვთ ჰემოფილური ართროპათია ან ძვალ-კუნთოვან სისტემაში აღენიშნებოდათ სისხლდენა, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ფიზიკურ თერაპიასა და სარეაბილიტაციო აქტივობებს. CB

რეკომენდაცია 2.4.4.:

- ჰემოფილიის მქონე ადამიანებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების გამოყენებას (მაგ. ტრანექსამის მჟავა, ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა [EACA]) დამოუკიდებლად ან როგორც დამხმარე საშუალება, განსაკუთრებით ლორწოვანი სისხლდენებისა და ინვაზიური დენტალური პროცედურების კონტროლისთვის. CB

2.5 | სახლში მკურნალობა

- სახლში მკურნალობა ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს საშუალებას აძლევს ჰქონდეთ დაუყოვნებელი წვდომა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებზე ან სხვა შემადგენელ ნაშლებსა და ჰემოსტატიურ აგენტებზე (მაგ. ემიციზუმაბი, DDAVP, ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები) და აქედან გამომდინარე, უზრუნველყოფს ადრეულ ოპტიმალურ მკურნალობას, რაც იწვევს ტკივილის, ფუნქციის ხანმოკლე და გრძელვადიანი დარღვევების შემცირებას და საგრძნობლად ამცირებს ჰემოფილიის სისხლდენითი გართულებების გამო ჰოსპიტალიზაციის მაჩვენებელს, განსაკუთრებით მათთვის, ვინც იმყოფება პროფილაქტიკურ და არა ეპიზოდურ მკურნალობაზე.⁴¹⁻⁴³
- სახლში მკურნალობა ჰემოფილიის მქონე პირებს აგრეთვე სთავაზობს მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებულ ცხოვრების ხარისხს, რაშიც მოიაზრება სკოლის/სამსახურის ნაკლები გაც-

დენა, სხვადასხვა სახის სპორტსა თუ ფიზიკურ აქტიურობაში მონაწილეობის უსაფრთხოდ მიღების შესაძლებლობა, ხანგრძლივი დასაქმების უფრო დიდი შანსი და შესაძლებლობა, იმოგზაურონ უფრო თავისუფლად.⁴⁴

- სახლში მკურნალობას აუცილებლად უნდა უწევდეს ზედამხედველობას კომპლექსური მკურნალობის გუნდიდამისიინიცირებაუნდამოხდეს მხოლოდ მას შემდეგ, რაც პაციენტი/მომვლელი სრულყოფილად აითვისებს შესაბამის ინფორმაციას და გაივლის ტრენინგს.^{41,42}
- განათლების მიცემა უნდა ფოკუსირდებოდეს აუცილებელი ცოდნის მიღებასა და სახლში მკურნალობისთვის საჭირო უნარ-ჩვევების დანერგვაზე, რაც ითვალისწინებს:
 - სისხლდენებისა და ხშირი გართულებების იდენტიფიკაცია;
 - პირველადი დახმარების ზომები;
 - დოზის გამოთვლა;
 - შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ან სხვა სამკურნალო პროდუქტების შენახვის, მომზადებისა და ადმინისტრირების თავისებურებების ცოდნა;
 - ასეპტიკის მეთოდები;
 - ვენაპუნქცია (ან ცენტრალური ვენური კათეტერის გამოყენება) და თვითინფუზია, თვითინექცია;
 - ჩანაწერების შესრულება;
 - საინექციო ნემსის სწორად შენახვა და ნარჩენების გატანა;
 - დაღვრილი სისხლის შესაბამისად გაუვნებელყოფა.
- პაციენტის/მომვლელის სახლში მკურნალობის სერტიფიცირების პროგრამა მათ სახლში მკურნალობის დაწყებისთვის საჭირო ცოდნითა და უნარ-ჩვევებით აღჭურვას ემსახურება;
- მკურნალობის რეჟიმის დაცვა, განათლების დონე და ეპიზოდური და პროფილაქტიკური მკურნალობის ცოდნა, ინფუზიის/ინექციის ტექნიკა და სისხლდენებზე ჩანაწერები უნდა შეფასდეს კლინიკაში პერიოდული ვიზიტის/შემოწმების დროს.
- აგრეთვე ნახეთ „თვითმკურნალობა“ ქვემოთ.

შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპია

- სახლში მკურნალობა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით იდეალურ შემთხვევაში მიღწეული უნდა იყოს პროდუქტებით, რომლებიც არის უსაფრთხო და ადვილად გამოსაყენებელი. შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები შეიძლება ინახებოდეს ოთახის ტემპერატურაზე ან სახლის მაცივარში, რაც დამოკიდებულია თავად პროდუქტზე. ჰემოფილიით დაავადებულ

პირებს სწრაფად და ეფექტურად უნდა შეეძლოთ თვითინფუზია, რათა მაქსიმალურად შემცირდეს მკურნალობის დრო, რაც გააუმჯობესებს მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობას.⁴⁵

- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების საშუალებით მკურნალობა სახლში უნდა დაიწყოს ადრეულ ასაკის ბავშვებში, როცა არ არის გართულებული ვენაზე წვდომა და არსებობენ მოტივირებული მომვლელი, რომელთაც გავლილი აქვთ კომპლექსური ტრენინგი. უფრო გვიანი ასაკის ბავშვებს და თინეიჯერებს შეუძლიათ ოჯახის დახმარებით ისწავლონ თვითინფუზია შესაბამისი ტრენინგის საშუალებით ჰემოფილიის ექთანი კოორდინატორისგან.
- ნახეთ „თვითმკურნალობა“ ქვემოთ და თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში.

ახალი შემადგენელი ნაწილები

- სხვადასხვა გზით ადმინისტრირებადი თერაპიის ახალი ინოვაციური საშუალებების გამოყენება მოითხოვს კარგად დაგეგმილ პაციენტის/მომვლელის განათლებას, ტრენინგსა და ზედამხედველობას, რაც ითვალისწინებს ისეთ სპეციფიკურ ტრენინგსაც, რომელიც მას დაეხმარება მკურნალობის ერთი ტიპიდან მეორეზე გადასვლის დროს (მაგ. ინტრავენური ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიიდან emicizumab-ის კანქვეშა ინექციაზე გადასვლისას).
- პაციენტებს და მათ მომვლელებს უნდა ესმოდათ მკურნალობის კონკრეტულ ტიპებს შორის განსხვავებები, მათი დადებითი მხარეები და შესაძლო რისკები. მნიშვნელოვანია მათთვის იმის სწავლება, თუ როგორ უნდა აკონტროლონ მკურნალობა და მკურნალობის შედეგები, აგრეთვე ის, თუ რა შემთხვევაში უნდა მიმართონ ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრს (მაგ. ძლიერი სისხლდენა, დაგეგმილი ქირურგიული ოპერაცია).

ემიციზუმები

- ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებმა, რომლებსაც უტარდებათ პროფილაქტიკა ემიციზუმებით, შეიძლება დაიწყონ სახლში მკურნალობა მას შემდეგ, რაც გაივლიან შესაბამის ტრენინგს კანქვეშა ინექციის შესრულებაში.
- ემიციზუმები და სხვა განვითარების პროცესში მყოფი არა-ფაქტორული აგენტები განსხვავდებიან პროფილაქტიკის კონვენციური ტიპებისგან იმით, რომ ისინი არ ანაცვლებენ დეფიციტურ კოაგულაციის ფაქტორს, მათი ადმინისტრირება ხდება კანქვეშა და ზოგიერთ შემთხვევაში ისე იშვიათად, როგორც ერთხელ ან ორჯერ თვეში.⁴⁷ აგრეთვე ამ აგენტებს ახასიათებთ სრულიად განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკა.(ანუ არ აქვთ

პიკური და მინიმალური სიდიდეები, რაც შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატით პროფილაქტიკის დროს აღინიშნება)

- ემიციზუმაბის კანქვეშა ადმინისტრირება იძლევა საშუალებას, რომ პედიატრიულ პაციენტებში პროფილაქტიკა დაიწყოს ძალიან ადრეული ასაკიდან, ცენტრალური ვენური კათეტერის (CVAD) საჭიროების გარეშე. ემიციზუმაბით პროფილაქტიკის დაწყება დაბადების შემდეგ, დაიცავს ახალშობილებს და ჩვილებს, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმის დიაგნოზი; თუმცა, საჭიროა შემდგომი კვლევა 1 წლამდე ასაკის ჩვილებში.⁴⁸
- ემიციზუმაბი არ არის გამიზნული მწვავე სისხლდენის ეპიზოდების სამკურნალოდ. ძლიერი სისხლდენის მკურნალობა ხდება შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების (ან ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში შემოვლითი აგენტების) ისეთი დოზების საშუალებით, რომლებიც საკმარისია ჰემოსტაზის მიღწევისთვის. ძლიერი სისხლდენის ეპიზოდების მკურნალობისას ისეთ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ emicizumab-ს, საჭიროა სიფრთხილის გამოჩენა, რადგან აქტივირებული პროთრომბინის კომპლექს კონცენტრატის (aPCC) ადმინისტრირებისას რამდენიმე პაციენტს განუვითარდა თრომბოემბოლია ან თრომბოზული მიკროანგიოპათია.⁴⁹ პაციენტი უნდა გაეცნოს პროდუქტის ინდივიდუალურ ჩანართებს და გამოავლინოს სიფრთხილე რისკების მართვის დროს.
- ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში და თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

თვითმკურნალობა

- თვითმკურნალობის მიზანი პაციენტის გაძლიერებაა. ის გულისხმობს პაციენტის მიერ იმ საჭირო უნარ-ჩვევებისა და ცოდნის შეძენას, რაც პაციენტს მკურნალობის პროცესში კომპეტენტურს გახდის და მისცემს მას შესაძლებლობას, მიღებული ინფორმაციის ყოველდღიურ ცხოვრებაში გამოყენებით მუდმივად აკონტროლოს თავისი მდგომარეობა და მინიმუმამდე დაიყვანოს დაავადების ეფექტები ფიზიკურ და ფსიქოლოგიურ ჯანმრთელობაზე.⁴⁵ ჰემოფილიის მქონე პირების მიერ თვითმკურნალობისთვის საჭიროა სისხლდენის მექანიზმებისა და მკურნალობის სტრატეგიების შესახებ კონკრეტული ცოდნა(როდის და როგორ უნდა ჩაატაროს მკურნალობა და რა დოზა უნდა მიიღოს).⁴⁵
- თვითმკურნალობისთვის საჭირო ძირითადი უნარ-ჩვევები გულისხმობს⁴⁵:

- სისხლდენის იდენტიფიკაცია;
- თვითინფუზიის/თვითმკურნალობის უნარ-ჩვევებს;
- თავის მოვლას (რაშიც იგულისხმება კვება და ფიზიკური ფიტნესი) და მედიკამენტების მენეჯმენტს (რაშიც იგულისხმება დღიურის წარმოება, მკურნალობის რუტინის მიყოლა, მედიკამენტების ადეკვატური მარაგის ქონა, მათი სწორად შენახვა, სამკურნალო საშუალებების გახსნა და ადმინისტრირება);
- ტკივილის მართვას;
- რისკების მართვას და პროფილაქტიკური მკურნალობის კონცეფციის გაცნობიერებას;
- შესაბამისი დამატებითი თერაპიული საშუალებების (მაგ. ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები, ტკივილგამაყუჩებლები) და მართვის დამატებითი ზომების(მაგ. PRICE პრინციპი) შესახებ ცოდნა აგრეთვე მნიშვნელოვანია თვითმკურნალობისთვის.
- ნახეთ 2.3 ფიტნესი და ფიზიკური აქტივობა, 2.4 დამატებითი თერაპია და 2.5 მკურნალობა სახლში, ზემოთ და 2.6 ტკივილის მართვა, ქვემოთ.

სისხლდენის იდენტიფიკაცია

- სისხლდენის, განსაკუთრებით სახსარშიდა და კუნთში სისხლდენის იდენტიფიკაცია მნიშვნელოვანი ნაწილია თვითმკურნალობაში. ის იძლევა მკურნალობის დაუყოვნებლად დაწყების შესაძლებლობას, რაც ახდენს სისხლდენის მიერ გამოწვეულ ხანმოკლე და გრძელვადიანი გართულებების მინიმზაციას. სისხლდენის დროს მკურნალობის დაყოვნებამ ან ინფუზიის გამოტოვებამ შეიძლება გააძლიეროს სისხლდენით გამოწვეული ტკივილი და აგრეთვე დააზიანოს სახსარი.
- მნიშვნელოვანია, რომ ოჯახის წევრებმა/მომვლელებმა შეძლონ ჰემოფილიით დაავადებულ მცირეწლოვან ბავშვებში სისხლდენის ძნელად შესამჩნევი ნიშნების იდენტიფიკაცია; თუ ჩვილები და მცირეწლოვანი ბავშვები არ იყენებენ რომელიმე კიდურს, ეს შეიძლება მიანიშნებდეს სახსარშიდა/კუნთში სისხლდენაზე.⁵⁰ ჰემოფილიისთვის დამახასიათებელი ძირითადი სისხლჩაქცევების ნიშნები და სიმპტომები დახასიათებულია თავში 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და თავში 11: შედეგების შეფასება.
- მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტებმა, რომლებიც პროფილაქტიკას იტარებენ კოაგულაციის ახალი თერაპიული საშუალებებით, ან მათმა მომვლელებმა შეძლონ ძლიერი სისხლდენის იდენტიფიკაცია და სწრაფად დაიწყონ დაუყოვნებლივ ეპიზოდური მკურნალობა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ან შესაბამისი ჰემოსტატიური აგენტების გამოყენებით.

თვითინფუზია/თვითმკურნალობა

- მცირეწლოვან ბავშვებს ინექციებსა და ინფუზიებს ძირითადად უკეთებენ მშობლები და/ან მომვლელები მანამ სანამ ბავშვი იმ ასაკს არ მიაღწევს, როცა თვითმკურნალობაზე გადავა.⁵¹
- ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვები თვითინფუზიას ან თვითინექციას, როგორც წესი, სწავლობენ გვიან ბავშვობაში ან მოზარდობის ადრეულ წლებში. თვითინფუზია საჭიროებს უნარ-ჩვევებს და ოსტატობას, რომელიც მიიღწევა მცდელობის და შეცდომის დაშვების შემდგომ, აგრეთვე ცოდნის მიღებისა და მხარდაჭერის მეშვეობით.⁴⁵ თვითინფუზიის ტექნიკა კომპლექსურია, ვინაიდან ის სრულდება მხოლოდ ერთი ხელით; მიუხედავად ამისა, დაახლოებით 12 წლის ასაკისთვის ბავშვების უმრავლესობა ინფუზიების გარკვეულ ნაწილს თავად ასრულებს.⁴⁵
- რუტინის ჩამოყალიბება, როგორიცაა ყოველდღე ერთსა და იმავე დროს თვითინფუზია, შესაძლებელია მნიშვნელოვნად დაეხმაროს პაციენტს მკურნალობის რეჟიმის დაცვაში⁴⁵

რეკომენდაცია 2.5.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებმა ან მათმა მომვლელებმა უნდა ისწავლონ ის, თუ როგორ უნდა მართონ მკურნალობის პროცესი სახლში. მათ უნდა შეეძლოთ სისხლდენების იდენტიფიკაცია, ინფუზია ან თვითინფუზია, უნდა გააჩნდეთ ვენაში შესვლის უნარი.**

თვითმკურნალობა და მედიკამენტების მენეჯმენტი

- რადგან ჰემოფილიის მქონე პირთა უმრავლესობა უპირატესად თვითმკურნალობას ეწევა სახლში, სამედიცინო პერსონალი უნდა დაეყრდნოს პაციენტის/მომვლელის მიერ მოწოდებულ ინფორმაციას სისხლდენის ეპიზოდების ტიპის, სისხლდენის სიხშირის და სამკურნალო საშუალებების გამოყენების შესახებ.⁵²
- აქედან გამომდინარე, მნიშვნელოვანია, რომ პაციენტებმა/მომვლელებმა აწარმოონ სისხლდენის მკურნალობის ზუსტი ჩანაწერები (ფურცელზე ან ელექტრონულად), რომელშიც აღრიცხული იქნება სისხლდენის თარიღი და ადგილი, გამოყენებული პროდუქტების სახე და დოზა, რაიმე გვერდითი ეფექტი, სისხლდენასთან დაკავშირებული აქტივობები და საჭიროებისამებრ სხვა მონაცემები.
- ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრებს ახლა აქვთ შესაძლებლობა, გამოიყენონ ელექტრონული დღიურები (e-დღიურები) სმარტფონის აპლიკაციების, ხელის უსადენო მონიტორინგის სისტემებისა და ონლაინ პლატფორმების სახით, რითაც შესაძლებელი ხდება ნებისმიერ დროს

მონაცემების შემოწმება და ამის პირდაპირ გაკეთება. ამ ინსტრუმენტების მეშვეობით სამედიცინო პერსონალი აღარ საჭიროებს პაციენტის ჰემოფილიის ცენტრში ვიზიტებს დღიურის განსახილველად.⁵³⁻⁵⁶

- e-დღიურებზე ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ მათი გამოყენება ზრდის მინოდებული ინფორმაციის მოცულობას და მას უფრო სრულყოფილს ხდის.⁵³ პაციენტების ჩანაწერების დისტანციურად მართვამ შეიძლება მკურნალობის პროგრამა კიდევ უფრო მოქნილი გახადოს, გააუმჯობესოს პაციენტის ცხოვრების ხარისხი, დაეხმაროს სამედიცინო პერსონალს მკურნალობის რეჟიმების მოდიფიკაციაში და გაამარტივოს კომუნიკაცია სამედიცინო პერსონალთან.⁵⁴⁻⁵⁶

რეკომენდაცია 2.5.2:

- **ჰემოფილიის მქონე პირმა უნდა გააკეთოს ჩანაწერი ყველა ჩატარებულ მკურნალობაზე (მიზები, წამლის ნომერი, ერთეულების რაოდენობა), რაც შემდგომში გამოყენებული იქნება პერსონალიზებული მკურნალობის გეგმის შესადგენად.** CB

რისკების მართვა და პრევენციული თერაპიის კონცეფცია

- რისკების მართვა მოითხოვს ყოველდღიურ ცხოვრებაში წარმოშობილი რისკების შეფასების უნარს.⁴⁵ გარდა ამისა, საჭიროა ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრთან ადეკვატური კომუნიკაცია გადაუდებელი, ქირურგიული და სტომატოლოგიური დახმარების საჭიროების შემთხვევაში. (ნახეთ 2.3 ფიტნესი და ფიზიკური აქტივობა, ზემოთ, 2.7 სტომატოლოგიური დახმარება და მართვა, ქვემოთ, და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.)
- ამასთან, ჰემოფილიის მქონე პირებისა და ექიმების ურთიერთკომუნიკაცია ყოველდღიური აქტივობების დაგეგმვისას შეამცირებს სისხლდენის რისკს. ამგვარი სტრატეგიები შეიძლება მოიცავდეს მკურნალობის რეჟიმის სხვა პრიორიტეტებთან მორგებას (მაგ. სკოლა და სპორტი).⁴⁵

ცენტრალური ვენის კათეტერი

- ცენტრალური ვენის კათეტერის ჩადგმას შეუძლია სტაბილური, ხანგრძლივი ვენური წვდომა მოგვცეს, რაც ინფუზიებს საგრძნობლად გაამარტივებს. ის შეიძლება დაგვჭირდეს პროფილაქტიკის ან იმუნოტოლერანტობის ინდუქციის თერაპიის (ITI) ჩასატარებლად იმ მცირე ასაკის ბავშვებში, ვისთანაც ინფუზია პრობლემური ვენების გამო გაძნელებულია.^{57,58}
- უნდა შედარდეს ინტენსიური პროფილაქტიკის ადრეულად დაწყების უპირატესობები და ცენტრალური ვენის კათეტერის ქირურგიულად

ჩადგმასთან ასოცირებული გართულებები და რისკები (იგულისხმება ჰოსპიტალიზაცია, სისხლდენა, კათეტერთან დაკავშირებული ინფექცია, თრომბოზი, დაზიანება და/ან მწყობრიდან გამოსვლა).⁵⁹⁻⁶¹ ბევრი პედიატრი და ჰემოფილიის მკურნალი ექიმი ცენტრალური ვენის კათეტერის ნაცვლად ადრეული ასაკის ბავშვებში პროფილაქტიკის დაწყებისას ინფუზიისთვის ირჩევს პერიფერიულ ვენას. ამასთან, პროფილაქტიკა იწყება კვირაში ერთხელ ინფუზიით, ხოლო შემდეგ თანდათანობით იზრდება ინფუზიის სიხშირე.⁶²

- ემიციზუმების გამოყენებისას აღარ არის ცენტრალური ვენის კათეტერის საჭიროება და ამის გამო, ბევრ ქვეყანაში უფრო მეტად იყენებენ ამ წამალს ჰემოფილია A-ს მქონე პირებში. (ნახეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში.)
- კათეტერის გამოყენების პროტოკოლმა (ასეპტიკის მეთოდების გამოყენება), პაციენტის/მომვლელის განათლების ხარისხმა და წესების დაცვამ შეიძლება გავლენა იქონიოს ინფექციის განვითარების სიხშირეზე. ამიტომ გართულებების რისკის შესამცირებლად მნიშვნელოვანია შესაფერისი გაიდლაინებისა და პროტოკოლების არსებობა.⁵⁹
- მშობლებმა და მომვლელებმა უნდა იცოდნენ, რომ ცენტრალური ვენის კათეტერი გულმოდგინედ სუფთად უნდა შეინახონ და შესაფერისად ჩარეცხონ თითოეული გადასხმის შემდგომ, რათა თავიდან ავიცილოთ ინფექციის განვითარება და კოლტის წარმოქმნა.⁵⁹ შედეგებისა და ინფექციის პრევენციისთვის გამოიყენება ფიბრინოლიზური საშუალებები.⁶⁰
- მნიშვნელოვანია, რომ მშობლებსა და მომვლელებს ჰქონდეთ სრული ინფორმაცია თვითმკურნალობის ყველა ასპექტის შესახებ და ისინი უნდა იყვნენ მზად, გაუმკლავდნენ ყველა პრობლემას, რომლებიც წარმოიქმნება ჰემოფილიის მქონე ბავშვის განვითარების თითოეულ ეტაპზე. (ნახეთ 2.8 პედიატრიულიდან მოზრდილ მკურნალობაში გადასვლა, ქვემოთ.)
- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ პრობლემური ვენები, შეიძლება განვიხილოთ არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია კანქვეშ ადმინისტრირებით (მაგ. ემიციზუმები). (ნახეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში - არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია.)

რეკომენდაცია 2.5.3:

- ჰემოფილიის მქონე ბავშვებში შეიძლება გამოყენებული იქნას ცენტრალური ვენის კათეტერი, რათა ხელი შევუწყოთ სისხლდენის ადრეულ მკურნალობასა და პროფილაქტიკას. CB

2.6 ტკივილის მართვა

- ჰემოფილიის მქონე პირებში ხშირია მწვავე და ქრონიკული ტკივილი. ასეთ შემთხვევებში აუცილებელია ტკივილის მიზეზის დადგენა.⁶³
- ასევე ნახეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა.

რეკომენდაცია 2.6.1:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომლებსაც აქვთ მწვავე ან ქრონიკული ტკივილი, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს ასაკის შესაბამისი ტკივილის შესაფასებელი საშუალებების გამოყენებას, რათა დადგინდეს ტკივილის მიზეზი და მისი მართვა მოხდეს შესაბამისად. CB

ვენაში პუნქციით გამონვეული ტკივილი

- ძირითადად არ გამოიყენება ტკივილგამაყუჩებლები. თუ ამისი საჭიროებაა, ეფექტური შეიძლება აღმოჩნდეს ვენაში ინექციის ადგილას ადგილობრივი საანესთეზიო სპრეის ან მალამოს გამოყენება.⁶⁴⁻⁶⁶

რეკომენდაცია 2.6.2:

- იმ პირებისთვის, რომელთაც აქვთ ვენაში პუნქციის დროს ტკივილი, დისკომფორტი ან შიში, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს ვენაში პუნქციის ადგილას ადგილობრივად ტკივილგამაყუჩებელი სპრეის ან მალამოს გამოყენებას. CB

სახსარშია და ან კუნთში სისხლდენით გამონვეული ტკივილი

- ჰემოსტატიური მკურნალობა სისხლდენის შესაჩერებლად უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება მალე, ამასთანავე ტკივილის სამართავად საჭიროა დამატებითი მედიკამენტების გამოყენება (ნახეთ ცხრილი 2-4).
- შესაძლოა საჭირო გახდეს სხვა დამატებითი ზომების მიღება.⁴⁰
- ნახეთ თავი 10: ძვალკუნთოვანი გართულებები.

რეკომენდაცია 2.6.3:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომელთაც აქვთ სახსარში ან კუნთში სისხლჩაქცევით გამონვეული მწვავე ტკივილი, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების დაუყოვნებლივ გამოყენებას სისხლდენის შესაჩერებლად, ტკივილგამაყუჩებელ მედიკამენტებს და დამატებით ზომებს, როგორიცაა იმობილიზაცია, ნახვევისა და თაბაშირის დადება, რათა მოხდეს ტკივილის შემსუბუქება. CB

პოსტოპერაციული ტკივილი

- უნდა ვერიდოთ ანალგეზიური საშუალებების კუნთში და ინექციას.
- პოსტოპერაციული ტკივილის მართვა უნდა მოხდეს ანესთეზიოლოგთან ან ტკივილის მართვის სპეციალისტთან კოორდინაციაში.
- თავდაპირველად შეიძლება ნარკოტიკული ანალგეზიური საშუალებების გამოყენება, შემდეგ კი - ოპიოიდები პერორალური ფორმით.
- როდესაც ტკივილი იკლებს, შეიძლება გამოვიყენოთ პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი.

რეკომენდაცია 2.6.4:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომელთაც აქვთ პოსტოპერაციული ტკივილი, ჰმ რეკომენდაციას უწევს ტკივილის პროპორციულ მართვას ანესთეზიოლოგთან ან ტკივილის მართვის სპეციალისტთან კოორდინაციაში. CB

რეკომენდაცია 2.6.5:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომელთაც აქვთ პოსტოპერაციული ტკივილი, ჰმ რეკომენდაციას უწევს ტკივილის მართვის იმავე სტრატეგიის გამოყენებას, რომელიც გამოიყენება ჰემოფილიის არ მქონე პაციენტებში. აქ იგულისხმება საჭიროებისამებრ ინტრავენური მორფინის ან სხვა ნარკოტიკული ანალგეზიური საშუალებების გამოყენება, რასაც მოჰყვება პერორალური ოპიოიდი (მაგ. ტრამადოლი, კოდეინი, ჰიდროკოდონი და ა.შ.) და ტკივილის შემცირების შემდეგ პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი.
- შენიშვნა: სელექციური COX-2 ინჰიბიტორების გარდა, არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების (NSAID) გამოყენება ჰემოფილიის მქონე პირებში არ შეიძლება.
- შენიშვნა: არ არის რეკომენდებული ანალგეზიური საშუალებების კუნთში და ადმინისტრირება. CB

ცხრილი 2-4 ტკივილის მართვის სტრატეგიები ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის

სიმძიმე

- 1 პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი თუ არ არის ეფექტური
- 2 aCOX-2 ინჰიბიტორი (მაგ. ცელეკოქსიბი, მელოქსიკამი, ნიმესულიდი და სხვა) ან პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი პლუს კოდეინი (3-4-ჯერ/დღეში) ან პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი პლუს ტრამადოლი (3-4-ჯერ/დღეში)
- 3 მორფინი: გამოიყენეთ ნელაგამონთავისუფლებადი პროდუქტი სწრაფადგამონთავისუფლებად პროდუქტთან ერთად, ანალგეზიის გასაძლიერებლად. გაზარდეთ ნელაგამონთავისუფლებადი პროდუქტის გამოყენება თუ სწრაფადგამონთავისუფლებადი პროდუქტი გამოიყენება უფრო მაღალი სიხშირით ვიდრე 4-ჯერ/დღეში.

შენიშვნა: თუ რაიმე მიზეზით გარკვეული პერიოდის განმავლობაში შეწყდა მედიკამენტების მიღება, პირებმა, რომლებიც იღებდნენ ნარკოტიკული საშუალებების მაღალ დოზებს, უნდა განაახლონ წამლის მიღება შედარებით დაბალი დოზით ან უნდა გამოიყენონ ნაკლები სიძლიერის ტკივილგამაყუჩებელი. პაციენტი უნდა იმყოფებოდეს ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ. ჰემოფილიის მქონე პირების შემთხვევაში, რომელთაც აქვთ ჰიპერტენზია და თირკმლის დისფუნქცია, aCOX-2 ინჰიბიტორების გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე.

ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიით გამოწვეული ტკივილი

- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათია უვითარდება იმ პირებს, რომლებსაც არ ჩაუტარდათ ადეკვატური მკურნალობა და შემდგომი ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია სახსარსა და კუნთში სისხლდენისას.
- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიისას ტკივილის მართვა უნდა მოიცავდეს ფუნქციონალურ წრთვასა და ადაპტაციას, შესაბამის ანალგეზიურ საშუალებებთან ერთად, რომლებიც დეტალურად განხილულია ცხრილში ^{2-4,19, 67-69}
- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პირებში ტკივილის გასაყუჩებლად შესაძლოა გამოყენებული იყოს პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი, სელექციური COX-2 ინჰიბიტორები, ტრამადოლი და ოპიოიდური ანალგეზიური საშუალებები.^{70,71} უნდა ვერიდოთ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრე-

პარატების გამოყენებას ჰემოფილიის მქონე პირებში. კოდეინის გამოყენება არ შეიძლება 12 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

- იმ პირებში, რომლებშიც ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიით გამოწვეული ქრონიკული ტკივილის შემსუბუქება ვერ მოხდება, ნაჩვენებია ორთოპედიული ქირურგიული ოპერაცია.⁷³
- ნახეთ თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები - ჰემოფილური ართროპათია.

რეკომენდაცია 2.6.6:

- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პირებში, რომლებსაც ესაჩიროებათ ტკივილის მართვა, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ფუნქციონალურ წრთვას და ადაპტაციას, შესაბამის ანალგეზიურ საშუალებებთან ერთად. CB

რეკომენდაცია 2.6.7:

- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ტკივილის მართვის შესახებ ინფორმაციის მიღებას, მათ შორის ტკივილის მართვის დამატებითი საშუალებების შესახებ (მაგ, მედიტაცია, დისტრაქცია, მუსიკით თერაპია). CB

რეკომენდაცია 2.6.8:

- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ ბავშვებსა და მოზარდებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას იძლევა ტკივილის დროს გამოყენებულ იქნას პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი, სელექციური COX-2 ინჰიბიტორები, ტრამადოლი ან მორფინი. უნდა ვერდიოთ სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატების გამოყენებას. კოდეინი შეიძლება გამოვიყენოთ ბავშვებში 12 წელს ზემოთ, უმცროსი ასაკის ბავშვებში მისი გამოყენება უკუნაჩვენებია.
- შენიშვნა: ამ წამლების ხანგრძლივი გამოყენება შესაძლოა შეიცავდეს მასზე დამოკიდებულების გაჩენის საშიშროებას, ასევე ორგანოებზე დამაზიანებელი გავლენის რისკს. ამიტომაც საჭიროა ფრთხილი ზედამხედველობა.
- შენიშვნა: პირები, რომლებსაც აქვთ მუდმივი ტკივილი, გაგზავნილი უნდა იყვნენ ტკივილის მართვის სპეციალისტებთან. CB

რეკომენდაცია 2.6.9:

- ჰემოფილური ართროპათიით გამოწვეული უმართავი ტკივილის დროს ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ასეთი პირების გაგზავნას ორთოპედთან, რათა განხილული იქნას ორთოპედიული ქირურგიული ოპერაციის ჩატარების მიზანშეწონილობა. CB

კბილის ტკივილი

- ჰემოფილიით დაავადებულმა პირებმა, რომლებსაც აწუხებთ კბილის ტკივილი, ყოველთვის უნდა მიმართონ პროფესიონალურ სტომატოლოგიურ დახმარებას. ტკივილის სამართავად შესაბამისი ზომები უნდა იქნას მიღებული (ნახეთ ცხრილი 2-4).

რეკომენდაცია 2.6.10:

- ჰემოფილიის მქონე ბავშვებსა და მოზარდებში ჰმფ რეკომენდაციას უწევს კბილისა და ყბა-სახის არეში ტკივილის მართვას შესაბამისი ტკივილგამაყუჩებელი საშუალებებით, ხოლო შემდგომი მართვისთვის მათ გაგზავნას პროფესიონალ სტომატოლოგთან. CB

2.7 | სტომატოლოგიური დახმარება

- პირის ღრუს მოვლა და სტომატოლოგიური პრობლემების პრევენცია ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის დიდი მნიშვნელობის მატარებელია. ის საჭიროა, რათა თავიდან იქნას აცილებული პირის ღრუს ისეთი დაავადებები და მდგომარეობები, როგორიცაა გინგივიტი, კარიესი და პერიოდონტული დაავადებები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული სისხლდენა ღრძილებიდან. ეს განსაკუთრებით საყურადღებოა იმ პირებში, რომლებსაც აქვთ მძიმე ან საშუალო ფორმის ჰემოფილია.⁷⁴ ზემოთქმული პრევენციული ღონისძიებები ჰემოფილიით დაავადებულ პირს აგრეთვე აარიდებს დიდი სტომატოლოგიური ოპერაციების საჭიროებას.⁷⁵
- იქიდან გამომდინარე, რომ სტომატოლოგიური ჩარევით გამოწვეულმა გახანგრძლივებულმა სისხლდენამ შეიძლება მწვავე ან სიცოცხლისთვის საშიფათო გართულებებიც კი გამოიწვიოს, ჰემოფილიის მქონე პირები პრიორიტეტულ ჯგუფს წარმოადგენს პრევენციული სტომატოლოგიისა და პირის ღრუს მოვლის საკითხების თვალსაზრისით.⁷⁴
- მნიშვნელოვანია, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებს საჭიროების შემთხვევაში შეეძლოთ კვალიფიციური სტომატოლოგიური დახმარების მიღება ისეთ სტომატოლოგიურ კლინიკაში, რომელში მომუშავე სამედიცინო პერსონალსაც ექნება ინფორმაცია მტკიცებულებებზე დაფუძნებული სტომატოლოგიური პროტოკოლებიდან იმის შესახებ, თუ როგორ უმკურნალონ ჰემოფილიის მქონე პირებს.⁷⁵⁻⁷⁷
- ასევე ნახეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - სისხლჩაქცევა პირის ღრუში.

რეკომენდაცია 2.7.1:

- ჰემოფილიის მქონე ბავშვებისა და მოზარდებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უწევს რეგულარული პრევენციული სტომატოლოგიური და პირის

ღრუს მოვლისთვის საჭირო ღონისძიებების, როგორც ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის შემადგენელი ნაწილის, უზრუნველყოფას. CB

რეკომენდაცია 2.7.2:

- ჰმრ რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვების შემონმებას განსაზღვრულ სტომატოლოგიურ კლინიკაში პირველი კბილის ამოჭრისას (დაახლოებით 6 თვის ასაკში) ან 1 წლის ასაკში, რათა შემცირდეს გართულებების რისკი და მათთან დაკავშირებული ხარჯები, თავიდან იქნას აცილებული პირის ღრუს დაავადებებთან ასოცირებული სამედიცინო და ფსიქოსოციალური პრობლემები. CB

რეკომენდაცია 2.7.3:

- ჰმრ რეკომენდაციას უწევს იმას, რომ ჰემოფილიის მქონე მოზრდილ პირებს ჰქონდეთ ნვდომა შესაფერის მოზრდილთა სტომატოლოგიურ სერვისებსა და პროცედურებზე. ასევე უნდა ხდებოდეს პირის ღრუს ჯანმრთელობაზე რეგულარული მეთვალყურეობა და მონიტორინგი მტკიცებულებებზე დაფუძნებული და პერსონალიზებული პრევენციული სტომატოლოგიური პროტოკოლების მიხედვით. CB

რეკომენდაცია 2.7.4:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისათვის ჰმრ რეკომენდაციას უწევს კბილებისა და პირის ღრუს პროფილაქტიკურ მკურნალობას, როგორც პრიორიტეტულ ღონისძიებას, რათა თავიდან ავიცილოთ პერიოდონტული დაავადება და კბილის კარიესი, რამაც შემდგომში შეიძლება გამოიწვიოს ღრძილიდან სისხლდენა, კბილის ტკივილი, კბილის დაკარგვა, ლეჭვის პრობლემები და სოციალური პრობლემები. CB

ზრუნვა პირის ღრუზე

- პირის ღრუს ოპტიმალური ჰიგიენა მნიშვნელოვანია პერიოდონტული დაავადების და კბილის კარიესის პრევენციისთვის, რომლებმაც შემდგომში შეიძლება ღრძილიდან სისხლდენა, კბილის ტკივილი, კბილის დაკარგვა, ლეჭვის პრობლემები და სოციალური პრობლემები (მაგ, პალიტოზი და დაბალი თვითშეფასება) გამოიწვიოს.^{76,78} ეს მოიცავს პირის ღრუს ჰიგიენისთვის საჭირო ისეთი პროდუქტებისა და კბილის ჯაგრისების გამოყენებას, რომლებიც შეიძლება იყვნენ ადაპტირებული ინდივიდუალურ საჭიროებებთან.⁷⁹
- კბილის ტკივილი, რომელიც ვითარდება სპონტანურად ან რომელსაც თან ახლავს სახის შეშუპება, ჩვეულებრივ, მიანიშნებს პირის ღრუს დაავადების და/ან ინფექციის შორს წასული

ეტაპის არსებობაზე. ეს უნდა იყოს ჩვენება პროფესიული სტომატოლოგიური კონსულტაციის ჩატარებისა. ტკივილის მოკლევადიანი მართვა შესაძლებელია ისე, როგორც აღწერილია (ნახეთ 2.6 ტკივილის მართვა, ზემოთ). ბავშვებში კბილის ტკივილის მართვისთვის არჩევის პრეპარატია პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი.⁷⁷

რეკომენდაცია 2.7.5:

- ჰმრ ხაზს უსვამს ჰემოფილიის მქონე პირების ინფორმირებულობის საკითხს პირის ღრუს ოპტიმალური ჰიგიენის მნიშვნელობის შესახებ სტომატოლოგიური პრობლემებისა და გართულებების პრევენციის თვალსაზრისით. ეს მოიცავს ინსტრუქციას დღეში ორჯერ კბილების გახეხვის შესახებ, რა დროსაც გამოყენებული უნდა იყოს რბილი ან საშუალო სირბილის კბილის ჯაგრისი და ფტორირებული კბილის პასტა, რათა კბილები ნადებისგან გაინმინდოს; გახეხვის შემდგომ არ არის რეკომენდებული წყლის გამოვლება, რადგან ასე მცირდება ფტორის ეფექტი.
- შენიშვნა: ნადების სრულად მოსაცილებლად რეკომენდებულია კბილთა შორის გამწმენდი საშუალებების გამოყენება.
- შენიშვნა: პირებმა, რომელთაც შეზღუდული აქვთ იდაყვისა და მხრის მოძრაობა, შეიძლება ისარგებლონ მოდიფიცირებული ანელექტრონული კბილის ჯაგრისით და კბილთა შორის სანმენდი საშუალებებით. CB

რეკომენდაცია 2.7.6:

- 6 წლის და უფრო მცირე ასაკის ჰემოფილიის მქონე ბავშვებისთვის ჰმრ რეკომენდაციას უწევს მშობლებისა და მომვლელების ზედამხედველობას კბილების გახეხვის დროს. CB

ქირურგიული სტომატოლოგია და ინვაზიური პროცედურები

- სანამ პირის ღრუში მოხდება გარკვეული სახის ქირურგიული ჩარევა ან ჩატარდება რაიმე ინვაზიური პროცედურა, საჭიროა ჰემოსტაზის მართვის ინდივიდუალური გეგმის შემუშავება ჰემატოლოგის მიერ.⁸⁰
- სისტემური ან ლოკალური ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები (ე.ი. ტრანექსამის მჟავა ან ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა (EACA)) ეფექტურია, როგორც დამხმარე საშუალება, პირის ღრუში ქირურგიული ჩარევისას პრე- და პოსტოპერაციულ ეტაპზე. მათ აქვთ პოტენციალი, შეამცირონ ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიის საჭიროება.^{76,81,82}
- ანტიბიოტიკების გამოწერა დასაშვებია მხოლოდ მაშინ, როცა ინფექციის მართვისას არსებობს

შესაბამისი კლინიკური ჩვენება.

- ლოკალური ჰემოსტატიური ღონისძიებები, როგორცაა ჭრილობის გაკერვა, ლოკალური ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები, ოქსიცელულოზა და ფიბრინის ნებო შეიძლება გამოყენებული იქნას კბილის ამოღების შემდეგ, თუ არსებობს ამის ჩვენება.^{82,83}
- პაციენტებმა უნდა იცოდნენ, რომ თუ ქირურგიული ჩარევის შემდეგ არის გახანგრძლივებული სისხლდენა და/ან შეინიშნება საუბართან, ყლაპვასთან ან სუნთქვასთან დაკავშირებული პრობლემები, მათ დაუყოვნებლივ უნდა მიმართონ ჰემატოლოგს/ყბა-სახის ქირურგს, ვინაიდან ეს შეიძლება სიცოცხლისათვის საშიში იყოს. პირებმა, რომლებიც არ იმყოფებიან საავადმყოფოში, მაშინვე უნდა მიმართონ უახლოეს გადაუდებელი დახმარების ცენტრს.
- ბევრი სტომატოლოგიური პროცედურისას საჭიროა შესაბამისი ლოკალური ანესთეზია. უმრავლეს შემთხვევაში ამ მიზნით ნემსის გაკეთების პროცედურა ტარდება უსაფრთხოდ.^{84,85}
- უფრო მაღალი რისკის შემცველი პირის ღრუს კუნთშიდა ინექციები შეიძლება საჭიროებდეს სისტემურ ჰემოსტატიურ ღონისძიებებს, რაც უნდა შესრულდეს ოპერაციის წინ, გათვალისწინებული უნდა იყოს ჰემატოლოგის რეკომენდაცია.⁸⁰
- ანესთეზიის ჩატარების ალტერნატიული, დაბალი რისკის მქონე გზები, როგორცაა იოგშუა (ინტრალიგამენტური) ერთეული კბილის ანესთეზია ან ბუკალური ინფილტრაციული ინექციები, წარმოადგენს ქვედა ალვეოლური ნერვის ბლოკადის (IDB) ეფექტურ ალტერნატივას.^{84,86}
- სხვა არაქირურგიულ სტომატოლოგიურ პროცედურებს აქვს სისხლდენის განვითარების სხვადასხვა რისკი. აღდგენითი სტომატოლოგიური პროცედურების უმრავლესობა, როგორცაა კბილის დაბუნა, დაბალ რისკთან არის დაკავშირებული და მათი შესრულება შეიძლება ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიის გარეშე.
- ჩვენებისამებრ უნდა გამოვიყენოთ მინიმალურად ინვაზიური ბუკალური ინფილტრაციული ან იოგშუა (ინტრალიგამენტური) ინექციები და ტექნიკური საშუალებები, რომლებიც დაიცავს რბილ ქსოვილებს. აგრეთვე შესაბამის შემთხვევებში შესაძლებელია მივმართოთ სტანდარტულ ლოკალურ ღონისძიებებს, რათა გაუმჯობესდეს ლორწოვანის ჰემოსტაზი.
- საჭიროების შემთხვევაში შესაძლებელია კბილების პროფესიონალური წმენდის ჩატარება ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების დახმარებით.⁸²

რეკომენდაცია 2.7.7:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას იძლევა, რომ კბილის ამოღება ან პირის ღრუში სხვა ინვაზიური პროცედურა (მაგ, კბილის იმპლანტაცია, პერიოდონტული ოპერაცია ან ღრძილის ბიოფსია) უნდა ჩატარდეს ჰემოსტაზის მართვის პერსონალიზებული გეგმით, ჰემატოლოგთან კონსულტაციის შემდგომ. CB

მენდაციას იძლევა, რომ კბილის ამოღება ან პირის ღრუში სხვა ინვაზიური პროცედურა (მაგ, კბილის იმპლანტაცია, პერიოდონტული ოპერაცია ან ღრძილის ბიოფსია) უნდა ჩატარდეს ჰემოსტაზის მართვის პერსონალიზებული გეგმით, ჰემატოლოგთან კონსულტაციის შემდგომ. CB

რეკომენდაცია 2.7.8:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უწევს სისტემურად ან ლოკალურად ტრანექსამის მჟავას ან ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავას დამხმარე საშუალებად (EACA) გამოყენებას პრე- და პოსტოპერაციულ პერიოდში სტომატოლოგიური პროცედურების მართვისას, რათა შემცირდეს ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიის საჭიროება. CB

რეკომენდაცია 2.7.9:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომლებსაც ესაჭიროებათ კბილის ექსტრაქცია, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ლოკალური ჰემოსტატიური ღონისძიებების ჩატარებას. ტიპური პროცედურები მოიცავს ჭრილობის გაკერვას, ლოკალური ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების, ოქსიცელულოზასა და ფიბრინის ნებოს გამოყენებას საჭიროების შემთხვევაში.
- შენიშვნა: პაციენტებს უნდა ვურჩიოთ, რომ პოსტოპერაციულ პერიოდში მინიმუმ 3-5 დღის განმავლობაში მიიღონ რბილი საკვები და ჭრილობის ადგილას ფრთხილად გაიხეხონ კბილები, რათა ჭრილობის შეხორცება არ შეფერხდეს. CB

რეკომენდაცია 2.7.10:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უწევს სტომატოლოგიური მკურნალობის შესაბამისი ლოკალური ანესთეზიის გამოყენებას, როგორც მნიშვნელოვან ნაწილს ტკივილისა და შფოთვის მართვის პროცესში. კბილის არეში ინექციების უმრავლესობა დაბალი რისკის მქონეა ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, როდესაც ეს ტარდება პროფესიონალი სტომატოლოგის მიერ, რომელიც იყენებს ლოკალურ ანესთეზიას ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად, აგენტის შეყვანა ხდება ერთჯერადი გამოყენების წვრილი ნემსის საშუალებით. CB

რეკომენდაცია 2.7.11:

- ჰემატომისგან თავის ასარიდებლად პრეოპერაციულ პერიოდში სისტემური ჰემოსტატიური ღონისძიებების გატარებას უწევს რეკომენდაციას ჰმფ ჰემოფილიის მქონე იმ პირებში, რომლებსაც სჭირდებათ უფრო მაღალი რისკის კუნთშიდა ინექციები პირის ღრუში,

რაც ხშირად დაკავშირებულია ქირურგიულ სტომატოლოგიასთან (როგორიცაა ქვედა ალვეოლური დენტალური ბლოკადა [IDB], ზედა ალვეოლური ნერვის ბლოკადა ან ინექციები ენისქვეშ ან ენის სისხლძარღვოვან ქსოვილებში). ეს ღონისძიებები უნდა შეთანხმდეს პედატოლოგთან.

- შენიშვნა:ლოკალურიანესთეზიისალტერნატიული, დაბალი რისკის შემცველი გზები (როგორიცაა იოგშუა (ინტრალიგამენტური) ერთეული კბილის ანესთეზია ან ბუკალური ინფილტრაციული ინექციები 4%-იანი არტიკაინით) წარმოადგენს IDB-ის ეფექტურ ალტერნატივას და იძლევა სტომატოლოგიური პროცედურების ჩატარების საშუალებას მოსაცვლელ და მუდმივ ქვედა ყბის მოლარულ კბილებში. CB

რეკომენდაცია 2.7.12:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ანტიფიბრინოლიზური აგენტების, როგორც დამხმარე საშუალების, გამოყენებას პირის ღრუს ჰიგიენისთვის საჭირო თერაპიული პროცედურების ჩატარებისას. CB

რეკომენდაცია 2.7.13:

- ჰმფ ამტკიცებს, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის სისხლით გადამტანი ინფექციები არ წარმოადგენს საშიშროებას სტომატოლოგიური მკურნალობის დროს, რადგან ამჟამად სტომატოლოგიის ყველა დისციპლინაში სავალდებულოდ ითვლება მკაცრი უნივერსალური ინფექციური კონტროლი. ჰმფ აგრეთვე რეკომენდაციას უწევს პაციენტებისთვის სტომატოლოგიური სერვისების სრულ უზრუნველყოფას, მათი ინფექციური და იმუნოლოგიური სტატუსის მიუხედავად. CB

2.8 | პედიატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლა

- ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე ჰემოფილიის მქონე პირსა და მომვლელებს შორის იცვლება მკურნალობის პროცესში თითოეულის ჩართულობის დონე. ასე ხდება მაშინ, როცა ჰემოფილიის მქონე პირი იწყებს სკოლაში სწავლას, როცა შედის სპორტის რომელიმე სახეობაზე ან ერთვება სხვა კლასგარეშე აქტივობებში და ასევე ხდება მაშინ, როცა ჰემოფილიით დაავადებული პირი ხდება მოზარდი, გადადის საცხოვრებლად სხვაგან, იწყებს ახალ ურთიერთობებს და ირჩევს პროფესიას.⁵¹
- მშობლები და/ან მომვლელები, როგორც წესი, თავიანთ თავზე იღებენ ბავშვებსა და მოზარდებში ჰემოფილიის მართვის ძირითად პასუხისმგებლობას, განსაკუთრებით, სამკურნალო საშუალებების ადმინისტრირების საკითხსა და

მკურნალობის რეჟიმის დაცვას.⁵¹

- მკურნალობის რეჟიმის დაცვის თვალსაზრისით განსაკუთრებით აღსანიშნავია 2 გარდამავალი პერიოდი: როცა მოზარდები გადადიან თვით-მკურნალობაზე და როცა ზრდასრული ახალგაზრდები საცხოვრებლად სხვაგან გადადიან და მკურნალობაზე პასუხისმგებლობას საკუთარ თავზე იღებენ.⁵¹ ჰემოფილიის მქონე მრავალ ბავშვსა და მოზარდს, რომლებიც იმყოფებიან პროფილაქტიკურ მკურნალობაზე და რომელთა კომპლექსური მკურნალობის ხარისხი მაღალია, არ აწუხებთ დაავადებასთან ასოცირებული გართულებები, რამაც ახალგაზრდობის პერიოდში შეიძლება ხელი შეუწყოს მათ თავდაჯერებულობას.⁸⁷
- იდეალურ შემთხვევაში სასურველია, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებმა მოზარდობის დროს, მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლამდე, დააგროვონ შესაბამისი ცოდნა და აითვისონ თვითმკურნალობისთვის საჭირო უნარ-ჩვევები. თუმცა, ჰემოფილიის მქონე მრავალი ახალგაზრდა კვლავ საჭიროებს მშობლების დახმარებას ჰემოფილიის მართვისას გვიანი თინეიჯერობის ასაკში.⁸⁷
- დადგენილია, რომ ჰემოფილიის მქონე მრავალი მოზარდი (13-17 წლის ასაკში) და ზრდასრული ახალგაზრდა (18-30 წლის ასაკში) არ იცავს პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმს ოპტიმალურად.⁵¹
- პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმის დაცვის თვალსაზრისით ძირითადი ბარიერებია: მკურნალობის მძიმე ტვირთად აღქმა, სიმპტომების არ არსებობის გამო რეჟიმის დარღვევა, ვენა-პუნქციასთან დაკავშირებული პრობლემები; პროფილაქტიკური მკურნალობის რთულ და ხანგრძლივ პროცესად აღქმა.⁵¹
- ჰემოფილიის მქონე მოზარდებისთვის და ზრდასრული ახალგაზრდებისთვის მკურნალობის რეჟიმის დარღვევის მიზეზი შესაძლოა იყოს⁵¹:
 - სიმპტომების არ არსებობის ან მცირე სიმპტომების არსებობის დროს რეჟიმის შესრულებაზე უარის თქმა;
 - გულმავიწყობა და თვითმკურნალობისთვის საჭირო უნარ-ჩვევების ნაკლებობა;
 - ჰემოფილიის შესახებ ცოდნის ნაკლებობა, მათ შორის პროფილაქტიკური მკურნალობის სარგებლიანობის არასათანადოდ შეფასება;
 - სისხლდენების გამოცნობისა და მათი შეჩერების არ ცოდნა;
 - დაავადების არსებობის უარყოფა;
 - სურვილი იყო „ნორმალური“;
 - სოციალურ და ფიზიკურ აქტივობებში მონაწილეობაში ხელის შეშლა;
 - ცვლილებებისთვის მოუზადებლობა;
 - თვითმკურნალობასთან დაკავშირებული სირ-

- თულები;
- ოპტიმალური მკურნალობის მისაღებად ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრთან არასაკმარისი კომუნიკაცია.
- ზრდასრულობაში გადასვლის პერიოდი, რაც ასოცირებულია დამოუკიდებლობის დონის ზრდასთან (მაგ, დამოუკიდებლად ცხოვრება ან უნივერსიტეტში სასწავლებლად სხვაგან გადასვლა) და ფინანსურ პასუხისმგებლობებთან, შეიძლება განსაკუთრებული გამოწვევა აღმოჩნდეს ჰემოფილიის მქონე ზრდასრული ახალგაზრდებისთვის.⁸⁸
- ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრებსა და სამედიცინო პერსონალს შეუძლია მნიშვნელოვნად დაეხმაროს ჰემოფილიის მქონე ახალგაზრდებს, რომ მათ მარტივად შეძლონ მკურნალობის რეჟიმის დაცვა ზრდასრულობაში გადასვლის პერიოდში. ამისათვის საჭიროა, რომ პაციენტების განათლება მოიცავდეს შესაბამის ცოდნას და ტექნიკურ უნარ-ჩვევებს. ასევე საჭიროა თვითმზრუნველყოფისა და თვითმკურნალობის უნარ-ჩვევების დაუფლება, ფსიქოსოციალური ადაპტაცია⁵¹.
- რადგან ჯერჯერობით არ არსებობს განსაზღვრული სისტემური მიდგომა, რომელიც გამოიყენება მოზარდობიდან ზრდასრულობაში გადასვლისას, საჭიროა, რომ კომპლექსური მკურნალობის გუნდმა უწყვეტად შეაფასოს და გაითვალისწინოს ინდივიდუალური საჭიროებები, პაციენტის არჩევანი და მკურნალობის რეჟიმის დაცვასთან დაკავშირებული ბარიერები და ასაკის შესაბამისი მხარდაჭერა გამოუცხადოს პაციენტს.^{51,89}
- გარდამავალ პერიოდთან დაკავშირებული საკვანძო სტრატეგიები მოიცავს⁵¹:
 - გარდამავალი პერიოდისთვის გეგმის შედგენა;
 - პაციენტის თვითმკურნალობისთვის მზადყოფნის სისტემატური შეფასება და მონიტორინგი;
 - ინდივიდუალური მხარდაჭერა;
 - გაძლიერებული მხარდაჭერა მაშინ, როდესაც პაციენტი გადადის თვითმკურნალობის რეჟიმზე ან იცვლის საცხოვრებელ ადგილს.
- თვითმკურნალობისთვის მზადყოფნის შეფასების საშუალებები, როგორიცაა HEMO-Milestones tool, შესაძლოა მნიშვნელოვანად დაგვეხმაროს თვითმკურნალობისთვის საჭირო მზადყოფნის შესაფასებლად სტანდარტიზებული მიდგომის ჩამოყალიბებაში.⁹⁰
- პედიატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლის პერიოდის ეფექტურობის შესაფასებლად გამოიყენება შედეგის ასეთი ინდიკატორები:
 - რეჟიმის დაცვის ხარისხი;
 - სისხლდენის რიცხვის ცვლილება;
 - თვითმზრუნველყოფის უნარ-ჩვევები;

- ჰემოფილიის შესახებ ცოდნა;
- პაციენტისა და მომვლელის კმაყოფილება;
- დროის შუალედი ბოლო პედიატრიული ვიზიტიდან ზრდასრულობისას კლინიკაში პირველ ვიზიტამდე;
- გადაუდებელი დახმარების ცენტრსა და საავადმყოფოში მიმართვების რაოდენობა.
- თვითმკურნალობის ინტერნეტში არსებული პროგრამები ასევე შეიძლება დაეხმაროს ჰემოფილიის მქონე ახალგაზრდებს გარდამავალ პერიოდში.⁸⁷
- ნახეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში და თავი 11: შედეგების შეფასება.

რეკომენდაცია 2.8.1:

- პედიატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლამდე საჭიროა ჰემოფილიის მქონე ბავშვებისა და მოზარდების უწყვეტი განათლებისა და უნარ-ჩვევების ათვისების ხელშეწყობა, რაც მოიცავს თვითინფორმაციისა და თვითმზრუნველყოფის სხვა უნარ-ჩვევების ფლობას. ასეთ შემთხვევაში ისინი მომზადებული იქნებიან თვითმკურნალობისთვის ზრდასრულ ასაკში.
- შენიშვნა: კომპლექსური მკურნალობის გუნდმა მხარი უნდა დაუჭიროს ახალგაზრდა პაციენტებს და მათ ოჯახებს გარდამავალ პერიოდში. თუ ეს შესაძლებელია, კარგი იქნება, თუ პირველი ვიზიტისას პაციენტს პედიატრი ჰემატოლოგი და მოზრდილების ჰემატოლოგი ერთად მიიღებენ. CB

რეკომენდაცია 2.8.2:

- პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმზე მყოფი ჰემოფილიის მქონე მოზარდებისთვის ჰმრ რეკომენდაციას უნევს ინდივიდუალურ განათლებას და ტრენინგს, რომელიც, იდეალურ შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს ჰემოფილიის ექთანი კოორდინატორის მიერ. ეს ნაახალისებს ჰემოფილიის შესახებ ადეკვატური ცოდნის მიღებას, პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმის დაცვას და თვითმკურნალობას. აღნიშნული უნდა მოიცავდეს ინფორმაციას რეჟიმის დაცვის ხარისხის შეფასებაზე, იმ ფაქტორებსა და რისკებზე, რომლებმაც შეიძლება სისხლდენის რიცხვის ცვლილებები გამოიწვიოს. CB

რეკომენდაცია 2.8.3:

- ჰმრ რეკომენდაციას უნევს 12-18 წლის ჰემოფილიის მქონე მოზარდებისთვის ასაკის შესაფერისი ჰემოფილიის ბანაკების მოწყობას, რაც ხელს შეუწყობს მათ შორის ურთიერთმხარდაჭერის ჩამოყალიბებას, განუვითარებს თვითინფორმაციის უნარ-ჩვევებს და აგრეთვე დაეხმარება მათ უკეთ გაიგონ მკურნალობის რეჟიმის დაცვის მნიშვნელობა. CB

გამოყენებული ლიტერატურა

- lorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
- Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368(3):231-239.
- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014;124(23):3398-3408.
- Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
- Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia*. 2014;20(6):747-755.
- Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2012;18(1):63-68.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
- White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. 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.
- Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J*. 1979;1(6161):469-470.
- Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
- Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
- Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
- Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000;96(2):437-442.
- Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 3):6-16.
- Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):13-21.
- Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):9-13.
- Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med*. 2015;90(4):437-441.
- Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med*. 2016;374(2):104-106.
- 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.
- de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-325.
- Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders. Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. Accessed September 12, 2019.
- Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
- Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
- Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
- Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 2018;24(4):e222-e229.
- lorio 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.
- Kempton CL, Antoniucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568-577.
- American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
- 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.
- 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):213-225.
- Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
- Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
- Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
- Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
- Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
- Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the 'ice age' practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
- Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinneen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
- 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):136-145.
- Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf/1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
- Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: liter-

- ature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
 42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
 43. Carcao M, Lambert T, Leissingner C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact Chapter 2: Comprehensive Care of Hemophilia 37 of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
 44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
 45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
 46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
 47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
 48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
 49. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). London, UK: European Medicines Agency; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plansummary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
 50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
 52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
 53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
 54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
 55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
 56. uesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
 57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
 58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
 59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
 60. 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):30-38.
 61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
 62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
 63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
 64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
 65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
 66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebocontrolled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
 67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
 68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
 69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
 70. 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):514-517.
 71. 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):1785-1790.
 72. 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 antiinflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
 73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
 74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf>. Accessed November 21, 2019.
 75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
 76. 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):151-155.
 77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
 78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global

- burden of periodontal diseases on health, nutrition and well-being of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
 80. 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):639-658.
 81. 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):443-444.
 82. 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(5):504-509.
 83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
 84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82. 38 WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition
 85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
 86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
 87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
 88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
 89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
 90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
 91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი

სტივ ქითჩენი¹ | ფრანცისკო დე პაულა კარეტა² | სილმარა ა. დე ლიმა მონტალვაო³ | ემნა გუიდერი⁴ | რადოსლავ კაჩმარეკი⁵ | კლოდ ტ. ტაგნი⁶ | პიერ ტულონი⁷ | გლენ ფ. პირსი⁸ | ალოკ სრივასტავა⁹

- 1 კოაგულაციის დეპარტამენტი, შეფილდის ჰემოფილიისა და თრომბოზების ცენტრი, შეფილდის სასწავლო ჰოსპიტალის ფონდი. შეფილდი, დიდი ბრიტანეთი.
- 2 ფარმაციისა და კვების დეპარტამენტი, ესპირიტო სანტო ალევრეს ფედერალური უნივერსიტეტი, ალევრე, ES, ბრაზილია
- 3 INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, კამპინასის უნივერსიტეტი, კამპინასი, ბრაზილია
- 4 სამედიცინო სკოლა, ტუნისის უნივერსიტეტი ელ მანარი, ჰემოფილიის ცენტრი, აზიზა ოთმანას საავადმყოფო, ტუნისი.
- 5 პედიატრიის დეპარტამენტი, ინდიანას უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, ინდიანაპოლისი, ინდიანა, აშშ
- 6 ჰემატოლოგიის განყოფილება, მედიცინისა და ბიოსამედიცინო მეცნიერებათა ფაკულტეტი, იაუნდეს | უნივერსიტეტი და იაუნდეს უნივერსიტეტის სასწავლო ჰოსპიტალი, იაუნდეს, კამერუნი.
- 7 ბიოლოგიური ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, კოტ დ'აზურის უნივერსიტეტი და პასტერის საავადმყოფო - ნიცას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, ნიცა, საფრანგეთი.
- 8 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კანადა.
- 9 ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი.

ყველა განცხადება, რომელიც იდენტიფიცირებულია როგორც რეკომენდაცია, ეფუძნება კონსენსუსს და აღინიშნება შემდეგნაირად: CB.

3.1 | შესავალი

- სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეულ სისხლდენით პათოლოგიებს შესაძლებელია ჰქონდეს ერთმანეთის მსგავსი სიმპტომები; ამიტომ, პაციენტის სწორი დიაგნოსტიკა მეთად მნიშვნელოვანია იმისათვის, რომ მას დაენიშნოს ადეკვატური მკურნალობა.
- ზუსტი დიაგნოზტიკა შესაძლებელია მხოლოდ კომპლექსური და სანდო ლაბორატორიული გამოკვლევების საფუძველზე. ამისთვის აუცილებელია ლაბორატორიის მკაცრი პროტოკოლები და პროცედურები, რომლებიც მოითხოვს:
 - კოაგულაციის ლაბორატორიული ტესტირების ცოდნას და გამოცდილებას;
 - სწორი აღჭურვილობისა და რეაგენტების გამოყენებას;
 - ხარისხის უზრუნველყოფას.
- დეტალური ინფორმაცია ჰემოფილიის და სხვა სისხლდენითი დარღვევების ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ტექნიკური ასპექტების შესახებ, სკრინინგის ტესტებსა და ფაქტორების ანალიზზე სპეციფიკური ინსტრუქციები შეგიძლიათ იხილოთ: ლაბორატორიული სახელმძღვანელო, მიმდინარე გამოცემა, გამოქვეყნებული ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციის (WFH)¹ მიერ.

რეკომენდაცია 3.1.1:

- WFH-ის რეკომენდაციით ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგისთვის ტესტირება უნდა ჩატარდეს კოაგულაციურ ლაბორატორიაში მუშაობის გამოცდილების და მაღალი კვალიფიკაციის

მქონე პერსონალის მიერ, შესაბამისი აღჭურვილობისა და რეაგენტების გამოყენებით.

- შენიშვნა: ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგის ლაბორატორიული ტესტების დეტალები აღწერილია WFH-ის ლაბორატორიულ სახელმძღვანელოში. CB

3.2 | კოაგულაციის

ლაბორატორიული ტესტირება

დიაგნოსტიკის პრინციპები

- ჰემოფილიის დიაგნოზი ეფუძნება შემდეგ სამ პრინციპს:
 - ჰემოფილიის კლინიკური თავისებურებების გაგება და შესაბამისად სწორი დიაგნოზტიკა;
 - სისხლდენის მიზეზის დასადგენად სკრინინგული ტესტების გამოყენება, როგორიცაა პროთრომბინის დრო (PT) და აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დრო (APTT), ასევე თრომბოციტების ფუნქციური ტესტების კვლევა. მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ სკრინინგული ტესტების ნორმალური შედეგები არ გამორიცხავს კლინიკურად მნიშვნელოვანი სისხლდენითი დარღვევის არსებობას.
 - დიაგნოზის დადასტურება ხდება შედეგების პლაზმური ფაქტორების ანალიზით და სხვა შესაბამისი სპეციფიკური გამოკვლევებით.

ტექნიკური ასპექტები

პაციენტის მომზადება საანალიზო სისხლის აღებისთვის:

- სისხლდენითი დარღვევების გამოსაკვლევად სისხლის ალბუმინს არაა საჭირო პაციენტი იყოს უზმოდ.
- პაციენტები შეძლებისდაგვარად უნდა მოერიდონ იმ მედიკამენტების მიღებას, რომლებმაც შეიძლება გავლენა მოახდინონ ტესტის შედეგებზე, როგორიცაა აცეტილსალიცილის მჟავა (ASA), რამაც შეიძლება იმოქმედოს თრომბოციტების ფუნქციაზე 7-10 დღის განმავლობაში.
- VIII ფაქტორის (FVIII) და ფონ ვილბრანდის ფაქტორის (VWF) დონეები შეიძლება დროებით გაიზარდოს დაძაბული ვარჯიშის,² სტრესის³ ან ანთებითი პროცესების დროს, რამაც შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს დიაგნოზის სიზუსტეზე. VIII ფაქტორისა და VWF-ის დონე იზრდება ასევე ორსულობის დროს.⁴

რეკომენდაცია 3.2.1:

- **WFH-ის რეკომენდაციით პროთრომბინის დროის (PT), აქტივირებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დროის (APTT) ან VIII/FIX ფაქტორების აქტივობის განსაზღვრისთვის სისხლის ნიმუშის ალბუმინს, არაა საჭირო ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტი იყოს უზმოდ.**
- **შენიშვნა: პლაზმაში ლიპიდების მაღალმა დონემ შეიძლება გავლენა მოახდინოს შედეგების დროის მაჩვენებელზე იმ შემთხვევაში, თუკი ტესტირება ხდება ოპტიკური სისტემის კოაგულომეტრზე. CB**

რეკომენდაცია 3.2.2:

- **WFH-ის რეკომენდაციით APTT-ს ან VIII/IX ფაქტორების აქტივობის ტესტირებისთვის სისხლის ალბუმინს წინ პაციენტი უნდა მოერიდოს მძიმე ფიზიკური დატვირთვას.**
- **შენიშვნა: ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმით დაავადებულ პაციენტებში დაძაბულმა ვარჯიშმა ან სტრესმა შეიძლება გამოიწვიოს VIII ფაქტორის აქტივობის დროებითი მომატება. ამიტომ საანალიზოდ სისხლის ალბუმინს პაციენტები უნდა იყვნენ მოსვენებულ, მშვიდ მდგომარეობაში. CB**

სისხლის ალბუმინი ტესტირებისთვის

- სისხლის ნიმუში ტესტირებისთვის აღებული უნდა იქნას სტანდარტული გაიდლაინების მიხედვით.⁵
- სისხლის ასაღები სივრცე სასურველია იყოს ლაბორატორიასთან ახლოს, რათა უზრუნველყოფილი იქნას სინჯის სწრაფი ტრანსპორტირება ლაბორატორიაში. ტრანსპორტირებისას სინჯი უნდა იყოს თავთავდახურული.
- ტესტების შედეგები შეიძლება შეიცვალოს სისხლის ალბუმინსა და ტესტირებას შორის ინტერვალის მიხედვით.⁶⁻⁸ ასევე ნიმუშის შენახვის პირობების მიხედვით. 6-8⁰-ით უფრო მაღალი ტემპერატურა (>25°C) გარკვეული პერიოდის შემდეგ იწვევს VIII ფაქტორის აქტივობის შემცირებას,⁹ ხოლო დაბალ

ტემპერატურაზე შენახვამ (2-8°)^{7,10} შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვა პროტეოლიზური სისტემის ცივი გააქტიურება.^{7,10} დამუშავებამდე სისხლის ნიმუშების 2-8°C-ზე შენახვამ შეიძლება გამოიწვიოს FVIII-ის და VWF-ის შემცირება, რაც თავის მხრივ ფონ ვილბრანდის დაავადების (VWD) არასწორი დიაგნოზირების მიზეზი ხდება.¹¹

- არსებობს სპეციფიური რეკომენდაციები სისხლის ალბუმინთან დაკავშირებით.¹⁰ ვენოპუნქცია უნდა იყოს ასეპტიკური და სისხლი აღებული უნდა იქნას ხანგრძლივი ვენური სტაბის გარეშე, ტურნიკეტის გაკეთებიდან მაქსიმუმ 1 წუთის განმავლობაში.
- სისხლი აღებული უნდა იქნას პლასტმასის შპრიცით ან სპეციალური ვაკუუმური სისტემით. მოზრდილებისთვის გამოიყენება 19-21 გ დიამეტრის, ხოლო ბავშვებისთვის 22-23 გ დიამეტრის მქონე ნემსი. სისხლის აღება არაჰეპარინიზებული ცენტრალური ვენური კათეტერებით მისაღებია ჰემოსტაზის მრავალი ტესტისთვის.^{10,12}
- კადეტერიდან სისხლის აღება დაუშვებელია ზოგიერთი კოაგულაციური ტესტისთვის, მაგ. როგორიცაა თრომბოციტების აგრეგაცია.
- სისხლის ალბუმინის დროს თავიდან უნდა იყოს აცილებული ქაფი - კადეტერიდან სისხლის ალბუმინის დროს სისხლის პირველი 2 მლ უნდა გადაიღვაროს.¹⁰
- სისხლი ტესტირებისთვის აღებული უნდა იქნას ციტრატთან სინჯარაში, რომელიც შეიცავს 0.105M-0.109M (3.2%) ტრინატრიუმის ციტრატის დიჰიდრატს. სისხლისა და ციტრატის შეფარდება უნდა იყოს 9:1. თუ სინჯარაში საანალიზო ნიმუში საჭირო მოცულობის 90%-ზე ნაკლებია, ამან შეიძლება გავლენა მოახდინოს შედეგებზე, თუ 80%-ზე ნაკლებია, ეს გამოიწვევს PT და APTT-ის გახანგრძლივებას.¹⁰
- თუ პაციენტის ჰემატოკრიტი მეტია 55%-ზე, ასეთ შემთხვევაში სისხლის ალბუმინს უნდა მოვახდინოთ ანტიკოაგულანტის და სისხლის თანაფარდობის კორექტირება. წინააღმდეგ შემთხვევაში ეს გამოიწვევს მცდარი შედეგების მიღებას - PT-ს და APTT-ის გახანგრძლივებას.^{13,14}
- ზოგიერთი PT-ს და APTT-ს ტესტის შედეგები განსხვავდება, როდესაც სისხლი აღებულია 3.8%-იან ტრინატრიუმ ციტრატზე.¹⁰ ტესტირებისათვის სისხლის ალბუმინთანავე სისხლი უნდა შეერიოს ანტიკოაგულანტს სინჯარის 3-4-ჯერ ფრთხილად გადაბრუნებით.¹⁰
- თრომბოციტებით ღარიბი პლაზმა (PPP) შესაძლებელია გაიყინოს მომავალი ტესტირებისთვის. შენახვის პირობები გავლენას ახდენს გაყინული მასალის სტაბილურობაზე.⁷ თუ ნიმუში გაყინულია -70°C ტემპერატურაზე, ის ტესტირებისთვის ვარგისია ექვს თვემდე.^{7,15} 15 -20°C ტემპერატურაზე შენახვა ჩვეულებრივ არაა სასურველი.

- კრიოპრეციპიტატის წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად გაყინული ნიმუშები სწრაფად უნდა გალღვეს წყლის აბაზანაში 4-5 წუთის განმავლობაში 37°C ტემპერატურაზე.

თრომბოციტებით ღარიბი პლაზმის (PPP) მომზადება

- კოაგულაციის ტესტების უმეტესობისთვის გამოიყენება თრომბოციტებით ღარიბი პლაზმა (PPP).
- PPP უნდა მომზადდეს სტანდარტული გაიდლაინების მიხედვით.^{5,7}
- PPP-ში თრომბოციტების ნარჩენი რაოდენობა დამოკიდებულია ცენტრიფუგირების პირობებზე. თუ გამოიყენება მაცივარი-ცენტრიფუგა, ამან შეიძლება გავლენა იქონიოს თრომბოციტების ფუნქციის ტესტირების შედეგებზე, რადგან სიცივეს შეუძლია თრომბოციტების გააქტიურება.^{7,10}
- ტესტირებამდე PPP შეიძლება ინახებოდეს ოთახის ტემპერატურაზე (20-25°C).
- სისხლის ალების ან დამუშავების დროს ჰემოლიზური პლაზმა არ უნდა იქნას გამოყენებული თრომბოციტების ფუნქციის, APTT-ს ან სხვა ტესტირებისთვის, მიუხედავად იმისა, თუ რომელი მეთოდი და ინსტრუმენტი გამოყენებული ანალიზისთვის.^{7,16,17} PT და ფიბრინოგენი შედარებით ნაკლებად მგრძნობიარეა ჰემოლიზის მიმართ.^{10,16} პლაზმაში ჰემოლიზატის in vitro დამატებამ შეიძლება გამოიწვიოს მცდარი შედეგები.^{16,18}
- საკვლევი ნიმუშის მიღებისას უნდა შეფასდეს ნიმუშის უარყოფის რისკები (დაგვიანებული ან გამოტოვებული ტესტირების ჩათვლით) ნიმუშის მიღებასა და ტესტირების რისკთან მიმართებაში (რამდენად შეიძლება გავლენა მოახდინოს ნიმუშის არტეფაქტებმა კლინიკურ მენეჯმენტზე)

რეკომენდაცია 3.2.3:

- WFH-ის რეკომენდაციით A და B ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგისთვის, სისხლის ნიმუშის ალებისთანავე უნდა ჩაინიშნოს პაციენტის სახელი, გვარი, საიდენტიფიკაციო ნომერი, დაბადების თარიღი, სისხლის ალების თარიღი და დრო. ეს უნდა გაკეთდეს, ვიდრე ნიმუშის ამღები პირი არ დატოვებს სისხლის ალების ადგილს.
- შენიშვნა: არ არსებობს კონსენსუსი იმის თაობაზე, სინჯარაზე პაციენტის მონაცემები უნდა მოინიშნოს სისხლის ალებამდე, თუ ალების შემდეგ. CB

რეკომენდაცია 3.2.4:

- WFH-ის რეკომენდაციით სისხლი PT, APTT ან VIII/IX ფაქტორების აქტივობის ტესტირებისთვის აღებული უნდა იქნეს ციტრატთან სინჯარაში, რომელიც შეიცავს 0,105-0,109 მ (დაახლოებით 3,2%) ტრინატრიუმ ციტრატის დიჰიდრატს. საანალიზო

სისხლი უნდა დაცენტრიფუგდეს მინიმუმ 1700 გ სიჩქარით მინიმუმ 10 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. ტესტირება უნდა ჩატარდეს სისხლის ალებიდან 8 საათის განმავლობაში (4 საათის განმავლობაში FVIII:C-ს ტესტირებისას). პლაზმა ტესტირებისთვის შეიძლება შენახული იქნას საყინულეში -35°C-ზე ან უფრო დაბალ ტემპერატურაზე.

- შენიშვნა: ციტრატთან მთლიანი სისხლის შენახვა დაუშვებელია 2-8°C ტემპერატურაზე, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს VIII ფაქტორის აქტივობის დაქვეითება.
- შენიშვნა: თრომბოციტებით ღარიბი პლაზმა (PPP) VIII/IX ფაქტორების აქტივობის განსაზღვრისათვის შეიძლება ინახებოდეს -35°C ტემპერატურაზე 3 თვემდე და -70°C ტემპერატურაზე 6 თვემდე. PPP-ის შენახვა -20°C ტემპერატურაზე, როგორც წესი, არაა რეკომენდირებული. CB

რეკომენდაცია 3.2.5:

- WFH-ის რეკომენდაციით ტესტირებისთვის აღებული სისხლი არ შეიძლება იყოს გამოყენებული PT, APTT ან VIII/IX ფაქტორების აქტივობის განსაზღვრისათვის, თუ ციტრატთან სინჯარა შეიცავს სისხლის საჭირო მოცულობის 80%-ზე ნაკლებს.
- შენიშვნა: თუ ციტრატთან სინჯარა შეიცავს მისი საჭირო მოცულობის 80%-დან 90%-მდე, ამან შესაძლებელია გამოიწვიოს PT და APTT-ის უმნიშვნელო გახანგრძლივება და VIII/IX ფაქტორების აქტივობის უმნიშვნელო შემცირება. CB

რეკომენდაცია 3.2.6:

- WFH-ის რეკომენდაციით, თუკი APTT ან VIII/IX ფაქტორების აქტივობის განსაზღვრისათვის სისხლის ალების ან დამუშავების დროს მოხდა სისხლის in vitro ჰემოლიზი ან შედეგება, დაუშვებელია ასეთი სინჯის ტესტირებისთვის გამოყენება.
- შენიშვნა: საანალიზო სისხლის in vitro ჰემოლიზის გავლენა PT-ზე არაა ისეთი მნიშვნელოვანი, რომ შეიცვალოს პაციენტის მართვა.
- შენიშვნა: in vivo ჰემოლიზის მქონე პაციენტების სისხლის გამოყენება PT, APTT, ან VIII/IX ფაქტორების აქტივობის ტესტირებისთვის მისაღებია. CB

შედეგების მომენტის განსაზღვრა

- ახლა ბევრ ლაბორატორიას აქვს კოაგულაციის ნახევრად ან სრულად ავტომატიზირებული ანალიზატორები. შედეგების მომენტის ზუსტი განსაზღვრა მანუალური ტესტირებისას მოითხოვს მნიშვნელოვან გამოცდილებას, განსაკუთრებით მაშინ, თუ შედეგების დრო გახანგრძლივებულია ან თუ ფიბრინოგენის კონცენტრაცია დაბალია და წარმოქმნილი კოლტი თხელი და არამყარია.

- მანუალური ტესტირების დროს სინჯარა უნდა მოთავსდეს წყლის აბაზანაში 37°C ტემპერატურაზე. დაკვირვების მიზნით სინჯარის დახრა უნდა მოხდეს დაახლოებით 90° კუთხით, 3-ჯერ ყოველ 5 წამში.

სკრინინგის ტესტები

- თრომბოციტების რაოდენობა, PT და APTT შეიძლება გამოყენებულ იქნას სისხლდენით პათოლოგიაზე საეჭვო პაციენტის სკრინინგისთვის.¹⁹
- კოაგულაციის პლაზმური ფაქტორების დეფიციტის გავლენა PT-ს²⁰ და APTT-ს^{21,22} ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულია იმ რეაქტივების ტიპზე, რომელიც გამოიყენება ტესტირებისთვის.

რეკომენდაცია 3.2.7:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილია A-ზე კლინიკური ეჭვის მქონე პაციენტებზე ასევე ჩატარდეს პროთრომბინის დროის ტესტირება ადამიანის ქსოვილოვანი ფაქტორის შემცველი ლაბორატორიული რეაგენტის გამოყენებით.
- შენიშვნა: ზოგჯერ, მიუხედავად არსებული სიმპტომებისა, ჰემოფილია A არ დასტურდება. ასეთ შემთხვევაში პაციენტს შეიძლება ჰქონდეს სხვა ფაქტორების დეფიციტი. მაგ. VII ფაქტორის დეფიციტის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეს

მსუბუქი ჰემოფილიის მსგავსი სიმპტომები, მაგრამ თუ ლაბორატორიული რეაგენტის ქსოვილოვანი ფაქტორი არ არის ადამიანური წარმოშობის, ტესტირებამ შეიძლება აჩვენოს ნორმალური PT და VII ფაქტორის აქტივობის ნორმალური დონე. ასეთ შემთხვევაში დიაგნოზი არ იქნება ზუსტი. CB

რეკომენდაცია 3.2.8:

- WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილიაზე კლინიკური ეჭვის მქონე პაციენტების შეფასებისას, APTT-ის ნორმალური დონე არ გამოიყენება A ან B ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის არსებობას.
- შენიშვნა: A ან B ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმისას ზოგიერთ შემთხვევაში, APTT შეიძლება იყოს ნორმის ფარგლებში. CB
- სისხლდენის დროის (BT) ტესტს აქვს არასაკმარისი მგრძნობელობა და სპეციფიურობა. გარდა ამისა მისი შესრულების სპეციფიკის გამო ხშირია შეცდომები. ამიტომ, სასურველია ჩატარდეს თრომბოციტების ფუნქციის განსაზღვრის სხვა ტესტები, თუკი ეს ხელმისაწვდომია.^{23,24}
- ამ ტესტების შედეგებზე დაყრდნობით, სისხლდენითი პათოლოგიების კატეგორია შეიძლება ნაწილობრივ გამოიკვეთოს და დაისახოს შემდეგი კვლევების გზა. (იხ. ცხრილი 3-1).

ცხრილი 3 -1. სკრინინგ ტესტების ინტერპრეტაცია

შესაძლო დიაგნოზი	PT	APTT	თრომბოციტების რაოდენობა
ნორმა	ნორმა	ნორმა	ნორმა
ჰემოფილია A ან B	ნორმა	გახანგრძლივებული	ნორმა
vWD	ნორმა	ნორმა ან გახანგრძლივებული	ნორმა ან შემცირებული
თრომბოციტების დეფექტი	ნორმა	ნორმა	ნორმა ან შემცირებული

აბრევიატურები: APTT- აქტივირებული პარციალური თრომბოპლასტინის დრო; PT- პროთრომბინის დრო; VWD - ფონ ვილბრანდის დაავადება.

იგივე სურათი შეიძლება გვექნოდეს XI, XII ფაქტორების, პრეკალიკრეინის ან მაღალმოლეკულური წონის კინინოგენის დეფიციტის არსებობისას.

- სკრინინგ ტესტებმა შეიძლება არ გამოავლინოს დარღვევები სისხლდენითი პათოლოგიების მსუბუქი ფორმების მქონე პაციენტებში - ისეთი პათოლოგიების დროს, როგორებიცაა VWD-ის ზოგიერთი ვარიანტი, გენეტიკურად დადასტურებული მსუბუქი ჰემოფილია A ან B, თრომბოციტების ფუნქციის დეფექტები, XIII ფაქტორის დეფიციტი და ფიბრინოლიზის იშვიათი დეფექტები, რომლებიც შეიძლება ასოცირებული იყოს სისხლდენებთან.

კორექციის ტესტები

- სკრინინგის ტესტების ნორმიდან გადახრილი

შედეგების შემთხვევაში შემდგომი გამოკვლევა ხდება კორექციის ან შერევის ტესტების საშუალებით.

- კორექციის ან შერევის ტესტები ნორმალური პლაზმის გამოყენებით საშუალებას გვაძლევს გავარკვიოთ, კოაგულაციის სკრინინგ ტესტების გახანგრძლივების მიზეზი არის რომელიმე პლაზმური ფაქტორის დეფიციტი თუ ინჰიბიტორის წარმოქმნა.
- შერევის ტესტის დროს პაციენტის პლაზმას, რომელსაც აქვს გახანგრძლივებული APTT, ურევენ ნორმალურ პლაზმას პროპორციით 1:1.

შერევის შემდეგ შესაძლებელია თავდაპირველად APTT გამოსწორდეს, მაგრამ თუ ამ პლაზმას ინკუბაციისთვის მოვათავსებთ 37°C-ზე წყლის აბაზანაში, გარკვეული პერიოდის შემდეგ შეიძლება გახანგრძლივდეს. ეს იმ შემთხვევაში ხდება, თუ პაციენტს აქვს დროზე დამოკიდებული ინჰიბიტორი (მაგ. შეძენილი აუტოანტისხეულები FVIII-ის მიმართ), თუმცა ეს შეიძლება იყოს ცვალებადი კომპლექსური კინეტიკის შემთხვევაში.

- კორექციის ტესტები VIII/IX ფაქტორების დეფიციტური პლაზმით შეიძლება გამოყენებულ იქნას კონკრეტული დეფიციტის დასადგენად, თუ ფაქტორების ანალიზი არ არის ხელმისაწვდომი.

რეკომენდაცია 3.2.9:

- **WFH-ის რეკომენდაციით, პაციენტის პლაზმის და ნორმალური საკონტროლო პლაზმის 1:1 პროპორციით შერევისას APTT-ს გამოსწორებით არ შეიძლება FVIII ინჰიბიტორის არსებობის გამოჩენა.**
- **შენიშვნა: თუ პაციენტის და ნორმალური საკონტროლო პლაზმის 1:1 ნარევის APTT თავდაპირველად გამოსწორდება, შემდეგ კი 37°C-ზე ინკუბაციისას 1-დან 2 საათის განმავლობაში კვლავ გახანგრძლივდება, ეს მიუთითებს ინჰიბიტორის არსებობაზე FVIII-ის მიმართ. CB**

ფაქტორების ტესტირება

- არსებობს VIII ფაქტორის ტესტირების რამდენიმე მეთოდი, მათ შორის ქრომოგენული და ფლუოროგენული შედეგების ტესტები.²⁵⁻³⁰ ფაქტორების განსაზღვრის APTT-ზე დაფუძნებული ერთეულები ტესტირების მეთოდი ყველაზე ფართოდაა გავრცელებული.^{26,27}
- FVIII და FIX-დეფიციტურ პლაზმებს, რომლებიც გამოიყენება ტესტირებისთვის, უნდა ჰქონდეთ აღნიშნული ფაქტორების სრული დეფიციტი, ე.ი უნდა შეიცავდეს < 1 სე/დლ-ს და ჰქონდეთ შედეგების ყველა სხვა ფაქტორების ნორმალური დონე.¹
- სხვადასხვა შეგროვილ ნორმალურ პლაზმაში შედეგების ფაქტორების დონე არსებითად განსხვავდება,^{31,32} შესაბამისად, შეიქმნა საერთაშორისო ერთეულების სისტემა (IUs). ფაქტორების დონე ძირითადად მოწოდებულია საერთაშორისო ერთეულებში, მლ-ზე ან დეცილიტრზე (სე/დლ).³⁴
- ტესტირებისთვის პლაზმის მხოლოდ ერთი განზავების გამოყენებისას მიღებული პასუხი ხშირად არაზუსტია ზოგიერთი ინჰიბიტორის, მათ შორის ლუპუს ანტიკოაგულანტის (LA),³⁵ ფაქტორების სპეციფიკური მაღალი მგრძნობელობის ინჰიბიტორების და ზოგიერთი ანტიკოაგულანტების არსებობისას,³⁶ რაც იწვევს ანალიზის უზუსტობას.
- ანალიზის კალიბრაციის მეთოდმა შეიძლება გავლენა მოახდინოს მიღებულ შედეგებზე.^{37,38}

ჰემოფილიის საშუალო ან მძიმე ფორმის მქონე პაციენტების ტესტის ნიმუშების შეფასებისას შეიძლება საჭირო გახდეს გაფართოებული ან ცალკე კალიბრაციის მრუდი. დაუშვებელია კალიბრაციის მრუდის უბრალოდ გაფართოება ექსტრაპოლაციით, საკალიბრაციო პლაზმის დამატებითი განზავების ანალიზის გარეშე.

- ზოგიერთი შემთხვევაში, გენეტიკურად დადასტურებული A ჰემოფილიის დროს, VIII ფაქტორის აქტივობას ერთეულებიანი განსაზღვრისას შედეგი შეიძლება იყოს ნორმის ფარგლებში, მაგრამ აქტივობის ქრომოგენურმა და ორეტაპიანმა განსაზღვრამ შეიძლება უჩვენოს ფაქტორის აქტივობის შემცირება.³⁹⁻⁴⁶ შეიძლება მოხდეს საპირისპიროც.^{40,47,48} ამიტომ ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმის გამოსავლენად საჭიროა VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრა ერთზე მეტი მეთოდის გამოყენებით.
- ყველა პაციენტს, VIII ფაქტორის შემცირებული აქტივობით და ჰემოფილია A-ს შესაძლო დიაგნოზით უნდა ჩაუტარდეს სრული ლაბორატორიული კვლევა VWD-ის გამოსარიცხად. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია VWD-ის 2N ქვეტიპის („Normandy” ვარიანტი) და მსუბუქი ჰემოფილიისგან A-ს დიფერენცირებული დიაგნოსტიკისთვის, ვინაიდან ორივეს აქვს VWF ანტიგენის ნორმალური დონე, რომელიც ჩვეულებრივ ასოცირდება FVIII აქტივობის დაქვეითებასთან.⁴⁹
- FIX ქრომოგენული ანალიზები სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება.⁵⁰⁻⁵⁴ კვლევებმა აჩვენა, რომ B ჰემოფილიის ზოგიერთ შემთხვევაში FIX-ს ქრომოგენური ტესტირებით მიღებული შედეგი შეიძლება უფრო მეტად იყოს კორელაციაში კლინიკურ სურათთან, ვიდრე ფაქტორის ერთერთეულებიანი ტესტირებისას მიღებული შედეგი.⁵³
- ადრე ჰემოფილიის სადიაგნოსტიკოდ გამოიყენებოდა თრომბინის გენერაციის ტესტები,⁵⁵⁻⁵⁷ მაგრამ დღეისათვის ის არ არის ფართოდ გავრცელებული.

რეკომენდაცია 3.2.10:

- **WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილია A -ზე კლინიკური ეჭვის დროს, დიაგნოსტიკის მიზნით პაციენტების ლაბორატორიული გამოკვლევისას უნდა ჩატარდეს VIII ფაქტორის აქტივობის როგორც ერთეულებიანი, ასევე ქრომოგენული ტესტირება.**
- **შენიშვნა: ორივე ანალიზი უნდა ჩატარდეს მაშინაც კი, თუ ერთ-ერთი მეთოდით ტესტირებისას VIII ფაქტორის აქტივობა ნორმის ფარგლებშია.**
- **შენიშვნა: VIII ფაქტორის ერთეულებიანი განსაზღვრა მოითხოვს VIII ფაქტორის დეფიციტური პლაზმის გამოყენებას, რომელშიც უნდა იყოს VIII ფაქტორის აბსოლუტური დეფიციტი (<1%), შედეგების ყველა სხვა ფაქტორის დონე, რომელსაც შეუძლია**

გავლენა მოახდინოს APTT-ზე (ფიბრინოგენი, II, V, IX, FX, XI, XII ფაქტორები, პრეკალიკრეინი და HMWK) უნდა იყოს ნორმის ფარგლებში. CB

რეკომენდაცია 3.2.11:

- WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილიაზე B-ზე კლინიკური ეჭვის დროს, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის მიზნით უდა ჩატარდეს IX ფაქტორის ერთეუტაპიანი განსაზღვრა.
- შენიშვნა: მონაცემები ჰემოფილია B-ს დიაგნოსტიკურ კვლევაში IX ფაქტორის ქრომოგენული ტესტირების როლის შესახებ ჯერ კიდევ არაა საკმარისი იმისათვის, რომ WFH-მ გასცეს რეკომენდაცია ამის შესახებ.
- შენიშვნა: IX ფაქტორის ერთეუტაპიანი ტესტირებისთვის საჭიროა IX ფაქტორის დეფიციტური პლაზმის გამოყენება, რომელშიც უნდა იყოს IX ფაქტორის აბსოლუტური დეფიციტი 1 სე/დლ-ზე ნაკლები (<1%), შედეგების სხვა ყველა ფაქტორის აქტივობა, რომლებსაც შეუძლიათ გავლენა მოახდინონ APTT-ზე (ფიბრინოგენი, II, V, VIII, X, XI, XII ფაქტორები, პრეკალიკრეინი და HMWK) უნდა იყოს ნორმის ფარგლებში. CB

რეკომენდაცია 3.2.12:

- VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი ქრომოგენული ტესტირებისთვის, კალიბრაციისთვის საჭიროა სტანდარტული პლაზმა. ის შეიძლება იყოს კომერციული ან ადგილობრივად მომზადებული. ორივე შემთხვევაში ის უნდა შეესაბამებოდეს WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს და შედეგები უნდა იყოს წარმოდგენილი საერთაშორისო ერთეულებში (IUs).
- შენიშვნა: შედეგები უნდა იყოს მოხსენებული IU/mL ან IU/dL ერთეულებში.
- შენიშვნა: პრინციპში, პროცენტი არის აქტივობის შესაბამისი ერთეული მხოლოდ მაშინ, როდესაც კალიბრაციისთვის გამოიყენება შეგროვილი ნორმალური პლაზმა, რომლის აქტივობა არ შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.13:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიაზე კლინიკური ეჭვის დროს, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკისთვის, VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი განსაზღვრისას გამოყენებული უნდა იქნას გამოსაკვლევი პაციენტის პლაზმის 3 სხვადასხვა განზავება.
- შენიშვნა: ტესტის შედეგები და პლაზმის სტანდარტული განზავების შედეგები უნდა შედარდეს პარალელური ხაზის ანალიზით. ამის შეფასების ერთ-ერთი გზაა 3 შედეგის ვარიაციის კოეფიციენტის (CV) გამოთვლა ფორმულით: $CV =$

$\frac{[(\text{სტანდარტული გადახრა/საშუალო}] \times 100}{\text{შედეგის CV 15\%-ზე ნაკლებია, მაშინ 3 შედეგის საშუალო მაჩვენებელი უნდა იყოს მოხსენებული. თუ CV 15\%-ზე მეტია, უნდა გაგრძელდეს პაციენტის კვლევა. შედეგების ფაქტორების სპეციფიკური ინჰიბიტორის ან მგლურას ანტიკოაგულანტების ინჰიბიტორების არსებობამ შესაძლებელია ხელი შეუშალოს VIII და IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი განსაზღვრას. ზოგიერთ თერაპიულ ანტიკოაგულანტის მიღებამაც ასევე შესაძლებელია გავლენა მოახდინოს მიღებულ შედეგებზე და მოგვცეს მცდარი პასუხი. როდესაც პლაზმა ნაკლებად განზავებულია, ფაქტორების აქტივობა ნაკლებად ზუსტია. უფრო მეტი სიზუსტე მიიღწევა, როდესაც სატესტო პლაზმა უფრო განზავებულია. CB$

რეკომენდაცია 3.2.14:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ იმ პოპულაციებში, სადაც გვხვდება მგლურას ანტიკოაგულანტი, VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი ტესტირებისას გამოყენებული იქნას APTT რეაგენტი, რომელიც არ არის მგრძნობიარე მგლურას ანტიკოაგულანტის მიმართ. CB

რეკომენდაცია 3.2.15:

- VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი ტესტირებისას, ამ ფაქტორების აქტივობის გამოსათვლელად გამოსაკვლევი პაციენტის პლაზმის მხოლოდ იმ განზავებების შედეგების დრო უნდა იყოს გამოყენებული, რომელიც საკალიბრაციო მრუდით დაფარული დიაპაზონის ფარგლებშია.
- VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი ტესტირებისას აუცილებელია ჩატარდეს ხარისხის შიდა კონტროლი. ტესტირების შედეგები, მხოლოდ მაშინაა სარწმუნო, და მხოლოდ იმ შემთხვევაშია დასაშვები პასუხის გაცემა, თუ ხარისხის კონტროლის მასალის ტესტირების შედეგები ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებშია.
- შენიშვნა: A ან B ჰემოფილიის საშუალო ან მძიმე ფორმით დაავადებული პაციენტების ნიმუშების ტესტირებისას შეიძლება საჭირო გახდეს გაფართოებული ან დამატებითი კალიბრაციის მრუდი. დაუშვებელია კალიბრაციის მრუდის ექსტრაპოლაციით გაფართოება, ე.ი საკალიბრაციო პლაზმის დამატებითი განზავების ანალიზის გარეშე. CB

რეკომენდაცია 3.2.16:

- VIII/IX ფაქტორების ერთეუტაპიანი ტესტირებისას აუცილებელია ჩატარდეს ხარისხის შიდა კონტროლი. ტესტირების შედეგები, მხოლოდ მაშინაა სარწმუნო, და მხოლოდ იმ შემთხვევაშია

დასაშვები პასუხის გაცემა, თუ ხარისხის კონტროლის მასალის ტესტირების შედეგები ნორმალური დიაპაზონის ფარგლებშია.

- **შენიშვნა:** აღწერა მეთოდისა, თუ როგორ უნდა დადგინდეს ნორმის ზღვარი ხარისხის შიდა კონტროლის (IQC) მასალისთვის და როგორ უნდა დამუშავდეს ხარისხის შიდა კონტროლის მონაცემები, რომელიც არ ჯდება ნორმის ზღვარის ფარგლებში, მოცემულია WFH ლაბორატორიის სახელმძღვანელოში. CB

რეკომენდაცია 3.2.17:

- ხარისხის შიდა კონტროლის ნიმუშებისთვის, რომელშიც VIII/IX ფაქტორების აქტივობა 50-150 სე/დლ ფარგლებშია, ვარიაციის კოეფიციენტი 10%-ზე ნაკლები უნდა იყოს.
- **შენიშვნა:** ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა, რომ შენახული კალიბრაციის მრუდის გამოყენება დაკავშირებულია ტესტებს შორის უფრო მაღალ CV-ებთან, ვიდრე პაციენტის ნიმუშებთან ერთად ყოველ ჯერზე ახალი კალიბრაციის მრუდის აგებისას. CB

მონიტორინგი VIII/IX ფაქტორების ინფუზიის შემდგომ

- კოაგულაციური ფაქტორ-კონცენტრატების (CFC) ინფუზიისას ფაქტორის აქტივობის მოსალოდნელზე ნაკლები გამოსწორება და/ან შემცირებული ნახევრადდაშლის პერიოდი შეიძლება იყოს ინჰიბიტორების არსებობის ადრეული მაჩვენებელი.
- VIII ან IX ფაქტორ-კონცენტრატების შემცველი ნიმუშებისთვის, VIII ან IX ფაქტორების ანალიზების შედეგები შეიძლება განსხვავდებოდეს იმის მიხედვით, თუ რა მეთოდით ჩატარდა ტესტირება - ერთეტაპიანი თუ ქრომოგენული მეთოდით ან იმ რეაგენტების მიხედვით, რომელიც გამოიყენება ტესტირებისთვის.
- თუ ფაქტორების ტესტირება ტარდება მკურნალობის ეფექტურობის დასადასტურებლად ან დოზის კორექტირებისთვის, უნდა გავითვალისწინოთ, რომ ზოგიერთი ანალიზი არაა მიზანშეწონილი ზოგიერთი პროდუქტის მონიტორინგისთვის.⁵⁸
- ტესტირების გამოყენებამ, რომელიც ინფუზიის შემდგომ ტესტირებისას VIII ან IX ფაქტორების აქტივობის მოსალოდნელ შედეგებზე გაცილებით მაღალ შედეგს იძლევა, შეიძლება გამოიწვიოს არასრულფასოვანი მკურნალობა და კლინიკური რისკი.
- წინამდებარე სტატიის დანერგის მომენტში ჯერ კიდევ არ არსებობდა სრული კონსენსუსი სხვადასხვა გამოკვლევების შედეგებს შორის დასაშვები სხვაობის შესახებ, რომელიც პაციენტის მენეჯმენტზე უარყოფით გავლენას არ მოახდენს. ანალიზები, რომელთა შედეგები 25-30%-ზე მეტით განსხვავდება კონცენტრატის ფლაკონის ეტიკეტზე

აღნიშნული სიდიდისაგან, უმჯობესია თავიდან იქნას აცილებული ან, ნებისმიერ შემთხვევაში, არ უნდა იქნას გამოყენებული ასეთი განსხვავებების გათვალისწინების გარეშე.

- რუტინული შიდა გამოკვლევები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინფუზიის შემდგომი მონიტორინგისთვის,⁵⁹ იმ პირობით, რომ ადგილობრივი ანალიზის სისტემა (მეთოდი და მითითება/კალიბრატორი) ჩართულია მწარმოებლის მითითებებში.⁵⁹ ნებისმიერი ლოკალური ანალიზი უნდა შემოწმდეს გამოყენებული სპეციფიკური CFC-ისთვის.⁶⁰
- არაერთ სტატიაში არის განხილული მონაცემები, რომელიც დაკავშირებულია სპეციფიკური ანალიზის გამოყენებასთან კონკრეტული, გახანგრძლივებული ნახევრადდაშლის პერიოდის (EHL) და არამოდიფიცირებული CFC-ების მონიტორინგისთვის.^{58,60,61}
- ფაქტორის ერთეტაპიანი განსაზღვრის მეთოდი გამოიყენება ერთჯერადი რეკომბინანტული VIII ფაქტორის მონიტორინგისთვის.
- ფაქტორის ერთეტაპიანი განსაზღვრის მეთოდი, რომელიც გამოიყენება ერთჯერადი რეკომბინანტული VIII ფაქტორის lonoctocog alfa (Afstyl[®]) მონიტორინგისთვის, ამცირებს ფარდობით პოტენციალს 45%-ით, მაშინ როცა ქრომოგენური ანალიზი იძლევა მოსალოდნელ მნიშვნელობებს. ამის საფუძველზე, WFH რეკომენდაციით ქრომოგენურ ანალიზს ენიჭება უპირატესობა. ერთეტაპიანი ანალიზით მიღებული შედეგები უნდა გამრავლდეს კონვერტაციის კოეფიციენტზე 2, რათა განისაზღვროს პაციენტის VIII ფაქტორის აქტივობის დონე. თუმცა ასეთი მიდგომა სრულად ვერ ასწორებს განსხვავებებს რეაგენტებს შორის. ექსპერტთა ნაწილი არ ეთანხმება მონიტორინგის მიზნით იმ ანალიზის გამოყენებას, რომელიც იძლევა შეუსაბამო მნიშვნელობებს და კორექციის მიზნით საჭიროა მიღებული შედეგის გამრავლება კოეფიციენტზე. ვინაიდან რეაქტივების კოეფიციენტი შესაძლებელია ვარიირდეს სხვადასხვა ლოტებში, კოეფიციენტი უნდა გამოითვალოს თითოეული ლოტისთვის.
- გამოქვეყნებულია არაერთი კვლევა, სადაც ერთმანეთს ადარებენ შედეგებს CFC-ების შემცველ ნიმუშებში, EHL, VIII და IX ფაქტორ-კონცენტრატების ჩათვლით. მიუხედავად ამისა, არსებობს ერთეტაპიანი და ქრომოგენული ანალიზის მთელი რიგი რეაქტივები, რომლებიც ჯერ კიდევ არ იყო შესწავლილი ზოგიერთი CFC-თან გამოსაყენებლად წინამდებარე გზამკვლევის შექმნის მომენტში. მკითხველს შეუძლია იხილოს ცხრილი 3-2 (FVIII) და ცხრილი 3-3 (FIX) მითითებები ქვემოთ მოცემული რეკომენდაციების მტკიცებულებებისთვის.

ცხრილი 3-2. პუბლიკაციები VIII ფაქტორის სხვადასხვა ანალიზის გამოყენებასთან დაკავშირებული მონაცემებით რეკომბინანტული და მოდიფიცირებული VIII ფაქტორი კონცენტრატების არსებობისას.

პროდუქტის ტიპი	ბრენდის სახელწოდება	საერთაშორისო არაპატენტირებული სახელწოდება	ლიტერატურა
სრულმეტრაჟიანი რეკომბინანტი	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Octocog alfa	Church (2018) ⁶⁶ , Kitchen (2016) ⁶⁷ , Kitchen (2016) ⁶⁸ , Turecek (2016) ⁶⁹
BDD FVIII	NovoEight®	Turoctocog alfa	Viuff (2011) ⁷⁰
BDD FVIII	ReFacto AF®	Moroctocog alfa	Kitchen (2016) ⁶⁸ , Jacquemin (2018) ⁷¹ , Cauchie (2013) ⁷² , Morfini (2003) ⁷³ , Ingerslev (2004) ⁷⁴ , Santoro (2009) ⁷⁵ (2003) ⁷³ , Ingerslev (2004) ⁷⁴ , Santoro (2009) ⁷⁵
BDD FVIII შერწყმული IgG1-ის Fc ფრაგმენტთან	Elocta®/Eloctate®	Efmoroctocog alfa	Powell (2012) ⁷⁶ , McCue (2015) ⁷⁷ , Sommer (2014) ⁷⁸ , Kitchen (2019) ⁷⁹
B-დომენი-შეკვეცილი FVIII უბნის სპეციფიკური 40 kDa პოლიეთილენ გლიკოლის ნაწილით	Esperoct®	Turoctocog alfa Pegol	Hillarp (2017) ⁸⁰ , Pickering (2016) ⁸¹ , Persson (2019) ⁸² , Ezban (2019) ⁸³ , Hegemann (2019) ⁸⁴ , Tiefenbacher (2019) ⁸⁵
BDD FVIII 60 kDa უბნის სპეციფიკური პოლიეთილენ გლიკოლით	Jivi®	Damoctocog alfa Pegol	Church (2018) ⁶⁶ , Gu (2014) ⁸⁶
სრული სიგრძის რეკომბინანტული FVIII არასპეციფიკური ადგილის 20 kDa პეგილაციით	Adynovate®/Adynovi®	Rurioctocog alfa Pegol	Turecek (2016) ⁶⁹ , Bulla (2017) ⁸⁷ , Weber (2017) ⁸⁸
ერთჯაჭვიანი რეკომბინანტული FVIII	Afstyla®	Lonoctocog alfa	St Ledger (2018) ⁶² , Bowyer (2017) ⁶⁴
რეკომბინანტული BDD ღორის FVIII	Obizur®	Susoctocog alfa	Turecek (2016) ⁶⁹ , Vanguru (2018) ⁸⁹

შენიშვნა: თერაპიული პროდუქტების აღნიშვნა ხდება როგორც მათი საერთაშორისო არაპატენტირებული სახელწოდებით, ასევე მათი ბრენდის სახელით, ამ უკანასკნელის უფრო გავრცელებული გამოყენებისა და საზოგადოების მიერ აღიარების გამო. აბრევიატურა: BDD -B-დომენი წაშლილია; FVIII - ფაქტორი VIII; kDa - კილოდალტონი.

ცხრილი 3-3. პუბლიკაციები IX ფაქტორის სხვადასხვა ანალიზის გამოყენებასთან დაკავშირებული მონაცემებით რეკომბინანტული და მოდიფიცირებული IX ფაქტორ-კონცენტრატების არსებობისას.

პროდუქტის ტიპი	ბრენდის სახელწოდება	საერთაშორისო არაპატენტირებული სახელწოდება	წყარო
რეკომბინანტი	არ არის იდენტიფიცირებული	არ არის იდენტიფიცირებული	Wilmot (2014) ⁹⁰
რეკომბინანტული FIX შერწყმული IgG1 Fc ფრაგმენტთან	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Kershaw (2018) ⁵⁴ , Sommer (2014) ⁹¹ , Bowyer (2019) ⁹²
რეკომბინანტული შერწყმული ცილა, რომელიც FIX-ს აკავშირებს ალბუმინთან	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Horn (2019) ⁵¹ , Bowyer (2019) ⁹²
Recombinant FIX with site-directed 40 kDa pegylation	Refixia®/Rebiny®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016) ⁵² , Rosen (2016) ⁹³ , Tiefenbacher (2017) ⁹⁴ , Ezban (2019) ⁹⁵

შენიშვნა თერაპიული პროდუქტები აღინიშნება როგორც მათი საერთაშორისო არაპატენტირებული სახელებით, ასევე მათი ბრენდის სახელებით, ამ უკანასკნელის უფრო გავრცელებული გამოყენებისა და საზოგადოების მიერ აღიარების გამო. აბრევიატურა: FIX - ფაქტორი IX; IgG1 - იმუნოგლობულინი G1; kDa - კილოდალტონი.

რეკომენდაცია 3.2.18:

- WFH-ის რეკომენდაციით, VIII ან IX ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, ლაბორატორიებმა უნდა გამოიყენონ VIII/IX ფაქტორების აქტივობის განსაზღვრის ის ტესტები, რომელიც დამტკიცებულია სპეციფიკური კონცენტრატით მკურნალობისთვის.
- შენიშვნა: ეს რეკომენდაცია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია VIII და IX ფაქტორების მოდიფიცირებული მოლეკულური ფორმებისთვის. CB

რეკომენდაცია 3.2.19:

- პლაზმიდან მიღებული VIII ფაქტორ-კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, WFH რეკომენდაციას უწევს ერთსაფეხურიანი ან ქრომოგენული FVIII ანალიზის გამოყენებას. კალიბრაცია უნდა მოხდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.20:

- შედეგების ფაქტორის კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, რომლებიც შეიცავს სრული სიგრძის რეკომბინანტ VIII ფაქტორის, WFH რეკომენდაციას უწევს FVIII-ის ტესტირების ერთეულებიანი ან ქრომოგენური მეთოდს. კალიბრაცია უნდა მოხდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.21:

- Efmoroctocog alfa-თი (რეკომბინანტი VIII ფაქტორისა და ადამიანის იმუნოგლობულინ G1-ის კომბინაცია. [rFVIIIIFc]; Elocta®/Eloctate®) ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის WFH რეკომენდაციას უწევს ერთეულებიანი ან ქრომოგენული FVIII ანალიზის გამოყენებას. კალიბრაცია უნდა მოხდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.22:

- Turoctocog alfa pegol-ით (FVIII-ის რეკომბინანტული B დომენი 40 kDa პოლიეთილენ გლიკოლის ჯგუფით [N8-GP]; Esperact®) ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის WFH რეკომენდაციას უწევს FVIII- აქტივობის ქრომოგენული ან APTT-ზე დამყარებული ერთეულებიანი განსაზღვრის მეთოდის გამოყენებას ვალიდური რეაგენტებით, მათ შორის ზოგიერთი ელაგის მჟავის აქტივატორი რეაგენტებით (Actin®, Actin®FS, SynthAFax™, DG Synth™) და ზოგიერთი სილიციუმის აქტივატორი რეაგენტით (Pathromtin®SL, SynthASil™). კალიბ-

რაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.

- შენიშვნა: VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულებიანი განსაზღვრა APTT-SP™, STA®-PTT Automate, ან Trini-CLOT™ APTT HS რეაგენტებით იძლევა მნიშვნელოვან ცდომილებას და არ უნდა იქნას გამოყენებული. CB

რეკომენდაცია 3.2.23:

- Damoctocog alfa pegol-ით (რეკომბინანტული B დომენით ნაშლილი FVIII უბნის სპეციფიკური 60 kDa განშტოებული პოლიეთილენ გლიკოლის ჯგუფით [BDD-rFVIII]; Jivi®) ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის WFH რეკომენდაციას უწევს VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრას ქრომოგენური მეთოდით ან APTT-ზე დამყარებული ერთეულებიანი ტესტირების მეთოდით ვალიდური რეაგენტებით, მათ შორის ელაგინის მჟავის აქტივატორი რეაგენტით Actin®FSL და ზოგიერთი სილიციუმის აქტივატორი რეაგენტით (Pathromtin®SL, SynthASil™). კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.
- შენიშვნა: VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულებიანი განსაზღვრა ელაგინის მჟავის აქტივატორი რეაგენტით Actin®FS ან კაოლინის აქტივატორი რეაგენტით C.K. Perst® VIII ფაქტორის აქტივობის რეალურ მნიშვნელობაზე გაცილებით მაღალ შედეგს იძლევა და არ უნდა იქნას გამოყენებული. VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულებიანი განსაზღვრა APTT-SP™ და STA®-PTT Automate რეაგენტებით FVIII ფაქტორის აქტივობის რეალურ მაჩვენებელზე დაბალ შედეგს იძლევა და არ უნდა იქნას გამოყენებული. CB

რეკომენდაცია 3.2.24:

- Rurioctocog alfa pegol-ით (სრული რეკომბინანტი FVIII არასპეციფიკური 20 kDa პოლიეთილენ გლიკოლით; Adynovate®/Adynovi®) ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის WFH-ის მითითებით, მონიტორინგის რეკომენდაციების მისაცემად საჭიროა ჩატარდეს დამატებითი ლაბორატორიული კვლევები.
- შენიშვნა: ლიტერატურაში არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი დასკვნები Rurioctocog alfa pegol-ით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ერთეულებიანი და ქრომოგენული მეთოდის გამოყენების შესახებ. CB

რეკომენდაცია 3.2.25:

- Ionoctocog alfa-თ (ერთჯაჭვის რეკომბინანტული FVIII [rVIII-SingleChain]; Afstyl®) ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, WFH რეკომენ-

დაცემა იძლევა გამოყენებული იქნას VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენული მეთოდი. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.

- შენიშვნა: პროდუქტის მახასიათებელი რეკომენდაციას უწევს VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენურ მეთოდის გამოყენებას. აქვე აღნიშნულია, რომ VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულები განსაზღვრისას მიღებული ფაქტორის აქტივობა 45%-ით ნაკლებია ქრომოგენული მეთოდით განსაზღვრისას მიღებულ შედეგზე და ამიტომ განსაზღვრის ერთეულები მეთოდისას მიღებული შედეგი უნდა გამრავლდეს 2-ზე. CB

რეკომენდაცია 3.2.26:

- პლაზმიდან მიღებული IX ფაქტორ-კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, WFH რეკომენდაციას უწევს IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ერთეულები ან ქრომოგენული მეთოდის გამოყენებას. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.27:

- შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, რომლებიც შეიცავს უცვლელ რეკომბინანტულ IX ფაქტორს, WFH რეკომენდაციას უწევს IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ერთეულები მეთოდის გამოყენებას. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს სტანდარტული პლაზმით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.
- არამოდიფიცირებული რეკომბინანტული IX ფაქტორის შემცველი ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის, WFH ურჩევს ფაქტორის აქტივობის ერთეულები განსაზღვრის გამოყენებას. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.
- შენიშვნა: IX ფაქტორის განსაზღვრა ქრომოგენური მეთოდით რეკომბინანტული IX ფაქტორ-კონცენტრატში არაა რეკომენდირებული. CB

რეკომენდაცია 3.2.28:

- eftrenonacog alfa-ს გამოყენებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის (რეკომბინანტული IX ფაქტორის და ადამიანის იმუნოგლობულინ G1-ის კომბინაცია [rFIXFc; Alprolix®]), WFH რეკომენდაციას უწევს IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენური ან APTT-ზე დაფუძნებული ერთეულები მეთოდის გამოყენებას ვალიდური

რეაგენტებით, მათ შორის ზოგიერთი ელაგის მჟავის აქტივატორი რეაგენტებით (Actin®, Actin®FS, Actin®FSL), ზოგიერთი სილიციუმის აქტივატორი რეაგენტით (Pathromtin®SL, SynthAS-il™) და პოლიფენოლის აქტივატორი რეაგენტით (Cephascree®). კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.29:

- albutrepenonacog alfa-ს გამოყენებით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის (რეკომბინანტული IX ფაქტორის და ადამიანის რეკომბინანტული ალბუმინის კომბინაცია [rFIX-RFP; Idelvion®]), WFH რეკომენდაციას უწევს IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის APTT-ზე დაფუძნებული ერთეულები მეთოდს, ვალიდური რეაგენტებით, მათ შორის ზოგიერთი სილიციუმის აქტივატორი რეაგენტებით. Pathromtin®SL, SynthAS-il™). კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.
- შენიშვნა: IX ფაქტორის აქტივობის ერთეულები მეთოდით განსაზღვრისას ელაგის მჟავის აქტივატორი რეაგენტით Actin®FS ან კაოლინის აქტივატორი რეაგენტით C.K. Prest® არაა სარწმუნო. ამ დროს მიღებული შედეგი გაცილებით დაბალია რეალურ rFIX-RFP (Idelvion®)-ზე. ამიტომ ეს მეთოდი არ უნდა იქნას გამოყენებული. IX ფაქტორის აქტივობის ერთეულები მეთოდით განსაზღვრისას ელაგის მჟავის აქტივატორით SynthAFax™ რეაგენტით და ასევე ქრომოგენული მეთოდის გამოყენებით მიღებული შედეგები მნიშვნელოვნად აჭარბებს რეალურ rFIX-RFP-ს (Idelvion®) აქტივობას და ამიტომ ის არ უნდა იქნას გამოყენებული. CB

რეკომენდაცია 3.2.30:

- nonacog beta pegol-ით ჩანაცვლებითი თერაპიის მონიტორინგისთვის (რეკომბინანტული IX ფაქტორის - 40 კდა პოლიეთილენ გლიკოლის ნაწილის კომბინაცია [N9-GP]; რეფიქსია®/რებინინი®), WFH რეკომენდაციას უწევს IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენურ ან APTT-ზე დაფუძნებული ერთეულები მეთოდის გამოყენებას, ვალიდური რეაგენტების, მათ შორის ელაგის მჟავის აქტივატორი რეაგენტის SynthAFax™ ან პოლიფენოლის აქტივატორის Cephascree®-ის გამოყენებით. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს კალიბრატორით, რომელიც შეესაბამება WHO-ს საერთაშორისო სტანდარტებს.
- შენიშვნა: IX ფაქტორის აქტივობის ერთეულები განსაზღვრა უმეტესწილად იძლევა

მნიშვნელოვან ცდომილებას და ამიტომ ის არ უნდა იქნას გამოყენებული. IX ფაქტორის აქტივობის ერთეულები განსაზღვრა ელავის მჟავას აქტივატორის რეაგენტის SynthAFax™ ან პოლიფენოლის აქტივატორის რეაგენტის Cephascreen® გამოყენებით, მისაღება N9-GP-ით თერაპიის მონიტორინგისთვის. CB

ემიციზუმები

- ემიციზუმები არის ბიოინჟინერიით მიღებული ბის-პეციფური ანტისხეული, რომელიც უკავშირდება ადამიანის როგორც IX/IXa ფაქტორებს, ასევე X/Xa ფაქტორებს. ის არ რეგულირდება FVIII-ის მარეგულირებელი მექანიზმებით, მაგრამ მოქმედებს როგორც VIII ფაქტორის მიმეტური.^{96,97}
- ემიციზუმები მნიშვნელოვნად ამცირებს APTT-ს ნორმის ფარგლებამდე ან მის ქვემოთაც, გამოყენებული რეაგენტების მიუხედავად. ეს იმას ნიშნავს, რომ ემიციზუმები გავლენას ახდენს APTT-ზე დაფუძნებულ ყველა ლაბორატორიულ ტესტზე.⁹⁸⁻¹⁰⁰
- ემიციზუმები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქრომოგენული მეთოდით განსაზღვრულ VIII ფაქტორის აქტივობის შედეგებზე, თუ ტესტირებისთვის გამოიყენება ადამიანის IXa და X ფაქტორები, და არა მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვიდან მიღებული IXa-ს და X ფაქტორები. აუცილებელია ადგილობრივი შემოწმება ქრომოგენული მეთოდის რეაქტივებისა, რომლებიც შეიცავენ მსხვილფეხა რქოსანი X ფაქტორს და ადამიანის IXa ფაქტორს.^{98,99}
- ემიციზუმების შესაძლებელია გაზომილი და პასუხი მიწოდებული იქნას მკვ/მლ-ში, მოდიფიცირებული ერთეულები მეთოდის გამოყენებით, ტესტის ნიმუშის უფრო მაღალი განზავებით (ბუფერში). დაკალიბრებული უნდა იყოს ემიციზუმების სპეციფიკური კალიბრატორებით.⁹⁹

რეკომენდაცია 3.2.31:

- იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და რომლებშიც საჭიროა ემიციზუმების მოსალოდნელი დონის დადასტურება, WFH რეკომენდაციას უწევს მოდიფიცირებული ერთეულები ტესტის გამოყენებას, სატესტო პლაზმის დამატებითი განზავებით. ანალიზის კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს ემიციზუმების სპეციფიკური კალიბრატორებით.
- შენიშვნა: ემიციზუმები სუბთერაპიულ დონის დროსაც კი, მძიმე ჰემოფილიით A-თი დაავადებულ პაციენტებში (როგორც ინჰიბიტორით, ასევე ინჰიბიტორის გარეშე), APTT შეიძლება იყოს ნორმალური ან სუბნორმალური. CB

რეკომენდაცია 3.2.32:

- WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, VIII ფაქტორის აქტივობა უნდა განისაზღვროს ქრომოგენური მეთოდით, რომელიც შეიცავს მსხვილფეხა რქოსანის X ფაქტორს.
- შენიშვნა: თერაპიულ დონეზე, ემიციზუმები გავლენას ახდენს ნებისმიერ VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენურ ანალიზზე, რომელიც შეიცავს ადამიანის ნარმოშობის FX-ს. ემიციზუმებმა შეიძლება ასევე გავლენა მოახდინოს VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრის ქრომოგენურ ანალიზებზე, რომლებიც შეიცავენ ადამიანის IXa ფაქტორს და მსხვილფეხა რქოსანის ნარმოშობის X ფაქტორს, მაგრამ მხოლოდ ემიციზუმების უფრო მაღალ დონეზე, ვიდრე მოსალოდნელია პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ რეკომენდებული დოზებს. CB

რეკომენდაცია 3.2.33:

- პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, VIII ფაქტორის ინჰიბიტორის დონის დასადგენად WFH რეკომენდაციას უწევს ქრომოგენური მეთოდის გამოყენებას, რომელიც შეიცავს მსხვილფეხა რქოსანიდან მიღებულ X ფაქტორს. CB

რეკომენდაცია 3.2.34:

- WFH-ის რეკომენდაციით პაციენტებზე, რომლებზეც არსებობს ეჭვი ანტიემიციზუმების სანინალმდეგო ანტისხეულების არსებობის შესახებ, ემიციზუმების დონე უნდა განისაზღვროს მოდიფიცირებული ერთეულები მეთოდით, გამოყენებული უნდა იქნას სატესტო პლაზმის დამატებითი განზავებით. კალიბრაცია უნდა გაკეთდეს ემიციზუმების სპეციფიკური კალიბრატორით.
- შენიშვნა: ამ მიზნით შესაძლებელია ასევე დადასტურებული ანტიმედიკამენტური ანტისხეულების ანალიზის გამოყენებაც. CB

ინჰიბიტორების ტესტირება

- ჰემოსტაზის ინჰიბიტორებიდან ყველაზე ხშირად გვხვდება მგლურას ანტიკოაგულანტები, რომლებიც არ არის მიმართული სპეციფიკური შედეგების ფაქტორების წინააღმდეგ და რომელთა არსებობა უნდა გამოირიცხოს სპეციფიკური ფაქტორის ინჰიბიტორის ტესტირებამდე.
- ნორმალური პლაზმის და გამოსაკვლევი პლაზმის ნარევის APTT ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია შეიძლება იყოს რთული, განსაკუთრებით იმის გამო, რომ შეძენილი ჰემოფილიის დროს შეიძლება თავდაპირველად მოხდეს APTT-ის სრული კორექცია, თუნდაც ძლიერი სპეციფიკური ანტი-FVIII ანტისხეულების არსებობის შემთხვევაში. მაგრამ

თუ გამოსაკვლევ პლაზმაში არებობს VIII ფაქტორის სანინაალმდეგო ანტისხეულები, ამ ნარევის APTT კვლავ გახანგრძლივდება ინკუბაციის შემდეგ.

- VIII ფაქტორის ინჰიბიტორების უმეტესობას, რომლებიც ვითარდება ჰემოფილია A-თი დაავადებულ პაციენტებში ჩანაცვლებითი თერაპიის შედეგად, ახასიათებს შემდეგი კანონზომიერება: ნორმალური საკონტროლო პლაზმის და პაციენტის პლაზმის 50:50 ნარევის APTT არის საშუალო სიდიდის, ანუ, ამ ორი მასალის APTT-ებს საშუალო და ამ ნარევის 1-2 სთ-ით 37°C-ზე ინკუბაციის შემდეგ APTT კიდევ უფრო გახანგრძლივდება.
- იმის დადასტურება, რომ ინჰიბიტორი მიმართულია არის სპეციფიური შედეგების ფაქტორის წინააღმდეგ, მოითხოვს სპეციფიკურ ინჰიბიტორულ ანალიზს.
- ინჰიბიტორის ტიტრის რაოდენობრივი განსაზღვრა ხორციელდება ლაბორატორიაში. VIII ფაქტორის ინჰიბიტორის ტესტირებისთვის სასურველია გამოიყენოთ Bethesda-ს მეთოდი, Nijmegen-ის მოდიფიკაციით,¹ რადგან ეს მოდიფიკაცია გვთავაზობს გაუმჯობესებულ სპეციფიკურობას და მგრძნობელობას, ვიდრე ორიგინალური Bethesda-ს მეთოდი.¹⁰¹⁻¹⁰⁹
- ინჰიბიტორის ტიტრის Bethesda-ს მეთოდით განსაზღვრის შედეგებზე შეიძლება გავლენა იქონიოს სატესტო ნიმუშის სხვადასხვა განზავების გამოყენებამ, სანამ ეს განზავები ნორმალურ პლაზმასთან შეერევა.¹¹⁰
- პაციენტებისთვის, რომლებიც მკურნალობენ VIII ან IX ფაქტორებით, გამორეცხვა აღარ არის საჭირო იმ შემთხვევაში, თუ გამოიყენება Nijmegen-Bethesda-ს მეთოდი თბონეიტრალიზაციით, რადგანაც ის საკვლევ პლაზმაში ახდენს VIII/IX ფაქტორების ინაქტივაციას. რაც საშუალებას იძლევა გამოვლინდეს ინჰიბიტორი.^{109,111-113} თუ საკვლევ პლაზმაში VIII/IX ფაქტორების აქტივობა <5 სე/დლ, მისი ნეიტრალიზაცია საჭირო არაა, რადგანაც ფაქტორების დაბალი დონე არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას ინჰიბიტორის ტიტრის გამოთვლებზე.
- Nijmegen-Bethesda-ს მეთოდით ინჰიბიტორის ტიტრის განსაზღვრის დროს VIII ფაქტორის აქტივობის ტესტირების სხვადასხვა მეთოდი შეიძლება იქნას გამოყენებული.¹¹⁴⁻¹¹⁸ აშშ-ს ინჰიბიტორების ეროვნული პროგრამის პროტოკოლი მოითხოვს ქრომოგენური მეთოდის გამოყენებას, როდესაც VIII ფაქტორის ინჰიბიტორის დადებითი შედეგი დადასტურებულია და ის 2.0 BU-ზე ნაკლებია.¹⁰⁸ თუ არსებობს ეჭვი მგლურას ანტიკოაგულანტზე ან თუ საკვლევ პლაზმა შეიცავს თერაპიულ ანტიკოაგულანტებს, როგორცაა ჰეპარინი, Xa ან IIa ფაქტორების პირდაპირი ინჰიბიტორები,

ინჰიბიტორის არსებობის დადასტურების მიზნით რეკომენდირებულია ნარჩენი ფაქტორის აქტივობის ტესტირება ქრომოგენური მეთოდით (ნაცვლად ერთეტაპიანი ტესტირებისა).

- ინჰიბიტორის ტიტრი ≥ 0.6 BU/მლ უნდა ჩაითვალოს კლინიკურად მნიშვნელოვნად.^{119,120}
- ზოგიერთი არანეიტრალიზებული ანტი-FVIII ანტისხეულები, რომლებიც ვერ გამოვლინდა Nijmegen-Bethesda-ს მეთოდით, შეიძლება იყოს კლინიკურად მნიშვნელოვანი, რადგან მათ შეუძლიათ გაზარდონ VIII ფაქტორის კლირენსი და ის შეიძლება გაიზომოს ELISA მეთოდით.¹²¹⁻¹²⁸

რეკომენდაცია 3.2.35:

- **WFH-ს რეკომენდაციით, თუ გამოსაკვლევ პლაზმაში VIII ფაქტორის აქტივობა მაღალია 5 სე/დლ-ზე, მაშინ მასში VIII ფაქტორის სანინაალმდეგო ინჰიბიტორების აღმოსაჩენად, ტესტირებამდე ის უნდა გაცხელდეს 56°C-მდე 30 წუთის განმავლობაში და დაცენტრიფუგდეს ოთახის ტემპერატურაზე, 1700 გ სიჩქარით, მინიმუმ 5 წუთის განმავლობაში.**
- **შენიშვნა: Nijmegen-Bethesda-ს მეთოდით FV-II ინჰიბიტორის ტიტრის რაოდენობრივი ზღვარი არის დაახლოებით 0.6 BU/mL.**
- **შენიშვნა: Nijmegen-Bethesda-ს მეთოდით VIII ფაქტორის ინჰიბიტორის განსაზღვრისათვის გამოიყენება ბუფერული შეგროვილი ნორმალური პლაზმა, როგორც FVIII-ის წყარო, რომელსაც შემდეგ საკონტროლო ნარევის მოსამზადებლად ურევენ VIII ფაქტორ-დეფიციტური პლაზმის თანაბარ მოცულობას. CB**

რეკომენდაცია 3.2.36:

- **WFH-ს რეკომენდაციით, თუ გამოსაკვლევ პლაზმაში IX ფაქტორის აქტივობა მაღალია 5 სე/დლ-ზე, მაშინ მასში IX ფაქტორის სანინაალმდეგო ინჰიბიტორების აღმოსაჩენად, ტესტირებამდე ის უნდა გაცხელდეს 56°C-მდე 30 წუთის განმავლობაში და დაცენტრიფუგდეს ოთახის ტემპერატურაზე, 1700 გ სიჩქარით, მინიმუმ 5 წუთის განმავლობაში. CB**

რეკომენდაცია 3.2.37:

- **VIII ფაქტორის სანინაალმდეგო ინჰიბიტორების რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის, WFH რეკომენდაციას უწევს Nijmegen-Bethesda-ს ტესტის გამოყენებას.**
- **შენიშვნა: Bethesda-ს მეთოდით შესაძლებელია ნეიტრალიზებული ანტისხეულების აღმოჩენა. VIII ფაქტორის სანინაალმდეგო ანტისხეულების მცირე ნაწილი არ არის განეიტრალებული. ეს არანეიტრალიზებული ნაწილი ამცირებს ინფუზირებული VIII ფაქტორის ნახევრადდაშლის პერიოდს და მისი გამოვლენა Bethesda-ს მეთოდით შეუძლებელია.**

- შენიშვნა: Nijmegen-ის მოდიფიკაცია აღწერს შეგროვილი ნორმალური პლაზმის ბუფერირების სპეციფიკურ მეთოდს; სხვა ბუფერული მეთოდებიც შეიძლება იყოს მისაღები. CB

რეკომენდაცია 3.2.38:

- WFH-ის რეკომენდაციით, VIII და IX ფაქტორების ინჰიბიტორების ტიტრის გაბსაზღვრისას, საკონტროლო ნარევი ნარჩენი VIII/IX ფაქტორების აქტივობის მხოლოდ 25%-დან 75%-მდე ფარგლებში შეიძლება იყოს გამოყენებული ინჰიბიტორის კონცენტრაციების გამოსათვლელად.
- შენიშვნა: ინჰიბიტორის ყველაზე ზუსტი შედეგები მიიღება, როდესაც ნარჩენი VIII/IX ფაქტორების აქტივობა უახლოვდება საკონტროლო ნარევის დონის 50%-ს. CB

რეკომენდაცია 3.2.39:

- დაბალი ტიტრის ანტი-FVIII ინჰიბიტორების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის (<2 BU/მლ), WFH რეკომენდაციას უწევს ნარჩენი VIII ფაქტორის აქტივობის გასაზომად Nijmegen-Bethesda-ს ქრომოგენური მეთოდის გამოყენებას.
- შენიშვნა: განსაზღვრის Nijmegen-Bethesda-ს ქრომოგენური მეთოდის გამოყენება ერთეულოვანი ნაცვლად ქრომოგენული მეთოდის გამოყენება უზრუნველყოფს უფრო მეტ სპეციფიურობას და ამცირებს შესაძლო ცდომილებას ნარჩენი FVI-II-ის გაზომვისას. რაც თავიდან აგვაცილებს ცრუ დადებითი შედეგის მიღებას ინჰიბიტორის არარსებობისას. CB

გენური თერაპია

- გენური თერაპიის შემდეგ, VIII და IX ფაქტორების ერთეულოვანი და ქრომოგენული ანალიზის შედეგებს შორის დაფიქსირდა შეუსაბამობები.
- ორი განსხვავებული თერაპიისთვის - B-დომენის ნაშლით (BDD) FVIII-ით, VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულოვანი განსაზღვრის შედეგები იყო დაახლოებით 1,65-ჯერ მაღალი¹²⁹ და 1,5-ჯერ უფრო მაღალი,¹³⁰ ვიდრე ქრომოგენული მეთოდით მიღებული შედეგები, განსხვავებით CFC შემცველი BDD FVIII შედეგებისგან, სადაც ქრომოგენული მეთოდით მიღებული შედეგები უფრო მაღალია, ვიდრე ერთეულოვანი ანალიზით მიღებული შედეგები.^{58,75}
- პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ IX ფაქტორის გენურ თერაპიას მაღალი სპეციფიკური აქტივობით IX პადუას ვარიანტით, IX ფაქტორის ერთეულოვანი განსაზღვრის შედეგები იცვლებოდა გამოყენებული რეაგენტების მიხედვით, მაგრამ უფრო მაღალი იყო, ვიდრე მიღებული ქრომოგენური მეთოდით მიღებული შედეგები.¹³¹

რეკომენდაცია 3.2.40:

- WFH-ის რეკომენდაციით, გენის ტრანსფერის რეციპიენტებში VIII ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრისათვის, ჰემოსტატიკური დაცვის პროგნოზირების მიზნით საჭიროა ჩატარდეს მეტი კვლევა ქრომოგენური და ერთეულოვანი მეთოდების შედარებითი სიზუსტის დასადგენად.
- VIII ფაქტორის აქტივობის ერთეულოვანი განსაზღვრა როგორც ჩანს, იძლევა შედეგებს, რომლებიც დაახლოებით 1,6-ჯერ აღემატება განსაზღვრის ქრომოგენური მეთოდით მიღებულ შედეგებს VIII ფაქტორის ტრანსგენის მრავალი პროდუქტისთვის. რეციპიენტებში VIII ფაქტორის აქტივობის ზუსტი განსაზღვრისათვის შეიძლება საჭირო გახდეს კორელაცია როგორც პლაზმურ, ისე რეკომბინანტულ FVIII-ს სპეციფიკურ აქტივობასა კლინიკურ პასუხს შორის. CB

რეკომენდაცია 3.2.41:

- WFH-ის რეკომენდაციით, გენის ტრანსფერის რეციპიენტებში IX ფაქტორის აქტივობის განსაზღვრისათვის, ჰემოსტატიკური დაცვის პროგნოზირებისას საჭიროა ჩატარდეს მეტი კვლევა ქრომოგენური და ერთეულოვანი მეთოდების შედარებითი სიზუსტის დასადგენად.
- შენიშვნა: FIX Padua (R338L) გამოიყენებოდა IX ფაქტორის გენური თერაპიისთვის, რადგან მას აქვს უფრო მაღალი სპეციფიკური აქტივობა, ვიდრე ბუნებრივ IX ფაქტორს. როგორც აღმოჩნდა, FIX Padua-ს ერთეულოვანი განსაზღვრით მიღებული შედეგები დაახლოებით 1,6-ჯერ აღემატება ქრომოგენური ანალიზით მიღებულ შედეგებს. რეციპიენტებში FIX Padua-ს აქტივობის ზუსტი განსაზღვრისათვის საჭიროა კორელაცია პლაზმურ და რეკომბინანტულ FIX-ს სპეციფიკურ აქტივობას შორის.

განვრთნილი პერსონალი

- იმისათვის, რომ მიღებული იქნას ზუსტი შედეგები კოაგულაციური ლაბორატორიის ლაბორანტ/ტექნოლოგებს უნდა ჰქონდეთ ტესტების სიღრმისეული გააზრების უნარი.
- ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება საჭირო იყოს ლაბორანტ/ტექნოლოგებს ტრენინგი გავლილი ჰქონდეთ სპეციალიზებულ ცენტრში.

3.3 | სწორი აღჭურვილობისა და რეაგენტების გამოყენება

აღჭურვილობა

- ლაბორატორიული აღჭურვილობის ძირითადი მოთხოვნები: წყლის აბაზანა $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურით, გაყინული ნიმუშების სწრაფი გაღოლისთვის და

მანუალური ტესტების ჩასატარებლად ნებისმიერ ნიმუშზე, სადაც ავტომატური ანალიზი ვერ მოხერხდა; დაკალიბრებული ავტომატურ პიპეტები.

- პლასტმასის და მინის სახარჯო მასალები, რომლებიც გამოიყენება კოაგულაციის ტესტირებაში; დაუშვებელია ერთჯერადი სახარჯო მასალა განმეორებით იქნას გამოყენებული.
- ავტომატურ კოაგულომეტრებს აქვთ მნიშვნელოვანი უპირატესობები მანუალურ მეთოდებსა და ნახევრადავტომატურ ანალიზატორებთან შედარებით; მათ აქვთ უფრო მაღალი სიზუსტე, ხშირად უფრო ფართო მენიუ და ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლებლობა აქვთ გამოავლინონ პრეანალიტიკური პრობლემები.

კოაგულომეტრების შერჩევა

- კოაგულომეტრების შერჩევისას მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ:
 - ტესტების მენიუ;
 - საექსპლოატაციო მოთხოვნები, მათ შორის მომსახურება და რეაგირება ანალიზატორის მწყობრიდან გამოსვლის დროს;
 - წარმადობა;
 - შედარება ძირითადი ანალიზატორის შედეგებსა და სარეზერვო მეთოდებს შორის;
 - თავსებადობა სისხლის ნიმუშების სინჯარებსა და ადგილობრივი გამოყენებისთვის პლაზმის შესაწახ კონტეინერებს შორის;
 - უსაფრთხოება.
- საჭიროა ინფორმაცია სისტემის მუშაობის მახასიათებლებთან დაკავშირებით. ამის მიღება შესაძლებელია სხვადასხვა წყაროდან, მათ შორის გამოქვეყნებული ლიტერატურიდან ან მწარმოებლების მონაცემებიდან. შეიძლება ასევე მოვითხოვოთ ადგილობრივი შეფასების გარკვეული ფორმა. დეტალური სახელმძღვანელო ანალიზატორების შერჩევისა და შეფასების შესახებ ხელმისაწვდომია.^{132,133}

რეაგენტები

- კარგი პრაქტიკაა არჩეული რეაგენტის მიწოდების უწყვეტობის უზრუნველყოფა, სერიების უწყვეტობის და შენახვის ხანგრძლივობის გათვალისწინებით. ეს შეიძლება მიღწეული იქნას, თუ მიმწოდებელს ვთხოვთ, რომ შეინახოს რეაგენტების პარტია ლაბორატორიისთვის, თუ ეს შესაძლებელია.
- სხვადასხვა ბრენდის რეაგენტს შეიძლება ჰქონდეს განსხვავებული მგრძნობელობა და არ უნდა იქნას გამოყენებული ერთად, თუ ეს არ კეთდება კონკრეტული მიზნით.
- ყველა მეთოდისთვის უნდა განისაზღვროს ნორმის ზღვარი. ამის შესახებ პრაქტიკული სახელმძღვა-

ნელო გამოქვეყნებულია,¹ APTT-სთვის მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ნიმუშების შეგროვება და დამუშავების ადგილობრივი პირობები.

3.4 | ხარისხის უზრუნველყოფა

- ხარისხის უზრუნველყოფა მოიცავს დიაგნოსტიკის პროცესის ყველა ასპექტს: სინჯის აღება, დაცენტრირება, ხარისხის შიდა კონტროლი (IQC), ანალიზის შედეგების მოხსენება შესაბამის კლინიკისთვის შესაბამის დროში.

ხარისხის შიდა კონტროლი

- ხარისხის შიდა კონტროლი გამოიყენება იმის დასადგენად, მიმდინარეობს თუ არა მთელი რიგი ტექნიკა და პროცედურები თანმიმდევრულად გარკვეული პერიოდის განმავლობაში.
- ხარისხის შიდა კონტროლის მიზანია უზრუნველყოს ლაბორატორიული გამოკვლევების სანდოობა, რაც მნიშვნელოვანია კლინიკური გადაწყვეტილებების მიღებისთვის, თერაპიის მონიტორინგისა და ჰემოსტატიკური დარღვევების დიაგნოსტიკისთვის.
- ხარისხის კონტროლის შედეგების გრაფიკული ჩვენება, მაგალითად, Levey-Jennings-ის სქემების სახით, ხელს შეუწყობს ხარისხის შიდა კონტროლის შედეგების ტენდენციების განხილვას.

ხარისხის გარე შეფასება

- ხარისხის გარე შეფასება (EQA) ხელს უწყობს ადგილობრივ ლაბორატორიულ შედეგებისა და სხვა ცენტრების მიერ მიღებულ შედეგებს შორის შეთანხმების ხარისხის იდენტიფიცირებას.
- WFH-ს ხარისხის გარე შეფასების საერთაშორისო სქემა (IEQAS) სპეციალურად შექმნილია ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების საჭიროებების დასაკმაყოფილებლად მთელ მსოფლიოში. ეს სქემა მოიცავს ანალიზებს, რომლებიც უკავშირდება სისხლდენის დარღვევების დიაგნოზს და მართვას. ამ სქემის დეტალები, რომელიც ფუნქციონირებს გაერთიანებული სამეფოს ნაციონალურ ხარისხის გარე შეფასების სამსახურთან (UK NEQAS) სისხლის კოაგულაციისთვის (შეფილდი, დიდი ბრიტანეთი), შეგიძლიათ მიიღოთ WFH-დან.¹³⁴
- იმისათვის, რომ ლაბორატორიამ მიაღწიოს ტესტირების საიმედოობის მაღალ დონეს და წარმატებით მიიღოს მონაწილეობა ხარისხის გარე შეფასების პროგრამაში, ლაბორატორიას უნდა ჰქონდეს წვდომა შესაბამის რეაგენტებზე და ტექნიკაზე და ჰყავდეს სათანადო რაოდენობის ადეკვატურად მომზადებული პერსონალი.

რეკომენდაცია 3.4.1:

- WFH-ის მკაცრი რეკომენდაციით, კოაგულაციის ლაბორატორიებმა უნდა განახორციელონ ხარისხის უზრუნველყოფის პროგრამები ყველა ლაბორატორიული სისტემისთვის, რათა უზრუნველყონ ლაბორატორიული ტესტირების პროცედურების ხარისხის საიმედოობა ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის. CB

რეკომენდაცია 3.4.2:

- WFH-ის რეკომენდაციით ჰემოსტაზის სკრინინგისთვის, ხარისხის შიდა კონტროლი უნდა ჩატარდეს ხარისხის შიდა კონტროლის მინიმუმ ორი დონით (ნორმალური და პათოლოგიური,) ყველა სატესტო პარტიისთვის მინიმუმ ყოველდღიურად. CB

რეკომენდაცია 3.4.3:

- WFH-ის მკაცრი რეკომენდაციით, კლინიკურმა ლაბორატორიებმა რეგულარულად უნდა მიიღონ მონაწილეობა ხარისხის გარე შეფასების სქემაში ყოველი ტესტისთვის, რომელიც საჭიროა ჰემოფილიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის.
- შენიშვნა: WFH-ის საერთაშორისო ხარისხის გარე შეფასების სქემაში (IEQAS) მონაწილეობა საშუალებას აძლევს ლაბორატორიებს გააუმჯობესონ ლაბორატორიული ტესტირება ჰემოფილიაზე და მოხდეს მათი სტანდარტიზაცია. CB

გამოყენებული ლიტერატურა

- Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
- Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost*. 2017;117(12):2237-2242.
- Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med*. 2012;74(3):288-295.
- Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol*. 2019;142(2):71-78.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
- Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(7):459-462.
- Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576-585.
- Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus*. 2011;9(4):394-399.
- Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:3868.
- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):565-575.
- Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(5):686-692.
- Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(8):584-589.
- Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):400-405.
- Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(1):106-110.
- Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(4):229-236.
- Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):375-388.
- Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):258-266.
- Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):748-755.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
- Girolami A, Scarpato P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*. 2012;17(6):350-354.
- Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-218.
- Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):177-182.
- Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med*. 1995;15(1):1-38.
- Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood*. 1992;79(9):2495-2497.
- Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia*. 2015;21(4):550-557.
- Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2013;109(4):738-743.
- Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based

- model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost.* 2016;14(4):757-764.
28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1082-1090.
 29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(2):210-215.
 30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, König H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia.* 2014;20(2):e164-e170.
 31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ.* 1971;45(3):337-351.
 32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
 33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1380-1384.
 34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
 35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab.* 2016;62(7):1363-1365.
 36. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology.* 2016;48(1):60-71.
 37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia.* 2011;17(1):139-142.
 38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):679-683.
 39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1994;87(4):846-848.
 40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie.* 2010;30(4):207-211.
 41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):272-282.
 42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol.* 2014;89(7):781-784.
 43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica.* 2013;98(12):1980-1987.
 44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):851-861.
 45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia.* 2014;20(4):550-558.
 46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):524-530.
 47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol.* 2011;154(5):618-625.
 48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346→Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia.* 2008;14(1):78-80.
 49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. *Treatment of Hemophilia Monograph No. 55.* Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
 50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):664-670.
 51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):138-148.
 52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1428-1435.
 53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia.* 2017;23(4):620-627.
 54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia.* 2018;24(3):492-501.
 55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol.* 2013;162(6):827-835.
 56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2014;20(2):287-293.
 57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia.* 2010;16(4):671-674.
 58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3):331-337.
 59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost.* 2013;11(5):988-989.
 60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia.* 2019;00:1-11.
 61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol.* 2016;53(1):28-34.
 62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):555-564.
 63. CSL Behring. AFSTYLA®, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
 64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation

- laboratory monitoring of Afstyl single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.
65. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
 66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
 67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoetter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.
 68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
 69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBI-ZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.
 70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
 71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
 72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
 73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmacokinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
 74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
 75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
 76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
 77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
 78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.
 79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
 80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
 81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
 82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
 83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
 84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Stauffer B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
 85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Luthoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
 86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
 87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e335-e339.
 88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:207-214.
 89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):e70-e74.
 90. Wilmut HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia*. 2014;20(6):891-897.
 91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):932-940.
 92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e46-e49.
 93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1420-1427.
 94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1901-1912.
 95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia®; Rebinyn®). *Haemophilia*. 2019;25(1):154-161.
 96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
 97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
 98. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093.
 99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemo-

- philia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020;26:151-155.
100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
 101. 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):786-793.
 102. 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):752-759.
 103. Duncan E, Collecute M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2013;992:321-333.
 104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):185-189.
 105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia*. 2010;16(4):662-670.
 106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res*. 2013;132(6):735-741.
 107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295-304.
 108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
 109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
 110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2003-2008.
 111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40: 561-568.
 112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(3):487-491.
 113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):639-647.
 114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018;24(5):807-814.
 115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1971-1976.
 116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2015;136(6):1280-1284.
 117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1300-1309.
 118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61120.
 119. 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 Haemost*. 1995;73(2):247-251.
 120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol*. 2013;163(3):385-392.
 122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res*. 2018;172:29-35.
 123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):804-811.
 124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015;125(7):1180-1188.
 125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
 126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA--based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
 127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
 128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
 129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.
 130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
 131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
 132. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
 133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
 134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia*. 2009;15(2):571-577.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 4: გენეტიკური შეფასება

მეგან სუთერლანდი¹ | კარლოს დე ბრასი² | ბარბარა ა. კონკლი³ | შრიმატი შეთი⁴ | გლენ ფ. პირსი⁵ | ალოკ სრივასტავა⁶

- 1 ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი მანჩესტერის სასწავლო ჰოსპიტლები, მანჩესტერი, გაერთიანებული სამეფო
- 2 Sección Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Investigaciones Hematológicas და Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, ბუენოს აირესი, არგენტინა
- 3 Bloodworks Northwest და ჰემატოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, ვაშინგტონის უნივერსიტეტი, სიეტლი, WA, აშშ
- 4 ICMR – იმუნოჰემატოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, KEM ჰოსპიტალი, მუმბაი, ინდოეთი
- 5 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა
- 6 ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, რომელიც იდენტიფიცირებულია როგორც რეკომენდაცია, ეფუძნება კონსენსუსს და აღინიშნება შემდეგნაირად: CB.

4.1 | შესავალი

- ჰემოფილიის გენეტიკური ანალიზი მნიშვნელოვანია დაავადების ბიოლოგიის განსაზღვრისათვის, რთულ შემთხვევებში დიაგნოზის დასადგენად, ინჰიბიტორების განვითარების რისკის პროგნოზირებისთვის, პათოლოგიური გენის მატარებლების იდენტიფიცირებისთვის და პრენატალური დიაგნოსტიკისათვის.¹
- გენოტიპის ანალიზი უნდა შევთავაზოთ ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა ადამიანს და მათი ოჯახის წევრ „რისკის ჯგუფში“ მყოფ ქალებს.
- გენეტიკური ტესტირების სტრატეგია ემყარება კოაგულაციურ ლაბორატორიებში გაზომილ ფენოტიპურ პარამეტრებს, ასევე დაავადების ოჯახურ ისტორიას. აქედან გამომდინარე, აუცილებელია, რომ გენეტიკური ლაბორატორიისთვის ხელმისაწვდომი იყოს ეს მონაცემები - ლაბორატორიაში მიღებული შედეგების ზუსტი ინტერპრეტაცია და დაავადების ოჯახური ისტორია.²⁻⁵
- გენეტიკური ტესტირების დაწყებამდე გენეტიკური კონსულტაცია ჰემოფილიით დაავადებულთათვის და მათი ოჯახის წევრებისთვის აუცილებელი მოთხოვნაა. ეს გულისხმობს პაციენტის, მშობლის ან კანონიერი მეურვისგან ინფორმირებული თანხმობის მიღებას, ტესტირების ნებართვას, ასევე ინფორმირებას, რათა მათ სრულად გაიგონ ტესტირების პროცედურა, ტესტის სარგებელი და შეზღუდვები და ტესტის შესაძლო შედეგები.
- გენეტიკურმა კონსულტაციამ უნდა უზრუნველყოს ასევე ინფორმირება და რჩევა პრენატალური დიაგნოზის (PND), ორსულობისა და მშობიარობის მართვის შესახებ ჰემოფილიის მატარებლებში და პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკის (PGD) შესახებ. მნიშვნელოვანია იმ კანონების ცოდნა და დაცვა, რომლებიც არეგულირებენ
- ასეთ პროცედურებს ქვეყანაში, სადაც სერვისი ხორციელდება.
- გენეტიკური ტესტირებით ყოველთვის ვერ ხდება ჰემოფილიის ფენოტიპთან ასოცირებულ ძირითად ვარიანტის იდენტიფიცირება. გენეტიკური კონსულტაციის დროს ამ შესაძლებლობის შესახებ უნდა იყოს ინფორმირებული ადამიანი, რომელსაც უკეთდება გენეტიკური ტესტირება. (იხ. თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები - პათოლოგიური გენის მატარებლები - გენეტიკური კონსულტაცია - ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა.)
- გენეტიკური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიებმა უნდა დაიცვან მკაცრი პროტოკოლები და პროცედურები, რომლებიც მოითხოვს:
 - გენეტიკურ ლაბორატორიულ ტესტირების ცოდნას და გამოცდილებას ამ სფეროში;
 - სწორი კვლევითი პლატფორმების გამოყენებას;
 - ცოდნას და გამოცდილებას ჰემოფილიასთან ასოცირებული გენეტიკური ვარიანტების ინტერპრეტაციაში;
 - ვარიანტების კვლევისთვის სწორი ინტერპრეტაციული პლატფორმების გამოყენებას;
 - ვარიანტების აღწერისთვის სწორი ნომენკლატურისა და ვარიანტების პათოგენეზობის დასადგენად სწორი კლასიფიკაციის სისტემების გამოყენებას;
 - ხარისხის შიდა კონტროლის პროცედურებს;
 - მონაწილეობას პერიოდულ აკრედიტაციაში, სადაც ეს შესაძლებელია;
 - მონაწილეობას ხარისხის გარე შეფასების სქემებში (EQAS), სადაც ეს შესაძლებელია.
- გენეტიკური ტესტირების შედეგების ინტერპრეტაცია უნდა განხორციელდეს მეცნიერების მიერ, რომლებსაც აქვთ ცოდნა და გამოცდილება ჰემოფილიის გენეტიკაში.
- შედეგების განხილვის შესაძლებლობა დამკვეთ კლინიცისტსა და გენეტიკური ტესტირების

შემსრულებელ მეცნიერს შორის არის მეტად მნიშვნელოვანი გენეტიკური დიაგნოსტიკური სერვისისათვის.

რეკომენდაცია 4.1.1:

- WFH-ის რეკომენდაციით ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებს კონკრეტული გენეტიკური ვარიანტის იდენტიფიცირების მიზნით უნდა შევთავაზოთ გენეტიკური ტესტირება. CB

რეკომენდაცია 4.1.2:

- WFH რეკომენდაციას იძლევა ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს, ჰემოფილიით დაავადებულთა „რისკ ჯგუფში მყოფ“ ქალ ნათესავებს ან ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის პოტენციური მატარებლებს შევთავაზოთ გენეტიკური გამოკვლევა F8orF9 გენში წინასწარ იდენტიფიცირებული გენეტიკური ვარიანტისთვის. CB

რეკომენდაცია 4.1.3:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, ფენოტიპური VIII ან IX ფაქტორების დაბალი დონის მქონე ქალებს შევთავაზოთ ფენოტიპის გენეტიკური/ეპიგენეტიკური საფუძვლის გამოკვლევა. CB

რეკომენდაცია 4.1.4:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლების, ჰემოფილიის მქონე ადამიანების რისკ-ჯგუფში მყოფ ქალი ნათესავების, ან ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის პოტენციური მატარებლების ოჯახის წევრები ჩაერთონ და მხარი დაუჭირონ განაცხადს გენეტიკური ტესტირების შესახებ. CB

რეკომენდაცია 4.1.5:

- WFH-ის მკაცრი რეკომენდაციით, ჰემოფილიაზე საექსპო პაციენტებს და ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის პოტენციურ მატარებლებს, გენეტიკური ტესტირებამდე უნდა ჩაუტარდეთ VIII ან IX ფაქტორების ფენოტიპური სკრინინგი, ფონ ვილბრანდის ფაქტორის (VWF) ანტიგენის და აქტივობის ტესტირება. CB

რეკომენდაცია 4.1.6:

- WFH-ის მკაცრი რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს, ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს, ჰემოფილების რისკ-ჯგუფში მყოფ ქალ ნათესავებს, ან კოაგულაციის ფაქტორის დაბალი მაჩვენებლის მქონე პირებს გენეტიკური ტესტირების შეთავაზებამდე უნდა ჩაუტარდეთ დეტალური კონსულტაცია.
- შენიშვნა: გენეტიკური კონსულტაცია უნდა მოიცავდეს მოლეკულური შედეგების ექსპერიმენტული

საზღვრების გათვალისწინებას პრაქტიკული მიდგომების ხელმისაწვდომობის მიხედვით.

- შენიშვნა: გენეტიკური კონსულტაცია უნდა მოიცავდეს F8orF9-ის გარდა სხვა გენებში შემთხვევითი გამოვლენის შესაძლებლობის განხილვას, თუ კვლევითი ლაბორატორიის მიერ გამოყენებულ მეთოდოლოგიას (მაგ. შემდეგი თაობის თანმიმდევრობა [NGS]) შეუძლია აღმოაჩინოს ასეთი გენეტიკური ვარიანტები.
- შენიშვნა: გენეტიკური კონსულტაცია შეძლებისდაგვარად უნდა ჩატარდეს გენეტიკური კონსულტანტის მიერ. თუ გენეტიკური კონსულტანტი არაა ხელმისაწვდომი, მაშინ გენეტიკური კონსულტაცია შეიძლება ჩატარდეს მედიცინის მუშაკმა, რომელსაც აქვს ცოდნა ჰემოფილიის გენეტიკის სფეროში. CB

რეკომენდაცია 4.1.7:

- WFH-ის მკაცრი რეკომენდაციით, პაციენტის გენეტიკურ ტესტირებამდე აუცილებელია მივიღოთ ინფორმირებული თანხმობა პაციენტის, მისი მშობლის ან კანონიერი მეურვისგან. ეს მოიცავს როგორც ტესტის ჩატარების ნებართვას, ასევე პაციენტის ინფორმირებას ტესტირების პროცედურის, ტესტის სარგებელისა და შეზღუდვების, ტესტის შესაძლო შედეგების შესახებ.
- შენიშვნა: გენეტიკური კონსულტანტის მიერ შესაძლოა მოთხოვნილი იქნას წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა კლინიკის ან ადგილობრივი პოლიტიკისა და პრაქტიკის შესაბამისად. CB

4.2 | ჩვენებები გენეტიკური შეფასებისთვის

- გენეტიკური ტესტირება ჩვეულებრივ ტარდება ყველა დაავადებულზე და ჰემოფილების რისკ-ჯგუფში მყოფ ქალ ნათესავებზე.
- იდეალურ შემთხვევაში, დაავადების გამომწვევი ვარიანტი ჯერ უნდა იყოს იდენტიფიცირებული დაავადებულში ან ობლიგატორ მატარებელში. პათოლოგიური გენის ყველა სხვა პოტენციური მატარებელი შეიძლება შემომწდეს შემდგომ, რათა დადასტურდეს ან გამოირიცხოს პათოლოგიური გენის მატარებლის სტატუსი.
- თუ არც დაავადებული და არც პათოლოგიური გენის ობლიგატორ მატარებელი არ არის ხელმისაწვდომი ტესტირებისთვის, გენეტიკური შეფასება მაინც შეიძლება ჩატარდეს პათოლოგიური გენის პოტენციურ მატარებლებზე; თუმცა, როდესაც გამომწვევი ვარიანტი არ არის გამოვლენილი, ტესტირების შედეგების მიწოდებისას მკაფიოდ უნდა იყოს მითითებული, რომ არსებული ტექნიკით გენეტიკური ვარიანტების არარსებობა არ

- გამორიცხავს მატარებლის სტატუსს.
- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებში ფაქტორების დონე ფართო საზღვრებში მერყეობს, დაახლოებით 30%-ში ფაქტორის დონე <40 სე/დლ-ზე.⁸ ქალებსა და გოგონებს, რომელთაც ფაქტორის დონე აქვთ დაბალი ან ნორმის ქვედა ზღვარზე, შეიძლება აღენიშნებოდეთ სისხლდენითი სიმპტომები, რომელიც შეესაბამება მსუბუქ ჰემოფილიას. ასევე შეიძლება ადგილი ქონდეს ჰემარტროზს და ძლიერ სისხლდენით სიმპტომებს.^{9,10}
- დაავადების გამომწვევი ვარიანტის ჰეტეროზიგოტურობის გარდა, ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებში ფაქტორების დაბალი დონე შეიძლება მიეკუთვნებოდეს სხვა ეპიგენეტიკურ ფაქტორებს, როგორცაა X-ქრომოსომის ინაქტივაცია (XCI)^{11,12} ან ABO სისხლის ჯგუფი.¹³
- ორსულ ქალებს, რომლებსაც დადასტურებული აქვთ F8 ან F9 ვარიანტის პათოლოგიური გენის მატარებლის სტატუსი, ნაყოფის სქესის დასადგენად, შეიძლება შესთავაზონ არაინვაზიური ტესტირება, რომლითაც ისინი გადიან მამრობითი სქესის ნაყოფში პრენატალური დიაგნოზის შემდგომ ვარიანტებს. ეს მიიღწევა დედის პლაზმაში ნაყოფის უჯრედებისგან თავისუფალი დნმ-ის ანალიზით.¹⁴⁻¹⁶
- F8 ან F9 ვარიანტის ყველა დადასტურებულ მატარებელს, რომლებიც ატარებენ მამრობითი სქესის ნაყოფს, შესაძლებელია შევთავაზოთ პრენატალური დიაგნოსტიკა ორსულობის ადრეულ პერიოდში ქორიონული ჯირკვლის სინჯის აღებით ან გვიან ორსულობის პერიოდში გესტაციის ამნიოცენტეზით. ამის შედეგად დაიგეგმება მშობიარობის მართვა ან ორსულობის შეწყვეტა დაავადებული ნაყოფის შემთხვევაში.¹⁷⁻²⁰ გენეტიკური კონსულტაციისას საჭიროა განხილული იქნას ორსულობისთვის პრენატალური დიაგნოსტიკის პროცედურის რისკი.
- F8 ან F9 ვარიანტის ყველა დადასტურებულ მატარებელს შეიძლება შევთავაზოთ პრეიმპლანტაციის გენეტიკური დიაგნოსტიკა, რათა შერჩეული იქნას ემბრიონი, რაც გამორიცხავს ჰემოფილიით დაავადებული მამაკაცის დაბადებას.^{21,22}
- მნიშვნელოვანია შესაბამისი კანონების ცოდნა და დაცვა, რომლებიც არეგულირებს გენეტიკურ კონსულტაციას და პრეიმპლანტაციის გენეტიკური დიაგნოსტიკას ქვეყანაში, სადაც მომსახურება სრულდება.
- აღმოჩნდა, რომ ყველა გენეტიკურ რისკ-ფაქტორთა შორის, დაავადების გამომწვევი ვარიანტების ბუნება, როგორც F8-ის, ასევე F9-ის, არის ინჰიბიტორის განვითარების ყველაზე ძლიერი რისკ-ფაქტორი. ნულოვანმა ვარიანტებმა, ანუ

- ვარიანტებმა, რომლებიც იწვევს ცილის სრულ არარსებობას (დიდი დელეცია, დუბლირება, ჩასმა, ინვერსიები, ნონსენს-მუტაციები და შერწყმის ადგილის ვარიანტები), აჩვენებს ყველაზე ძლიერი კავშირი ინჰიბიტორებთან სხვა ვარიანტებთან შედარებით (როგორცაა მცირე ჩარჩოს დელეცია, გაორმაგება, ჩასმა, არასწორი მუტაციები).²³⁻³³ იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის (ITI) თერაპიაზე პასუხი დამოკიდებულია დაავადების გამომწვევ ვარიანტზე. ეს უკანასკნელი ჯგუფი ITI თერაპიაზე აჩვენებს უკეთეს შედეგს ვიდრე ნულოვანი ვარიანტის მქონე პაციენტები.³⁴
- გენით მანიპულირების ზოგიერთი ტექნიკა (მაგ., ნონსენს-მუტაციის ჩახშობა და გენის რედაქტირება) მოითხოვს წინასწარ ინფორმაციას დაავადების გამომწვევი ვარიანტების შესახებ.
 - გენეტიკური შეფასება შეიძლება შეთავაზებული იქნას:
 - ჰემოფილიის კლინიკურად საეჭვო ყველა შემთხვევაში ან ჰემოფილიის ლაბორატორიულად დადასტურებულ ყველა შემთხვევაში;
 - ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ყველა მატარებლისთვის - მოლეკულური ვარიანტის იდენტიფიცირება, მომავალი პრენატალური დიაგნოსტიკის მიზნით;
 - ჰემოფილიით დაავადებულთა რისკის ჯგუფში მყოფ ოჯახის წევრი ქალებისთვის. საჭიროა მათ დაადგინონ ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლის სტატუსი, რასაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ოპტიმალური პრენატალური კონსულტაციისა და ტესტირებისთვის, ან პრეიმპლანტაციური გენეტიკური დიაგნოსტიკის შეთავაზებისთვის;
 - ჰემოფილიის სიმპტომების მქონე ყველა ქალს (VIII ან IX ფაქტორების დაბალი დონეებით), რომელთაც არ აქვთ დაავადების ოჯახური ისტორია;
 - ჰემოფილიის მქონე პირებში ინჰიბიტორების განვითარების რისკის პროგნოზირებისთვის;
 - ITI თერაპიაზე შედეგის პროგნოზირებისთვის;
 - გენით მანიპულირების ზოგიერთი ტექნიკის მიზანშეწონილობის დადგენის მიზნით.
 - იხილეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი.

რეკომენდაცია 4.2.1:

- ჰემოფილიაზე საეჭვო ან დადგენილი ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ გენეტიკური ტესტირება, WFH რეკომენდაციას უწევს ინდექსის შემთხვევის (პრობანდის) გენოტიპირებას, რათა განისაზღვროს ძირითადი გენეტიკური ვარიანტი. CB

რეკომენდაცია 4.2.2:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ობლიგატორ მატარებლებს, ჰემოფილიის მქონე ადამიანთა „რისკ-ჯგუფში მყოფ“ ქალ ნეთესავებს ან პათოლოგიური გენის პოტენციურ მატარებლებს ჩაუტარდეთ გენეტიკური კონსულტაცია პათოლოგიური გენის მატარებლობის რისკის არსებობაზე. CB

რეკომენდაცია 4.2.3:

- ჰემოფილიის ყველა ობლიგატორ მატარებლისთვის, ჰემოფილიით დაავადებულთა „რისკ-ჯგუფში მყოფი“ ქალი ნათესავებისთვის ან ჰემოფილიის პოტენციური მატარებლებისთვის, WFH რეკომენდაციას უწევს ფენოტიპური კოაგულაციური ფაქტორის დონის გაზომვას. CB

რეკომენდაცია 4.2.4:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ყველა ობლიგატორი მატარებლისთვის და ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანების „რისკ-ჯგუფში მყოფი“ ქალი ნათესავებისთვის, WFH რეკომენდაციას უწევს გენეტიკური ტესტირების შეთავაზებას F8orF9 გენში ადრე გამოვლენილი გენეტიკური ვარიანტისთვის. CB

რეკომენდაცია 4.2.5:

- ქალებისთვის, რომელთაც აქვთ VIII ან IX ფაქტორების დაბალი ფენოტიპური დონე, WFH რეკომენდაციას უწევს ფენოტიპის გენეტიკურ/ეპიგენეტიკური საფუძვლის გამოკვლევას. CB

რეკომენდაცია 4.2.6:

- ორსულ ქალებში, რომლებიც არიან F8 ან F9 ვარიანტის მატარებლები და ატარებენ მამრობითი სქესის ნაყოფს, WFH რეკომენდაციას უწევს პრენატალური დიაგნოსტიკის (PND) შეთავაზებას ნაყოფის ჰემოფილიის სტატუსის დასადგენად.
- შენიშვნა: გენეტიკური კონსულტაცია უნდა მოიცავდეს პრენატალური დიაგნოსტიკის პროცედურის რისკის განხილვას ორსულობისთვის.
- შენიშვნა: მნიშვნელოვანია ცოდნა და დაცვა შესაბამისი კანონებისა, რომლებიც არეგულირებენ ამ პროცედურებს იმ ქვეყანაში, სადაც ხორციელდება მომსახურება. CB

რეკომენდაცია 4.2.7:

- თუ ოჯახს სურს მოემზადოს ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვისთვის მის დაბადებამდე, ან ასეთ შემთხვევაში სურს ორსულობის შეწყვეტა, WFH რეკომენდაციას უწევს მათთვის პრენატალური დიაგნოსტიკის (PND) შეთავაზებას ქორიონული ჯირკვლის სინჯის აღებით ან ამნიოცენტებით.

- შენიშვნა: მნიშვნელოვანია ცოდნა და დაცვა შესაბამისი კანონებისა, რომლებიც არეგულირებენ ამ პროცედურებს იმ ქვეყანაში, სადაც მომსახურება ხორციელდება.
- შენიშვნა: პრენატალური დიაგნოსტიკის შეთავაზება შეიძლება ორსულობის დასაწყისში ან გვიან ორსულობისას, გვიანი გესტაციური ამნიოცენტებით, ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვის დაბადების მართვის მიზნით. CB

რეკომენდაცია 4.2.8:

- ჰემოფილიაზე საექმო ან დადგენილი ჰემოფილიის მქონე პირთათვის WFH რეკომენდაციას უწევს გენეტიკური ტესტირების ჩატარებას; გენეტიკური ვარიანტის ცოდნა შეიძლება დაგვეხმაროს ინჰიბიტორის განვითარების რისკის, იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის (ITI) თერაპიის შედეგის და ფენოტიპის სიმძიმის სიღრმის პროგნოზირებაში, ასევე გენის მანიპულაციის ტექნიკის ხელმისაწვდომობის განსაზღვრაში. CB

4.3 | პრობანდების გენეტიკური ტესტირების სტრატეგია

- მსოფლიო მასშტაბით, ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმით დაავადებულთა დაახლოებით 30-45% აჩვენებს უჩვეულო ტიპის სტრუქტურულ ვარიანტს (SV), დნმ-ის დიდი ინვერსია, რომელიც გავლენას ახდენს F8 ინტრონ 22-ზე (ანუ ინტრონ 22-ის ინვერსია, Inv22).^{35,36}
- F8 ინტრონ 22 ინვერსია წარმოიქმნება თითქმის ექსკლუზიურად მამრობითი სასქესო უჯრედებიდან,³⁷ დიდი ინვერსიული განმეორებით მიმდევრობებს შორის კომოლოგიური რეკომბინაციით.³⁸ ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით Inv22-ით დაავადებული პაციენტების თითქმის ყველა დედა არის მატარებელი³⁹ და Inv22 არის ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მსოფლიოში.⁴⁰⁻⁴⁴
- მეორე მორეციდივე ინვერსიის მოვლენა, რომელიც იწვევს მძიმე ჰემოფილია A-ს ფენოტიპების დაახლოებით 2%-ს მთელს მსოფლიოში, არის F8 ინტრონი 1 ინვერსია (Inv1).⁴⁵
- დანარჩენ პაციენტებს მძიმე, საშუალო ან მსუბუქი ჰემოფილიით A (ე.ი. არაინფორმაციული F8 საერთო ინვერსიებისთვის), ისევე როგორც ყველა პაციენტი B ჰემოფილიით, ძირითადად აქვთ მცირე ვარიანტები F8 ან F9, როგორცაა ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება, მცირე ჩასმა, დუბლირება ან დელეცია, ან ნაკლებად ხშირად, დიდი ასლების რაოდენობის ვარიაციები (CNV).
- ინფორმაცია F8 და F9 ვარიანტების შესახებ ხელმისაწვდომია საერთაშორისო მონაცემთა ბაზებში, როგორცაა დაავადებათა კონტროლისა და

პრევენციის ცენტრის (CDC) მიერ შემუშავებული მონაცემთა ბაზები, სახელწოდებით CDC ჰემოფილია A-ს მუტაციის პროექტი (CHAMP), CDC ჰემოფილია B-ს მუტაციის პროექტი (CHBMP; <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>) და ჰემოფილიის და მონათესავე პათოლოგიების ევროპული ასოციაციის (EAHAD) პროექტი F8 და F9-სთვის.

რეკომენდაცია 4.3.1:

- მამრობითი სქესის პირებისთვის WFH რეკომენდაციას იძლევა, რომ გენეტიკური ტესტირება ჩატარდეს პრობანდის საწყისი ფენოტიპური კოაგულაციის ფაქტორის დონის მიხედვით, რაც მიუთითებს დაავადების სიმძიმეზე.
 - ჰემოფილია A-ს მძიმე (FVIII:C <1 IU/dL) ან საშუალო (ფაქტორების აქტივობის ქვედა სასაზღვრო დონეებით - FVIII:C 1-3 IU/dL) ფორმის მქონე პაციენტებში, უნდა ჩატარდეს F8 ინტრონი 22 ინვერსიის და F8 ინტრონი 1 ინვერსიის ანალიზი.
 - ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმით დაავადებულმა პაციენტებმა, რომლებშიც მორეციდივე ინვერსიები (მაგ. F8 ინტრონი 22 და ინტრონი 1 ინვერსიები) ვერ გამოვლინდება, უნდა გაიარონ სკრინინგი და მცირე ვარიანტების დახასიათება, მათ შორის ერთი ნუკლეოტიდის ვარიანტები (SNV) და მცირე ჩასმა, დუბლირება ან დელეციის ვარიანტები, რომელიც მოიცავს F8-ის ძირითად რეგიონებს, მათ შორის 26 ეგზონს, ეგზონი/ინტრონის საზღვრებს და 5' და 3'-ის არატრანსლირებულ უბნებს. თუ ეს ტესტები არაინფორმატიულია, პაციენტებს უნდა ჩატარდეს სკრინინგი ასლის რიცხვის ვარიანტებზე (CNV), მათ შორის F8 დიდ დელეციაზე, დუბლირებასა ან კომპლექსურ გადანაცვლებზე.
 - ჰემოფილია A-ს საშუალო (FVIII:C 1-5 IU/dL) ან მსუბუქი (FVIII:C 5-40 IU/dL) ფორმის მქონე პაციენტებში, ჯერ უნდა შესრულდეს მცირე ვარიანტების სკრინინგი და დახასიათება (მაგ., SNV და მცირე ჩასმა, დუბლირება ან დელეცია) F8-ის არსებითი რეგიონების დაფარვა, მათ შორის 26 ეგზონი, ეგზონი/ინტრონი საზღვრები და 5' და 3' არატრანსლირებული უბნები. თუ ეს ტესტები არაა ინფორმატიული, პაციენტები უნდა შემოწმდეს F8CNV-ზე.
 - B ჰემოფილიის მქონე ყველა პაციენტში (მძიმე [FIX:C <1 IU/dL], საშუალო [FIX:C 1-5 IU/dL] და მსუბუქი [FIX:C 5-40 IU/dL]) ჯერ უნდა ჩატარდეს მცირე ვარიანტების სკრინინგი და დახასიათება (მაგ., SNV და მცირე ჩასმა, დუბლირება ან დელეცია), რომელიც

მოიცავს F9-ის ძირითად უბნებს, მათ შორის 8 ეგზონს, ეგზონ/ინტრონის საზღვრებს და 5' და 3' არატრანსლირებულ რეგიონებს. თუ ეს ტესტები არაა ინფორმატიული, პაციენტები უნდა შემოწმდეს F9CNV-ზე. CB

4.4 | გენეტიკური შეფასების ტექნიკა

- F8 გენი ლოკალიზებულია X ქრომოსომის გრძელ მხარზე Xq28-ე პოზიციაზე. F8 შეიცავს 187 კბ გენომურ დნმ-ს და შედგება 26 ეგზონისგან. მისი კოდირებას ახდენს mRNA, რომლის ზომაა 9.0 კბ. მომნიშვნელოვანი ცილა - VIII ფაქტორი შედგება 2332 ამინომჟავისგან.
- F9 გენი ლოკალიზებულია X ქრომოსომის გრძელი მხრის Xq27-ე პოზიციაზე. F9 შეიცავს 33 კბ დნმ-ს და 8 ეგზონს. F9 mRNA არის 2,8 კბ და აკოდირებს 461 ამინომჟავის პრე-პროტეინს, რომელიც მუშავდება 415 ამინომჟავის მომნიშვნელოვანი პროტეინის მისაღებად.
- მორეციდივე F8 ინტრონის და 22 ინვერსიის გამოსავლენად შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა ტექნიკა^{35,46-55} (მაგ. სამხრეთის ბლოტი, გრძელვადიანი და ინვერსიული პოლიმერაზული ჯაჭური რეაქცია.[PCR]). მორეციდივე F8 ინტრონი 1 ინვერსიის აღმოჩენა შესაძლებელია ორმაგი PCR-ით⁵⁶ ან ინვერსიული ცვლის PCR-ით.⁵⁰ კონკრეტული ტექნიკის შერჩევა ხდება ტექნიკური ცოდნისა და ლაბორატორიის რესურსების მიხედვით. ყველა მიღებული შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის განმეორებითი ტესტირებით.
- რესურსების ხელმისაწვდომობიდან გამომდინარე, სრული F8 ან F9 გენის სკრინინგი ტარდება PCR და Sanger-ის სეკვენსირების, ან შემდეგი თაობის სეკვენსირების (NGS) ტექნიკით, ნონსენსის, შერწყმის ადგილის, მცირე და დიდი დელეცია, დუბლირების, ჩასმის გამოსავლენად^{46,5-61} თუ რესურსები შეზღუდულია, ლაბორატორიებმა Sanger-ის სეკვენსირებამდე შეიძლება აირჩიონ ეკონომიური სკრინინგი,⁶² მაგ., ჰეტეროდუპლექსური ანალიზი კონფორმაციის მგრძნობიარე გელის ელექტროფორეზის (CSGE) გამოყენებით.
- ანალიტიკური ტექნიკის არჩევისას, ლაბორატორიებმა უნდა იცოდნენ გამოყენებული მიდგომის მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და ინტერპრეტაციული ანგარიშის მომზადების დრო. ყველა მიღებული შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის განმეორებითი ტესტირებით.
- ვარიანტის არსებობა უნდა დადასტურდეს Sanger-ის სეკვენსირების გამოყენებით, როგორც 5' (პიდაპირი), ისე 3' (უკუ) მიმართულებით, განსაკუთრებით პათოლოგიური გენის ჰეტეროზიგოტურ მატარებლებში.
- კონკრეტულ ეგზონში ან მომიჯნავე უბანში ამპლიფიკაციის არარსებობისას PCR-ის დროს, შესაძლოა

ეჭვი გაჩნდეს დნმ-ის დიდ დელეციაზე. ეს უნდა დადასტურდეს სტანდარტული მიდგომებით, როგორიცაა gap-PCR ან ტექნიკა, რომელსაც შეუძლია განსაზღვროს გენის დოზა ან CNV, როგორიცაა მულტიპლექს ლიგირებაზე დამოკიდებული ზონდის ამპლიფიკაცია (MLPA) ან რაოდენობრივი PCR რეალური დროში წაშლილ დელეციის ზონაში.⁶³⁻⁷¹ პათოლოგიური გენის მატარებლების შემთხვევაში ჩვეულებრივი Sanger-ის სეკვენირების ტექნიკა არ ხათიათდება მაღალი მგრძნობელობით CNV-ების აღების მიმართ.

- როდესაც დაავადების გამომწვევი ვარიანტის გამოვლენა ვერ ხდება, შეიძლება ეჭვი გაჩნდეს დიდ დუბლირებას ან ინსერციაზე. მათი აღმოჩენა შესაძლებელია იმავე მეთოდების გამოყენებით, რაც გამოიყენება დიდი დელეციის იდენტიფიცირებისთვის, როგორც ზემოთაა აღწერილი.
- CNV ანალიზის შერჩევა ხდება ლაბორატორიისთვის ხელმისაწვდომი რესურსების მიხედვით. ტექნიკის პრაქტიკული შეზღუდვების პირობებში, შედეგები უნდა იყოს წარმოდგენილი სავარაუდო შეცდომის შეფასებით, თუ ეს შესაძლებელია.
- მაღალი წარმადობის სეკვენირების ტექნიკა, მაგ. NGS, გამოყენებული უნდა იქნას მხოლოდ მას შემდეგ, რაც დადგინდება, რომ სტრუქტურული ვარიანტების აღმოჩენა ამ ტექნიკით შესაძლებელია.⁷²
- გენეტიკური ტესტირების ყველა შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის დამოუკიდებელი ტესტირებით. ეს შეიძლება განხორციელდეს ანალიზის განმეორებით ან სხვა მეთოდოლოგიის გამოყენებით, მაგალითად, Sanger-ის სეკვენირების გამოყენებით NGS შედეგის დასადასტურებლად.
- პრენატალური დიაგნოსტიკისთვის ნიმუშის აღებისას ნაყოფის ნიმუში შეიძლება დაბინძურდეს დედის სისხლით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს არასწორი დიაგნოზი. დედის უჯრედებით დაბინძურების ტესტირებისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა ტექნიკა, არსებული ტექნიკური ექსპერტიზისა და რესურსების მიხედვით. მაგალითად, შეიძლება გამოყენებულ იქნას მრავლობითი აუტოსომური მოკლე ტანდემის განმეორების (STR) მარკერები.⁷³⁻⁷⁶ ტექნიკის არჩევისას, ლაბორატორიებმა უნდა გაითვალისწინონ გამოყენებული მეთოდის მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და ასევე ინტერპრეტაციული ანგარიშის მოსაზრებლად საჭირო დრო.

რეკომენდაცია 4.4.1:

- ჰემოფილია A-ს ან მძიმე ან საშუალო ფორმით (ფაქტორების აქტივობის ქვედა ზღვარი -FVIII:C 1-3 სე/დლ) დაავადებულთათვის, WFH რეკომენდაციას უწევს F8 ინტრონი 22 და F8 ინტრონი 1 ინვერსიის

ტესტირებას, როგორც პირველი რიგის გენეტიკურ ტესტირებას.

- შენიშვნა: შესაძლებელია სხვადასხვა ტექნიკის გამოყენება F8 ინტრონი 22 ინვერსიისა და ინტრონი 1 ინვერსიის გამოსავლენად, არსებული ტექნიკური ცოდნისა და რესურსების მიხედვით.
- შენიშვნა: ყველა შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის დამოუკიდებელი ანალიტიკური ტესტირებით. CB

რეკომენდაცია 4.4.2:

- ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებიც უარყოფით პასუხს იძლევიან F8 ინტრონი 22-ის და F8 ინტრონი 1-ის ინვერსიის ვარიანტებზე, WFH რეკომენდაციას უწევს F8-ის ძირითადი უბნების გენების სრულ სკრინინგს, მათ შორის 26 ეგზონების, შეერთების საზღვრების, აქტივატორის და 5' და 3' არატრანსლირებული უბნების სკრინინგს.
- შენიშვნა: მაგალითად, რესურსების ხელმისაწვდომობის მიხედვით, F8-ს სრული გენური სკრინინგი შეიძლება იყოს პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR), Sanger-ის ან შემდეგი თაობის სეკვენირების (NGS) სახით. ლაბორატორიებმა, რომელთაც აქვთ ლიმიტირებული რესურსები, Sanger-ის სეკვენირების დაწყებანდე შეუძლიათ აირჩიონ ხარჯთუფეპტური სკრინინგი.
- შენიშვნა: მეთოდის არჩევისას, ლაბორატორიებმა უნდა გაითვალისწინონ გამოყენებული მიდგომის მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და ინტერპრეტაციის ანგარიშის მომზადებისთვის საჭირო დრო.
- შენიშვნა: Sanger-ის სეკვენირების მეთოდით გამოვლენილი ვარიანტების ანალიზისას ვარიანტის არსებობა უნდა დადასტურდეს როგორც 5' (პირდაპირი), ისე 3' (უკუ) მიმართულებით, განსაკუთრებით პათოლოგიური გენის ჰეტეროზიგოტურ მატარებლებში.
- შენიშვნა: ყველა მიღებული შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის დამოუკიდებელი ანალიტიკური ტესტირებით. CB

რეკომენდაცია 4.4.3:

- ჰემოფილია B-თი დაავადებული პაციენტებისთვის, WFH რეკომენდაციას უწევს F9-ის ძირითადი რეგიონების გენების სრულ სკრინინგს, მათ შორის 8 ეგზონების, შეჯვარების საზღვრების, აქტივატორის, 5' და 3' არატრანსლირებული უბნების.
- შენიშვნა: მაგალითად, რესურსების ხელმისაწვდომობის მიხედვით, F9 გენის სრული სკრინინგი შეიძლება ჩატარდეს პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (PCR), Sanger-ის ან შემდეგი თაობის სეკვენირების (NGS) მეთოდით. თუ ლაბორატორიის რესურსები შეზღუდულია, Sanger-ის სეკვენირების

დანყებადმდე ლაბორატორიას შეუძლიათ აირჩიოს ხარჯთეფექტური სკრინინგის მეთოდი.

- **შენიშვნა:** ტექნიკის არჩევისას, ლაბორატორიებმა უნდა გაითვალისწინონ მეთოდის მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და ინტერპრეტაციის ანგარიშის მომზადებისთვის საჭირო დრო.
- **შენიშვნა:** Sanger-ის სეკვენირების გამოყენებით გამოვლენილი ვარიანტების ანალიზისას ვარიანტის არსებობა უნდა დადასტურდეს როგორც 5' (პირდაპირი), ისე 3' (უკუ) მიმართულებით, განსაკუთრებით პათოლოგიური გენის ჰეტეროზიგოტურ მატარებლებში.
- **შენიშვნა:** ყველა მიღებული შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის ნიმუშის დამოუკიდებელი ანალიტიკური ტესტირებით. CB

რეკომენდაცია 4.4.4:

- **A ან B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში,** რომლებშიც ინვერსიის ან გენის სრული სეკვენირების მეთოდით ვერ გამოვლინდა ვარიანტი, WFH რეკომენდაციას უწევს დიდი დელეციის ან დუბლირების მეთოდის გამოყენებას.
- **შენიშვნა:** ასლების რაოდენობის ვარიაციის (CNV) ანალიზი შეიძლება ჩატარდეს სხვადასხვა დადასტურებული ტექნიკის გამოყენებით, რაც დამოკიდებულია ლაბორატორიისთვის ხელმისაწვდომ რესურსებზე. ტექნიკის შეზღუდვების პირობებში, შედეგები უნდა იყოს წარმოდგენილი შესაძლო შეცდომის შეფასებით, თუ ეს შესაძლებელია.
- **შენიშვნა:** ყველა მიღებული შედეგი უნდა დადასტურდეს დნმ-ის დამოუკიდებელი ანალიტიკური ტესტირებით. CB

რეკომენდაცია 4.4.5:

- **პრენატალური ტესტირებისას WFH რეკომენდაციას უწევს ნაყოფის ნიმუშის დედის უჯრედებით დაბინძურების ტესტირებას.**
- **შენიშვნა:** ნაყოფის ნიმუშის დედის უჯრედებით დაბინძურების ტესტირებისთვის შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვადასხვა ტექნიკა, არსებული ტექნიკური ცოდნისა და რესურსების მიხედვით. მაგალითად, შეიძლება გამოყენებულ იქნას მრავლობითი აუტოსომური მოკლე ტანდემის გამეორების (STR) მარკერები.
- **შენიშვნა:** ტექნიკის არჩევისას, ლაბორატორიებმა უნდა გაითვალისწინონ გამოყენებული მეთოდის მგრძნობელობა, სპეციფიურობა და ინტერპრეტაციის ანგარიშის მომზადებისთვის საჭირო დრო. CB

4.5 | ვარიანტების კლასიფიკაცია და აღწერა

- ამერიკული კოლეჯის სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის (ACMG) გაიდლაინები შემუშავებულია მენდელის პათოლოგიების გენეტიკური ვარიანტების კლასიფიკაციის სტანდარტიზაციის და ტერმინოლოგიის უზრუნველსაყოფად.⁷⁷ ისინი კლინიკისთვის აწვდიან სასარგებლო ინფორმაციას იმის შესახებ, რომ ვარიანტი გავლენას ახდენს გენის ფუნქციაზე.⁶
- გენეტიკური დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული გენეტიკური ვარიანტების ზუსტ და სტანდარტიზებულ აღწერასა და გაზიარებაზე. ამ მიზნით ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოება (HGVS) ინარჩუნებს რიგითი ვარიანტების ნომენკლატურულ სისტემას (<http://www.HGVS.org/varnomen>).⁷⁸ შესაბამისი F8 ან F9 მემკვიდრეობითი ნომენკლატურის მიწოდება შეიძლება სასარგებლო იყოს კლინიკისთვის წინა პაციენტის ან ოჯახის წევრების კლინიკური ანგარიშებთან შესადარებლად.

რეკომენდაცია 4.5.1:

- **WFH რეკომენდაციას უწევს ვარიანტების კლასიფიცირებას სამედიცინო გენეტიკისა და გენომიკის ამერიკული კოლეჯის (ACMG) მითითებების შესაბამისად.**
- **შენიშვნა:** ClinGen, აშშ - ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტების მიერ დაფინანსებული რესურსის მიზანია ცენტრალური ბაზის შექმნას, რომელიც განსაზღვრავს გენებისა და ვარიანტების კლინიკურ შესაბამისობას. შეიკრიბა საერთაშორისო ექსპერტთა კომიტეტი, რათა გამოიყენოს ACMG-ის რეკომენდაციები F8 და F9 ვარიანტებზე, და შეიმუშოს ჰემოფილიის სპეციფიკური მეთი რეკომენდაცია. CB

რეკომენდაცია 4.5.2:

- **WFH რეკომენდაციას უწევს ვარიანტების აღწერას ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოების (HGVS) ნომენკლატურის გამოყენებით. CB**

4.6 | ინტერპრეტაციული მოხსენებები

- კლინიკური ლაბორატორიის ანგარიშები უნდა შეიცავდეს ინფორმაციას, რომელიც პაციენტის და ნიმუშის სწორი იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა, უნდა შეიცავდეს ვარიანტს სტანდარტიზებული ნომენკლატურის გამოყენებით გენომის მითითებით, აღნიშნული უნდა იყოს ანალიზის შეზღუდვები და აღმოჩენების ინტერ-

პრეტაცია, რომელიც გამოსადეგი იქნება დამკვეთი კლინიკისთვის.

რეკომენდაცია 4.6.1:

- **WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ინტერპრეტაციის ანგარიშები უნდა შეიცავდეს შემდეგს:**
 - ინფორმაცია პაციენტის შესახებ - პაციენტის სახელი, დაბადების თარიღი, ანალიზის დამკვეთი ექიმი, ნიმუშის შეგროვების თარიღი, დიაგნოზი, ფაქტორის სანყისი დონე და ოჯახური ისტორია;
 - ანალიზ(ებ)ის აღწერა, ლიტერატურის მითითება (ასეთის არსებობის შემთხვევაში), ტესტის შეზღუდვები და ანალიზისთვის გამოყენებული გენომის თანმიმდევრობა;
 - შედეგები, რომელიც შეიცავს დნმ-ის ვარიანტიებს ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოების (HGVS) ნომენკლატურაში, ასევე სამედიცინო გენეტიკის და გენომიკის ამერიკული კოლეჯის (ACMG) ვარიანტების კლასიფიკაციაში;
 - ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია დამკვეთი კლინიკისთვის გამოსადეგ ფორმატში, საჭიროების შემთხვევაში შემდგომი ტესტირების რეკომენდაციების ჩათვლით, ტესტის შედეგების მნიშვნელობა პაციენტებისა და მისი ოჯახის წევრებისთვის და გენეტიკური კონსულტაციის როლი. CB

რეკომენდაცია 4.6.2:

- **WFH იძლევა რეკომენდაციას იმ პაციენტისთვის, რომლებიც გადიან გენეტიკურ ტესტირებას ჰემოფილიაზე, რომ ინტერპრეტაციისას, საჭიროების შემთხვევაში დამკვეთმა კლინიკისტმა და მეცნიერ გენეტიკოსმა განიხილონ არსებული გენოტიპის პოტენციური ფენოტიპური შედეგები. CB**

4.7 | სტრატეგიები, თუ გამოიყენება პარიანტი არ არის გამოვლენილი.

- ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმით დაავადებულთა დაახლოებით 0,6%-ს და საშუალო ან მსუბუქი ფორმით დაავადებულთა 2,9%-ს თანამედროვე დიაგნოსტიკური მეთოდების გამოყენებით არ აქვს F8 გენომიურ დნმ-ში იდენტიფიცირებადი გენეტიკური ვარიანტი, ე,ი ის მოიცავს F8-ის ყველა კოდირების და მარეგულირებელ რეგიონს, მაგრამ არა ღრმა ინტრონულ თანმიმდევრობებს.⁶⁷
- ჰემოფილია B-ს საშუალო ან მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტების დაახლოებით 1.1%-ს თანამედროვე დიაგნოსტიკური მეთოდების გამოყენებით არ აქვს F9 გენომიურ დნმ-ის იდენტიფიცირებადი გენეტიკური ვარიანტი, რაც გამორიცხავს ღრმა

ინტრონიკის სკრინინგს.⁶⁷

- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A-ს დამატებით დადასტურებული დიაგნოზი და F8 კოდირების თანმიმდევრობებში არ არის იდენტიფიცირებული პათოგენური ვარიანტი, ინტრონიკული უბნების ანალიზი სეკვენირების მეთოდით ან მიზნობრივი მასიურ-პარალელური სეკვენირებით (MPS), მთელი F8-ისთვის არის შესაძლებლობა აღმოაჩინოს და გააანალიზოს ღრმა ინტრონის ვარიანტები, რომლებიც მონაწილეობენ შეჯვარების დეფექტებში.⁸¹⁻⁸⁶ ღრმა ინტრონიკის ვარიანტების ინტერპრეტაცია უნდა მოხდეს სიფრთხილით. სასურველია ამ ვარიანტების ფუნქციური ანალიზი მათი პათოგენურობის საჩვენებლად.
- NGS პლატფორმები შექმნილი იქნა სხვადასხვა საჭიროებების დასაკმაყოფილებლად. მათ შორის, პლატფორმა „ჩემი ცხოვრება, ჩვენი მომავალი“ (<https://www.mylifeourfuture.org>) ერთდროულად აანალიზებს ჰემოფილია A-ს და B-ს⁷² გამომწვევ ყველა მცირე ვარიანტს და გავრცელებულ ინვერსიებს; „თრომბოგენომის“ პლატფორმა (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>) აანალიზებს 63 გენს, რომლებიც დაკავშირებულია თრომბოზულ, კოაგულაციურ და თრომბოციტულ დარღვევებთან;⁸⁷ 23-გენიანი NGS პანელი მემკვიდრეობითი სისხლდენის კოაგულაციის დარღვევებისთვის აანალიზებს 23 გენს, რომლებიც როგორც ცნობილია, დაკავშირებულია მემკვიდრეობით სისხლდენით პათოლოგიებთან.⁸⁸ ეს ორი უკანასკნელი მიდგომა ავსებს ვარიანტის სკრინინგს F8 ინვერსიების ცალკეული ტესტირებით. საანალიზო გენების ფართო სპექტრის გამო, ეს უკანასკნელი ორი პლატფორმა განსაკუთრებით გამოსადეგია სისხლდენის ფარული მიზეზის გამოსაკვლევად პაციენტში, რომელსაც არ აქვს სათანადო დიაგნოზი.
- სტრუქტურული ვარიაციების გამოვლენისას გენომის სრული სეკვენსირება (WGS) შეიძლება განიხილებოდეს ნებისმიერი შეზღუდვის გათვალისწინებით. კავშირის ანალიზი შეიძლება გამოყენებული იქნას ოჯახური კვლევებისთვის.⁸⁹
- ზოგიერთ პაციენტს, რომლებსაც აღენიშნება ატიპური ფენოტიპი, შეიძლება შევთავაზოთ გენომის კომპლექსური გადანწყობა. პაციენტებმა, რომელთა შემთხვევაშიც არსებობს დიდი გენომის, მათ შორის F8 ან F9 ნაწილობრივი ან მთლიანად დელეციის ეჭვი, უნდა მიმართონ გენეტიკოსს პანგენომური კვლევის შესაძლო სარგებლობის შესაფასებლად. მომიჯნავე გენის სინდრომის არსებობა შეიძლება გაანალიზდეს ციტოგენეტიკური მიკროჩიპების ანალიზით.⁹⁰⁻⁹³
- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A-ს დადასტურებული დიაგნოზი და არ არის გამოვ-

ლენილი F8 ეგზონური ან ინტრონიკული პათოგენური ვარიანტი, სპეციფიკური მიკრო-რნმ-ის ექსპრესიის ჩივებით ან RNA-ს სეკვენირება (MPS-ზე დაფუძნებული ტრანსკრიპტომი) შეიძლება იყოს F8-ის და ჰემოფილია A-ს მიზეზი.⁹⁴⁻⁹⁶ თუმცა ჯერ კიდევ საჭიროა შემდგომი კვლევები ჰემოფილია A-ს პათოგენებში მიკრო-რნმ-ის რეალური როლის დასადგენად.

- ჩანასახის და სომატურმა მოზაიციზმმა შესაძლოა გაართულოს ჰემოფილიის ნებისმიერი გენეტიკური შეფასება.^{97,98}
- ზოგიერთ შემთხვევაში, ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტის დედის ოჯახური ვარიანტის ტესტირებისას, ვარიანტი არ გამოვლინდება. ამ შემთხვევაში გასათვალისწინებელია მოზაიციზმის არსებობის შესაძლებლობა.
- ჰემოფილია A-თი დაავადებულ პაციენტებში, სადაც მემკვიდრეობის ტიპი არ არის საბოლოოდ დადგენილი, ან ფაქტორის დაბალი დონის მქონე ქალებში, აუცილებელია სხვა პოტენციური დიაგნოზების გამოკვლევა:
 - VWD-ის 2N ქვეტიპი, თუ ფენოტიპური სკრინინგისას აღინიშნებოდა მხოლოდ FVIII:C -ის დაბალი დონე;
 - V და VIII ფაქტორების კომბინირებული დეფიციტი, გამოწვეული პათოგენური ვარიანტებით, რომლებიც გავლენას ახდენენ LMAN1 ან MCFD2 გენებზე;⁹⁹
 - VWD-ის სხვა ტიპები.¹⁰⁰
- იხილეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი.
- როგორც X-ქრომოსომასთან შეჭიდული რეცესიული დარღვევები, ჰემოფილია A და B ვლინდება ჰეტეროზიგოტურ მამაკაცებში, ხოლო ჰეტეროზიგოტური ქალებში (მატარებლებში) ჩვეულებრივ ჰემოფილიის სიმპტომები არ ვლინდება. თუმცა, პათოლოგიური გენის სიმპტომატური მატარებლების შემთხვევაში, არსებობს უამრავი მტკიცებულება, რომელიც მიუთითებს რომ X-ქრომოსომის არა შემთხვევითი და უკიდურესად დახრილი ინაქტივაცია ცენტრალურ როლს თამაშობს ჰემოფილიის პათოგენებში.^{11,101} გარდა ამისა, პათოლოგიური გენის მატარებელ ჰეტეროზიგოტ ქალებში ჰემოფილიის სიმპტომების გამოვლენა გამომწვეული X-ქრომოსომის ინაქტივაციის დახრილობის ფაზით, უპირატესად ნორმალური F8 ალელის დომინირებით.¹²

რეკომენდაცია 4.7.1:

- **იმ პაციენტებს, რომელთაც დადასტურებული აქვთ დიაგნოზი, მაგრამ თანამედროვე დიაგნოსტიკური გენეტიკური ტესტირების გამოყენებით F8 ან F9 ვარიანტი არ არის გამოვლენილი, WFH**

რეკომენდაციას უწევს სხვა გენეტიკური მიზეზების განხილვას (მაგ. ღრმა ინტრონიკის ვარიანტები).

- **შენიშვნა:** სავარაუდოდ, უახლოეს მომავალში ტესტირების ამჟამინდელი ტექნიკა განვითარდება და მოიცავს შემდეგი თაობის სეკვენირებას (NGS) და მთლიანი გენომის სეკვენირებას. (WGS).
- **შენიშვნა:** NGS და WGS ტექნიკა უნდა იქნას გამოყენებული მხოლოდ მას შემდეგ, რაც დადგინდება, რომ ამ ტექნიკით სტრუქტურული ვარიანტების იდენტიფიკაცია შესაძლებელია. CB

რეკომენდაცია 4.7.2:

- ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანების ოჯახის წევრ „რისკის ჯგუფში მყოფი“ ქალებში, რომელთა ოჯახური ვარიანტი არ არის იდენტიფიცირებული სტანდარტული დიაგნოსტიკური გენეტიკურ ტესტირებით, განსაკუთრებით ქალებში, რომლებსაც ჰყავთერთი ჰემოფილია ვაჟში, WFH რეკომენდაციას იძლევა, რომ გენეტიკური კონსულტაციის დროს მოხდეს მოზაიციზმის შესაძლებლობის განხილვა. CB

რეკომენდაცია 4.7.3:

- A ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომელთა მემკვიდრეობის ტიპი არაა საბოლოოდ დადასტურებული, თუ გენეტიკური ტესტირების თანამედროვე მეთოდებით არ არის გამოვლენილი ინვერსია ან ვარიანტი, WFH რეკომენდაციას უწევს სხვა პოტენციური დარღვევების გამოკვლევას, მათ შორის 2N ქვეტიპის ფონ ვილბრანდის დაავადებას, V და VIII ფაქტორების კომბინირებულ დეფიციტს ან სხვა ტიპის VWD-ს. CB

რეკომენდაცია 4.7.4:

- სიმპტომატურ ქალებს, კოაგულაციის VIII ან IX ფაქტორების დაბალი ფენოტიპური დონეებით, რომლებშიც მხოლოდ ერთი პათოგენური ვარიანტია იდენტიფიცირებული, WFH რეკომენდაციას უწევს გამოკვლევების ჩატარებას X-ქრომოსომის ინაქტივაციის ტიპის განსაზღვრისთვის, თუკი ეს ხელმისაწვდომია. CB

4.8 | ხარისხის გარანტია

- როგორც აღწერილია მე-3 თავში: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი – ხარისხის უზრუნველყოფა, არის ტერმინი, რომელიც გამოიყენება ლაბორატორიული ტესტირებისა და მოხსენებების სანდოობის უზრუნველსაყოფად, მიღებული ყველა ღონისძიების აღსაწერად. გენეტიკური ტესტირებისას ეს მოიცავს დიაგნოსტიკური პროცესის ყველა ასპექტს – ნუკლეინის მჟავების ექსტრაქციისა და გენეტიკური ანალიზიდან,

აღმოჩენილი ვარიანტი(ებ)ის აღწერასა და კლასიფიკაციამდე და შემკვეთი კლინიკისთვის ინტერპრეტაციის ანგარიშის მიწოდებამდე.

- ყოველი აღმოჩენილი ვარიანტის სანდოობის უზრუნველსაყოფად გენეტიკური ტესტების ხარისხის შიდა კონტროლი (IQC) უნდა ჩატარდეს რეგულარულად.
- გენეტიკის ლაბორატორიებს კატეგორიულად მოეთხოვებათ მონაწილეობა მიიღონ ხარისხის გარე შეფასების სქემებში (EQAS), რათა უზრუნველყონ, რომ მათი იდენტიფიცირებული, კლასიფიცირებული და ინტერპრეტირებული შედეგების ხარისხი შეესაბამებოდეს სხვა ლაბორატორიების მიერ მიღებულ შედეგებს. ეს შეიძლება იყოს EQAS-ის ლაბორატორიებს შორის ნიმუშის ოფიციალური ან არაოფიციალური გაცვლის გზით. გენომის ხარისხის შეფასების (GenQA) და კონკრეტულად ჰემოფილიის გენეტიკური შეფასების ოფიციალური EQAS უზრუნველყოფილია გაერთიანებული სამეფოს, სისხლის კოაგულაციის ხარისხის გარე შეფასების ეროვნული სამსახურის (UK NEQAS) მიერ.
- გენეტიკური დიაგნოსტიკის ლაბორატორიებმა პერიოდულად უნდა გაიარონ აკრედიტაცია, თუ ეს შესაძლებელია, უფლებამოსილი ორგანოს მიერ. აკრედიტაცია აფასებს ლაბორატორიას საერთაშორისო სტანდარტების მიხედვით, რათა უზრუნველყოს გენეტიკური დიაგნოსტიკური სერვისის მაღალი ხარისხი.
- გენეტიკური ლაბორატორიების ქსელების შექმნა მათთვის, ვინც ჰემოფილიის გენეტიკურ შეფასებას ახორციელებს, როგორც ქვეყნის შიგნით, ისე მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონების ლაბორატორიებს შორის, იძლევა კარგი პრაქტიკისა და ექსპერტიზის გაზიარების შესაძლებლობას.

რეკომენდაცია 4.8.1:

- **WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ გენეტიკურმა დიაგნოსტიკურმა ლაბორატორიებმა პერიოდული უნდა გაიარონ აკრედიტაცია უფლებამოსილ ორგანოებში, თუ ეს შესაძლებელია. CB**

რეკომენდაცია 4.8.2:

- **WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ გენეტიკური ტესტების ხარისხის შიდა კონტროლი (IQC) ჩატარდეს და ჩაინეროს რუტინულად ლაბორატორიაში. CB**

რეკომენდაცია 4.8.3:

- **WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ლაბორატორიებმა მონაწილეობა მიიღონ გენეტიკური ტესტების ხარისხის გარე შეფასების სქემებში (EQAS), იმ გენეტიკური ტესტებისთვის, რომელიც ტარდება მათ ლაბორატორიებში.**

- **შენიშვნა: EQAS-ში მონაწილეობა უზრუნველყოფს ტესტის საიმედოობას. ეს შეიძლება მოხდეს EQAS-ში მონაწილეობის ან ლაბორატორიებს შორის ნიმუშის არაფორმალური გაცვლის გზით. CB**

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. Haemophilia. 2018;24(4):e243-e244.
2. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. Haemophilia 2005;11(4):387-397.
3. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. Haemophilia 2005;11(4):398-404.
4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a7bdc1516b704131050ccd0d5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
5. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf. Accessed February 8, 2020.
6. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. Haemophilia. 2019;25(1):116-126.
7. Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed April 28, 2020.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brouwer-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 2006;108(1):52-56.
9. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. Am J Hematol. 2014;89(8):831-836.
10. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. Haemophilia. 2016;22(6):912-918.
11. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. J Thromb Haemost. 2009;7(6):976-982.
12. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. J Thromb Haemost. 2015;13(4):530-539.
13. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. Transfus Med. 2004;14(2):187-188.

14. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
15. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non--invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
16. Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
17. Belvini D, Salviato R, Aquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.
18. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
19. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
20. Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
21. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
22. Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
24. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.
28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;71:45-52.
29. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia*. 2012;18(3):375-382.
30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype--specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):125-127.
32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21(2):210-218.
33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):464-470.
34. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1809-1815.
35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-241.
36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet*. 1994;3(7):1035-1039.
38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1217-1224.
39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):6-9.
40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86(6):2206-2212.
41. Albanes S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*. 2011;17(5):e913-e918.
42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci*. 2018;9(2):274-283.
43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol*. 2018;41(4):750-757.
44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia*. 2010;16(5):791-800.
45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1141-1143.
46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 5):79-83.
47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood*. 1994;84(7):2197-2201.
48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood*. 1998;92(4):1458-1459.
49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):591-598.
50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):830-836.
51. Abelleiro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta*. 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Non-invasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood*.

- 2017;130(3):340-347.
54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta*. 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus*. 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat*. 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1951-1954.
65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem*. 2004;50(7):1269-1270.
66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e124-e132.
67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):87-94.
68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1103-1110.
69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):459-465.
70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence breakpoints in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia*. 2007;13(5):682-684.
71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):661-664.
72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017;1(13):824-834.
73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/PGS cases. *Sci Rep*. 2019;9(1):7452.
74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn*. 2007;9(3):394-400.
76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2011;13(1):7-11.
77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):160-170.
80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet*. 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol*. 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8229-8235.

90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost.* 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia.* 2017;23(4):e316-e323.
92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):43-47.
93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):711-719.
94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132433.
95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3' UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia.* 2016;22(4):e327-e329.
96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion.* 2020;60:401-413.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):75-87.
98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(6):1181-1186.
99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia.* 2008;14(6):1201-1208.
100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1036-1042.
101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1400-1403.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები

სტივენ ვ. პაიპი¹ | მანუელ კარკაო² | კიმ ჩიუ³ | რადოსლავ კაჩმარევი⁴ | სტივ ქითჩენი⁵ | ჯონი მაჰლანგუ⁶ | მარგარეთ ც. ოზელო⁷ | ეკავათ სუვანთაროჯი⁸ | ჯერზი ვინდიგა⁹ | გლენ ფ. პირსი¹⁰ | ალოკ სრივასტავა¹¹

- 1 პედიატრიის და პათოლოგიის დეპარტამენტები, მიჩიგანის უნივერსიტეტი, ენ არბორი, მიჩიგანი, აშშ
- 2 პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, პემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, ჰოსპიტალი დაავადებული ბავშვებისთვის, ტორონტო, ონტარიო, კანადა
- 3 კუალა ლუმპური, მალაიზია
- 4 პედიატრიის დეპარტამენტი, ინდიანას უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, ინდიანაპოლისი, ინდიანა, აშშ
- 5 კოაგულაციის დეპარტამენტი, შეფილდის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრი, ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი შეფილდის სასწავლო ჰოსპიტლები, შეფილდი, გაერთიანებული სამეფო
- 6 მოლეკულური მედიცინისა და პემატოლოგიის დეპარტამენტი, ვიტკოთერზანდის უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის ეროვნული ლაბორატორიული სერვისი, იოჰანესბურგი, სამხრეთ აფრიკა
- 7 INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, კამპინასი, სან-პაულუ, ბრაზილია
- 8 ბანგკოკი, ტაილანდი
- 9 შინაგანი მედიცინისა და ჰემოსტაზის დარღვევების მეტაბოლური დარღვევების და ჰემოსტაზის ლაბორატორია, პემატოლოგიისა და სისხლის გადასხმის ინსტიტუტი, ვარშავა, პოლონეთი
- 10 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 11 პემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, აღნიშნული როგორც რეკომენდაცია, არის კონსენსუსზე დაფუძნებული. ისინი აღნიშნულია ასე: CB. შემდგენიარად: CB.

5.1 | შესავალი

- ჰემოფილიის მართვისთვის გამოიყენება სხვადასხვა კოაგულაციური აგენტი და მედიკამენტი. მსოფლიოში გამოყენებული სხვადასხვა კლასისა და ტიპის პროდუქტების ფართო ჩამონათვალი ასახავს ჰემოფილიის სამკურნალო წამლების ევოლუციას და ეს მრავალფეროვნება გარკვეულწილად განპირობებულია ადგილობრივი ჯანდაცვის განსხვავებული რესურსებითა და შესაძლებლობებით.
- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები (CFC) არის ჰემოფილიის მქონე პირების სამკურნალოდ ყველაზე ფართოდ გამოყენებული პროდუქტი, რაც განპირობებულია მათი უსაფრთხოების მაღალი ხარისხით და სისხლდენის მკურნალობისა და პრევენციის მიზნით გამოყენებისას გამოვლენილი ეფექტურობით. CFC-ების ორი ძირითადი ტიპი არსებობს: ვირუს ინაქტივირებული პლაზმისგან წარმოებული პროდუქტები, რომლებიც ინარმოება სისხლის დონორების პლაზმისგან; და რეკომბინანტული პროდუქტები, რომლებიც დამზადებულია გენეტიკური ინჟინერიის და რეკომბინანტული ტექნოლოგიის გამოყენებით.
- ბოლო პერიოდში კლინიკურ პრაქტიკაში სამკურნალოდ გამოიყენება ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიის ალტერნატიული, არაფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია, კერძოდ, პროდუქტი ემიციზუმაბი.
- ამასთან, მსოფლიოს ბევრ ნაწილში ლიმიტირებულია ხელმისაწვდომობა CFC-სა და ემიციზუმაბზე. ამიტომ ზოგიერთ ქვეყანაში ჰემოფილიის მკურნალობისთვის გამოიყენება ადგილობრივად, სისხლისგან დამზადებული პროდუქტები - კრიო-

პერციპიტატი და ახლად გაყინულ პლაზმა (FFP). თუმცა აღნიშნული პროდუქტები არიან ნაკლებად ეფექტური ვიდრე CFC-ები და აგრეთვე ისინი შესაძლოა შეიცავდნენ პათოგენურ ვირუსებსა და ბაქტერიებს.^{1,2} ამის გამო, თუ ეს შესაძლებელია, უმჯობესია ვირუს ინაქტივირებული პლაზმისგან წარმოებული ან რეკომბინანტული CFC-ების გამოყენება ვიდრე კრიოპერციპიტატის და ახლად გაყინული პლაზმისა.

- მიუხედავად იმისა, რომ უკანასკნელ პერიოდში არსებობს პროგრესი ამგვარი პროდუქტების უსაფრთხოების მიმართულებით, ჰმფ-ის პოზიცია მაინც ისაა, რომ ჰემოფილიის სამკურნალოდ არჩევის პროდუქტი იყოს ინდუსტრიულად წარმოებული ის CFC, რომელიც სრულად აკმაყოფილებს ფარმაცევტული Good Manufacturing Practice-ის (GMP-ის) მოთხოვნებს.²
- ჰმფ-ის შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების შესაფასებელ კომპლექსურ გზამკვლევში აღწერილია ის საკვანძო ელემენტები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ ფაქტორ პროდუქტების ხარისხზე, უსაფრთხოებაზე, ეფექტურობაზე, ლიზენცირებასა და რეგულირებაზე და აგრეთვე ის მნიშვნელოვანი პრინციპები, რომლებიც უნდა იყოს გათვალისწინებული ჰემოფილიის სამკურნალოდ შესაფერისი პროდუქტების შერჩევის პროცესში.²
- ჰმფ ასევე რეგულარულად განახლებული სახით გამოსცემს ჰმფ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების სიას, რომელშიც მოცემულია ყველა ის პროდუქტი, რომელიც დღესდღეობით გამოიყენება და ასევე მოცემულია ინფორმაცია მათი წარმოების დეტალებზე.³

რეკომენდაცია 5.1.1:

- **ჰმფ არ აღიარებს რეკომბინანტული ფაქტორ კონცენტრატების უპირატესობას პლაზმისგან წარმოებულ ფაქტორ კონცენტრატებთან შედარებით, ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის.**
- **შენიშვნა: ამ ორი კლასის პროდუქტთა შორის არჩევანი უნდა გაკეთდეს ადგილობრივი კრიტერიუმების - ხელმისაწვდომობის, ფასისა და პაციენტის აზრის გათვალისწინებით. CB**

5.2 | პროდუქტის შერჩევა

- პროდუქტის არჩევისას ყურადღება უნდა გამახვილდეს ძირითად კრიტერიუმებზე, როგორიცაა: უსაფრთხოება, ხარისხი, სისუფთავე, ვირუს ინაქტივაცია და ეფექტურობა.²

უსაფრთხოება და ხარისხი

- ბოლო პერიოდში პლაზმისგან წარმოებული CFC-ები, რომელთა დამზადებისას დაცულია GMP-ის სტანდარტები, არის სამაგალითოდ უსაფრთხო ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსითა (აივ) და C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფიცირების თვალსაზრისით.
- პროდუქტის უსაფრთხოება შედეგია ამ მიმართულებით კომპლექსურად ჩატარებული ისეთი ღონისძიებებისა, როგორიცაა:
 - დონორთა შერჩევა (უარის თქმა რისკის მქონე დონორებისთვის);
 - დონაციის სკრინინგი, მათ შორის ნუკლეინის მუჟავას ტესტი (NAT);
 - წარმოების პროცესში რამდენიმე მეთოდით ჩატარებული ვირუს ინაქტივაციის და/ან მოცილების პროცედურები, აღსანიშნავია სოლვენტ-დეტერგენტისა და მაღალი ტემპერატურის გამოყენება, აგრეთვე ნანოფილტრაცია ზოგიერთი არაკაფსულირებული ვირუსისა და პრიონებისგან გასაწმენდად; და
 - პოსტ-მარკეტინგული მეთვალყურეობა.²
- გადაწყვეტილების მიმღებ პირებს უნდა ჰქონდეთ ინფორმაცია ყველაზე თანამედროვე სამეცნიერო რეკომენდაციების შესახებ, რასაც გაითვალისწინებენ CFC-ების შერჩევის პროცესში.
- როცა არჩევანი გაკეთდება პლაზმისგან წარმოებულ CFC-ებზე, გათვალისწინებული უნდა იყოს პლაზმის ხარისხი და ასევე წარმოების პროცესი. ჰმფ ხაზს უსვამს იმის აუცილებლობას, რომ ამის შეფასება უნდა ხდებოდეს ოფიციალური სააგენტოების მიერ, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან საზოგადოების ჯანმრთელობის დაცვასა და გაუმჯობესებაზე (მაგ, ეროვნული მარეგულირებელი ორგანოები, ჯანმრთელობის სააგენტოები ან ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტრო), რათა

დაცული იყოს პლაზმისგან წარმოებული სამკურნალო პროდუქტების ხარისხი, უსაფრთხოება და ეფექტურობა.²

- განსაკუთრებული ყურადღებით უნდა განვიხილოთ ორი საკითხი:
 - პროდუქტის სისუფთავე; და
 - ვირუსების ინაქტივაცია/ელიმინაცია.

სისუფთავე

- CFC-ის სისუფთავე გულისხმობს სასურველი ინგრედიენტის (მაგ, ფაქტორი VIII [FVIII] ან ფაქტორი IX [FIX]) პროცენტულ შემცველობას პროდუქტში სხვა ინგრედიენტებთან შედარებით.
- არ არსებობს სისუფთავის მიხედვით პროდუქტების უნივერსალური კლასიფიკაცია და ბაზარზე არსებული CFC-ები ფრიად განსხვავდებიან ამ მაჩვენებლით. მათი „სპეციფიკური აქტივობა“ შესაძლოა გამოიხატოს საერთაშორისო ერთეულებში (სე) მილიგრამზე (მგ) და, მაგ, შეიძლება მერყეობდეს 10-დან >100 სე/მგ-მდე FVIII-თვის.⁴
- ზოგიერთ პროდუქტს აქვს მაღალი ან ძალიან მაღალი სისუფთავე წარმოების პროცესის გარკვეულ სტადიაზე, მაგრამ შემდგომ ის სტაბილიზდება ალბუმინით, რაც ამცირებს საბოლოო სისუფთავეს.
- იშვიათ შემთხვევებში დაბალი სისუფთავის CFC-ებმა შესაძლოა გამოიწვიონ გვერდითი ან ალერგიული რეაქციების განვითარება.^{5,6} პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ განმეორებითი ალერგიული რეაქციები გარკვეულ პროდუქტზე, შეიძლება გამოვიყენოთ ანტიჰისტამინური საშუალება ინფუზიის წინ ან შეიძლება გადავიდეთ უფრო მაღალი სისუფთავის CFC-ის გამოყენებაზე.
- პლაზმისგან წარმოებული FVIII CFC შეიძლება შეიცავდეს ფონ ვილბრანდის ფაქტორს (VWF) სხვადასხვა რაოდენობით. ამიტომ მნიშვნელოვანია გადავამოწმოთ პროდუქტში VWF-ის შემცველობა (რაც უფრო ხშირად იზომება VWF აქტივობის განსაზღვრით), განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ამის ცოდნა მაშინ, როცა ეს კონცენტრატი გამოიყენება ფონ ვილბრანდის დაავადების მქონე პირების სამკურნალოდ და არა ჰემოფილია A-ს შემთხვევაში.⁷
- IX ფაქტორის დეფიციტის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ უფრო მიზანშეწონილია გამოყენებული იყოს პროდუქტი, რომელიც შეიცავს მხოლოდ FIX-ს, ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები (PCC), რომლებიც, გარდა FIX-ისა, ასევე შეიცავენ II, VII, და X ფაქტორებს. ზოგიერთი მათგანი წარმოების პროცესში შეიძლება გააქტიურდეს და პაციენტში თრომბოემბოლიური გართულების წინასწარგანწყობა შექმნას. ითვლება, რომ ბოლო დროს გამოყენებული PCC უფრო უსაფრთხოა ვიდრე ადრე წარმოებული

პროდუქტები, რადგან დამატებით ისინი შეიცავენ კოაგულაციის ინჰიბიტორებს, როგორიცაა: ჰეპარინი, ანტითრომბინი და პროტეინები C, S და Z.^{8,9} თუმცა, მიუხედავად ამისა, ინტენსიური თერაპიის პროცესში (მაგ, ქირურგიული ოპერაციის მართვისას) პროთრომობოტიკური შედეგების ფაქტორები შეიძლება აკუმულირდნენ პლაზმაში და გაზარდონ თრომბოემბოლური გართულებების რისკი.

- CFC-ების უსაფრთხოება არ არის დაკავშირებული მათ სისუფთავესთან, თუ ადეკვატური ვირუს ინაქტივაციის ღონისძიებები სათანადოდ არის ჩატარებული.

ვირუს ინაქტივაცია/ელიმინაცია

- ვირუს ინაქტივაციის პროცესი მნიშვნელოვნად განაპირობებს პლაზმისგან წარმოებული CFC-ების უსაფრთხოებას.¹⁰
- ჩვეულებრივ, CFC-ების წარმოების პროცესში გამოიყენება ორი ურთიერთშემავსებელი ან ორთოგონალ-სპეციფიკური ვირუსებისგან გამწმენდი პროცედურა. ეს ზომები უნდა შეესაბამებოდეს ოფიციალური მარეგულირებელი სააგენტოების მიერ დადგენილ რეგულაციებს.
- სოლვენტ-დეტერგენტით დამუშავება ძალიან ეფექტურია კაფსულირებული ვირუსების მიმართ, როგორიცაა B ჰეპატიტის ვირუსი, C ჰეპატიტის ვირუსი და აივ, თუმცა ის არაეფექტურია ლიპიდური გარსის არ მქონე ვირუსების მიმართ, როგორიცაა A ჰეპატიტის ვირუსი და ადამიანის პარვოვირუსი B19.
- მაღალი ტემპერატურის გამოყენება, ჩვეულებრივ, ეფექტურია ვირუსების მრავალი სახეობისთვის, როგორც კაფსულირებული, ისე არაკაფსულირებული ვირუსების მიმართ, მათ შორის A ჰეპატიტის ვირუსის და ადამიანის პარვოვირუსი B19-ის მიმართაც. თუმცა, ინაქტივაციის ხარისხი დამოკიდებულია ტემპერატურაზე, დროზე და იმაზე, თუ როგორ ტარდება მაღალი ტემპერატურით დამუშავება - მშრალ თუ ნესტიან პირობებში.
- რამდენადაც წარმოების პროცესში არაკაფსულირებული ვირუსების ელიმინაცია უფრო მეტ სირთულეებთან არის დაკავშირებული,¹¹ ნებისმიერი ვირუსის შემცირების/ინაქტივაციის პროცესი უმჯობესია მოიცავდეს როგორც კაფსულირებულ, ასევე არაკაფსულირებულ ვირუსების ინაქტივაციას.
- პლაზმისგან წარმოებულ CFC-ებში პრიონების ინაქტივაცია შეუძლებელია, ვინაიდან ამისთვის საჭირო ტექნოლოგიის გამოყენება იწვევს შედეგების ფაქტორების დაშლას (დენატურირებას); ასევე დღემდე არ არსებობს სარწმუნო სკრინინგ ტესტი variant კრეიტცფელდტ-იაკობის დაავადების სადიაგნოსტიკოდ (vCJD). პლაზმისგან წარმოებული პროდუქტებით პრიონული დაავადებების გადაცემის რისკის შესამცირებლად მიმართავენ: რისკის

მქონე დონორების გამორიცხვას, დონაციების ლეიკორედუქციას და პლაზმის ფრაქციონირების პროცედურებს, კერძოდ, პრეციპიტაციას, ქრომატოგრაფიასა და ფილტრაციას.¹⁰

რეკომენდაცია 5.2.1:

- **ჰმფ რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიის მქონე პირებში ისეთი პროდუქტების გამოყენებას, რომლებიც აღიარებულია ოფიციალური მარგულირებული სააგენტოების, მოსახლეობის ჯანმრთელობის დაცვასა და ხელშეწყობაზე პასუხისმგებელი ორგანოების, მიერ. ამასთან, გათვალისწინებული უნდა იყოს პლაზმის ხარისხი (მაგ, პროდუქტის სისუფთავე) და წარმოების პროცესი (მაგ, ვირუს ინაქტივაცია/ელიმინაცია).**
- **შენიშვნა: ის პლაზმისგან წარმოებული პროდუქტები, რომელთა წარმოების პროცესში გამოიყენება ვირუს რედუქციის ორი საფეხური არ შეიძლება ავტომატურად იყოს მიჩნეული უპირატესად იმ პროდუქტზე, რომლის წარმოების პროცესშიც გამოყენებულია ვირუს რედუქციის მხოლოდ ერთი საფეხური. იმ შემთხვევაში, თუ წარმოების პროცესში გამოიყენება მხოლოდ ერთი საფეხური, უმჯობესია ეს საფეხური ახდენდეს როგორც კაფსულირებული, ისე არაკაფსულირებული ვირუსების ინაქტივაციას. უკანასკნელ პერიოდში ლიცენზირებული პროდუქტების წარმოების პროცესში იყენებენ ვირუს ინაქტივაციის/ელიმინაციის ორ ორთოგონალურ საფეხურს.**
- **შენიშვნა: უახლესი პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები მიიჩნევა უფრო უსაფრთხოდ ვიდრე ადრე წარმოებული პროდუქტები, რადგან ისინი შეიცავენ კოაგულაციის ინჰიბიტორებს, როგორიცაა ჰეპარინი, ანტითრომბინი და პროტეინები C, S და Z. CB**

ეფექტურობა

- პროდუქტის პოტენცია (ბიოლოგიური აქტივობა, გამომდინარე წამლის იმ კონცენტრაციიდან ან რაოდენობიდან, რომელიც საჭიროა განსაზღვრული ეფექტის მოსახდენად) და ეფექტურობა (წამლის უნარი მიაღწიოს სასურველ თერაპიულ ეფექტს პაციენტში) ასევე მნიშვნელოვანი კრიტერიუმებია, რომლებიც გასათვალისწინებელია პროდუქტის არჩევისას.²
- დამტკიცებულია, რომ პლაზმისგან წარმოებული და სტანდარტული რეკომბინანტული FVIII და FIX CFC-ები, რომელთაც აქვთ სტანდარტული ნახევარდაშლის პერიოდი, მსგავსი მაღალი კლინიკური ეფექტურობით ხასიათდებიან.²
- გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე რეკომბინანტული CFC-ები შექმნილი არიან ისე, რომ უზრუნველყონ უფრო

ხანგრძლივად მოქმედი ეფექტი სტანდარტული ნახევარდაშლის მქონე CFC-ებთან შედარებით. (იხილეთ „გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პროდუქტები“ ქვემოთ.)

5.3 | შედეგების ფაქტორ კონცენტრაციები (CFC-ები)

- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტთა სამკურნალოდ ძირითადად გამოიყენება პლაზმისგან წარმოებული ან რეკომბინანტული CFC-ით ჩანაცვლებითი თერაპია. მათი გამოყენების შედეგად მიიღწევა შედეგების ფაქტორების მაღალი დონე, რაც საჭიროა სათანადო მკურნალობისა და სისხლდენების პრევენციისთვის.
- ასევე იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში, თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.

FVIII CFC-ები

- ამჟამად ბაზარზე არსებული ყველა პლაზმისგან წარმოებული და რეკომბინანტული FVIII პროდუქტების ჩამონათვალი მოცემულია ჰმფ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების სიაში.³ დეტალებისთვის გაეცანით ცალკეული პროდუქტის მაჩვენებლებს.

დოზირება/ადმინისტრირება

- FVIII CFC-ები წარმოდგენილია ფლაკონების სახით, რომლებზეც მითითებულია პროდუქტის პოტენცია საერთაშორისო ერთეულებში (სე). ის მერყეობს 250-3000 სე -მდე ერთ ფლაკონში.
- ინჰიბიტორის არ არსებობის შემთხვევაში, პლაზმისგან წარმოებული ან რეკომბინანტული სტანდარტული ნახევარდაშლის FVIII-ის თითოეული სე სხეულის წონის 1 კგ-ზე ინფუზიის შემდგომ FVIII-ის დონეს გაზრდის დაახლოებით 2 სე/დლ-ით.¹² ეს გაზრდა (ასევე მოიხსენება როგორც - აღდგენა) დამოკიდებულია რამდენიმე ინდივიდუალურ ფაქტორზე; მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანია სხეულის მასის ინდექსი (BMI). ის არის უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ უფრო მაღალი BMI და არის უფრო დაბალი პაციენტებში დაბალი BMI-ით.¹³
- სტანდარტული ნახევარდაშლის FVIII-ების ნახევარდაშლის პერიოდი არის 12 საათი ზრდასრულებში; მათი ნახევარდაშლის პერიოდი უფრო ხანმოკლეა მცირეწლოვან ბავშვებში და იზრდება ასაკთან ერთად.
- დოზის გამოთვლისთვის პაციენტის მასა კგ-ში უნდა

გავამრავლოთ FVIII-ის სასურველ სიდიდეზე სე/დლ-ში და მიღებული შედეგი გაამრავლოთ 0.5-ზე.

- მაგალითი: 50 კგ x 40 (სე/დლ სასურველი დონე) x 0.5 = 1000 სე FVIII
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და ასევე იხილეთ ცხრილი 7-2 CFC ჩანაცვლებითი თერაპია სხვადასხვა ტიპის სისხლჩაქცევისთვის.
- FVIII CFC-ების ინფუზია უნდა მოხდეს ნელი ტემპით რამდენიმე წუთის განმავლობაში, რაც დეტალურად მითითებულია წამლის ანოტაციაში.¹⁴ პაციენტში ფაქტორის პიკური დონე უნდა გაიზომოს ინფუზიიდან დაახლოებით 15-30 წუთის შემდგომ, რათა დადასტურდეს FVIII-ის მოსალოდნელი დონე, რაც შეესაბამება გადასხმულ დოზას.¹²
- იმ პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ ქირურგიული ოპერაცია ან მათ, ვისაც აქვთ მწვავე სისხლდენები, რომლებიც მოითხოვს განმეორებით ინფუზიებს, აუცილებელია FVIII-ის დონის ლაბორატორიული მონიტორინგი. მათ შორის უნდა მოხდეს FVIII-ის ნარჩენი მინიმალური (trough) დონის გაზომვა, რაც შემდგომი დოზების კალკულაციაში დაგვეხმარება. (იხილეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ფაქტორების ტესტირება და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.)
- მორიგი დოზირებების განსაზღვრა უნდა ეფუძნებოდეს FVIII-ის ნახევარდაშლის პერიოდს და ასევე ამ პროდუქტის ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებს მოცემულ პაციენტში. თუმცა, ინდივიდუალურ პაციენტებში ნახევარდაშლის განსაზღვრა არ შეიძლება მოხდეს მხოლოდ პაციენტის ფიზიკურ მონაცემებზე დაკვირვებით, როგორიცაა ასაკი და სხეულის წონა. ჩვეულებრივ, საჭიროა მოხდეს დოზირების ემპირიულად განსაზღვრა.
- ახალი FVIII CFC-ების ფარმაკოკინეტიკური (PK) გამოკვლევის გაიდლაინი მოიცავს 10-11 სისხლის ნიმუშის აღებას 32-48 საათის განმავლობაში (დამატებითი ნიმუშის აღება 96 საათამდე პერიოდში ან უფრო ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FVIII-სთვის). თუმცა, დოზის შერჩევის რუტინულ პრაქტიკაში საჭირო PK პარამეტრები შესაძლოა შეფასდეს მოსახლეობის PK მოდელებიდან, რაც იძლევა ინდივიდუალური PK მოდელების ბაიესური შეფასების შესაძლებლობას შეზღუდული ნიმუშებიდან.¹⁵
- იხილეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში და თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა.

რეკომენდაცია 5.3.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც სამკურნალოდ იყენებენ FVIII კონცენტრატებს და ვისთვისაც უკეთესი იქნება პროფილაქტიკის ოპტიმიზაცია, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს ინდივიდუალიზებულ ფარმაკოკინეტიკურ მონიტორინგს.**
- **შენიშვნა: ფაქტორის პიკური დონის განსაზღვრა უნდა მოხდეს ინფუზიიდან 15-30 წუთის შემდეგ, რათა დადასტურდეს გამოთვლილი დოზა. პლაზმური ნახევარდაშლის პერიოდი შესაძლოა განისაზღვროს სრული PK-ით (10-11 სისხლის ნიმუში უნდა იყოს აღებული 32-96 საათის პერიოდში) ან ლიმიტირებული ნიმუშების აღებით, მოსახლეობის PK შეფასებების გათვალისწინებით. CB**
- CFC-ების უწყვეტი ინფუზია იძლევა საშუალებას, თავიდან ავიცილოთ ფაქტორის პიკური და მინიმალური სიდიდეები, რაც ხელსაყრელია ზოგიერთ კლინიკურ სიტუაციაში (მაგ, დიდი ქირურგიული ოპერაცია ან მწვავე სისხლდენის ეპიზოდები დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში). თუმცა, აუცილებელია სპეციფიკური მონიტორინგის გამოყენება და იმის ცოდნა, თუ რამდენად სტაბილურია მოცემული CFC გახსნის შემდგომ გადასასხმელ მონიტორინგში.¹⁶
- უწყვეტი ინფუზია საშუალებას იძლევა, რომ შემცირდეს ფაქტორის კლირენსი, დოზირება და გამოყენებული ფაქტორ კონცენტრატების რაოდენობა ჯამში.¹⁷ ის შესაძლოა ჰემოფილიის მძიმე ფორმის პირების მკურნალობისას უფრო ნაკლებ ხარჯთან იყოს დაკავშირებული, რაც განპირობებულია უწყვეტი და ბოლუსური ინფუზიის დროს გამოყენებული დოზებით.¹⁸ სიფრთხილეა საჭირო ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის პირებში უწყვეტი ინფუზიის გამოყენებისას, რადგან ეს ასოცირებულია ინჰიბიტორის განვითარების გაზრდილ რისკთან.^{19,20} თუმცა, უწყვეტი ინფუზიისას ინჰიბიტორის განვითარების მაღალი რისკი შესაძლოა უკავშირდებოდეს მსუბუქი ჰემოფილიის ისეთ პათოგენურ ფორმებს, რომლებსაც თავისთავად აქვთ ინჰიბიტორის განვითარების მაღალი რისკი.
- უწყვეტი ინფუზიისას გამოსაყენებელი დოზები უნდა დაზუსტდეს ფაქტორის დონის ხშირად შემოწმების გზით (ჩვეულებრივ, დღეში ერთხელ) და კლირენსის გამოთვლით, იმის გათვალისწინებით, რომ ფაქტორის კლირენსი შეიძლება გაიზარდოს დაუყოვნებლივ ქირურგიული ოპერაციის შემდგომ ან მწვავე სისხლდენისას (მაგ, როცა სისხლის დანაკარგი >500 მლ), რის გამოც ეფექტური დონეების შესანარჩუნებლად შესაძლოა საჭირო გახდეს CFC-ების დამატებითი ბოლუსები. ზოგიერთი CFC-ის

სტაბილურობა გრძელდება ხსნარის მომზადებიდან 12 საათამდე; აქედან გამომდინარე, უწყვეტი ინფუზია შესაძლებელია რამდენიმე საათის განმავლობაში.²¹

რეკომენდაცია 5.3.2:

- **როცა ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს უტარდებათ მკურნალობა FVIII კონცენტრატებით და საჭიროა ჰემოსტაზის დიდი დროის განმავლობაში მყარად შენარჩუნება (მაგ, ოპერაციის მართვისას ან მწვავე სისხლდენითი ეპიზოდების დროს დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში), ჰმფ რეკომენდაციას უნევს უწყვეტი ინფუზიის გამოყენებას**
- **შენიშვნა: უწყვეტი ინფუზიის გამოყენების შემთხვევაში შეიძლება შემცირდეს საერთო ჯამში გამოყენებული შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების რაოდენობა და ამდენად, ჰემოფილიის მძიმე ფორმის შემთხვევაში ის შედარებით უფრო ხარჯთეფექტურია. თუმცა, ხარჯთეფექტურობა დამოკიდებულია უწყვეტი და წყვეტილი ბოლუს ინფუზიების დროს გამოყენებულ დოზებზე.**
- **უწყვეტი ინფუზიისას საჭიროა სპეციფიკური მონიტორინგის გამოყენება და ასევე იმის ცოდნა, რამდენად სტაბილურია მოცემული CFC გახსნის შემდგომ გადასასხმელ მონიტორინგში. ასევე, ხშირად უნდა შემოწმდეს ტუმბოს ტექნიკური მდგომარეობა. CB**

FIX CFC-ები

- პლაზმისგან წარმოებული და რეკომბინანტული ყველა FIX პროდუქტის ჩამონათვალი, რომელიც ამჟამად გამოიყენება მსოფლიოში, მოცემულია ჰმფ-ის “შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ონლაინ რეგისტრში”.³ თითოეული წამლის შესახებ დეტალური ინფორმაციისთვის გაცეანით წამლის ანოტაციას.
- **FIX CFC დაყოფილია ორ ჯგუფად:**
 - სუფთა FIX შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები, რომლებიც შეიძლება იყოს პლაზმისგან წარმოებული და რეკომბინანტული. (იხ. ინფორმაცია ქვემოთ გახანგრძლივებული ნახევარ დაშლის პერიოდის მქონე FIX CFC-ებზე);
 - FIX CFC-ები, რომლებიც ასევე შეიცავენ შედეგების II, VII, IX და X ფაქტორებს, ცნობილია პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატების სახელწოდებით (PCCs), რომლებიც ამჟამად იშვითად გამოიყენება.
- თუ ეს შესაძლებელია, უმჯობესია, ჰემოფილია B-ს სამკურნალოდ გამოყენებული იყოს სუფთა FIX კონცენტრატები, ვინაიდან მათი გამოყენებისას თრომბოზისა და დისემინირებული ინტრავასკულარული კოაგულაციის განვითარების რისკი

ნაკლებია, ვიდრე PCC-ის გამოყენებისას, განსაკუთრებით შემდეგი მდგომარეობებისას:

- ქირურგიული ოპერაცია;
 - ღვიძლის დაავადება;
 - ინტენსიური თერაპია (მაღალი დოზებით, ხანგრძლივი დროით);
 - ადრე განვითარებული თრომბოზი ან თრომბოზის განვითარების დადგენილი ტენდენცია.
 - დამატებით ისეთი მედიკამენტის გამოყენება, რომელსაც აქვს თრომბოგენული პოტენციალი.
- ასეთია მაგ, ანტიფიბრინოლიზური აგენტები.
- იხ. თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები

რეკომენდაცია 5.3.3:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებისთვის ჰმე გასცემს რეკომენდაციას, რომ სისხლდენების სამკურნალოდ გამოყენებული იყოს კონცენტრატები, რომლებიც შეიცავენ მხოლოდ IX ფაქტორს, ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები (PCC), რომლებიც ასევე შეიცავენ შედედების სხვა ფაქტორებს, როგორიცაა II, VII, X. წარმოების პროცესში ზოგიერთი მათგანი შესაძლოა გააქტიურდეს და პაციენტში თრომბოზულ გართულებას შეუწყოს ხელი.
- შენიშვნა: FIX პროდუქტებს აქვთ თრომბოზისა და დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულაციის განვითარების უფრო დაბალი რისკი ვიდრე ძველი თაობის PCC-ებს.
- შენიშვნა: ამჟამად გამოყენებული PCC-ები, ადრეულ პერიოდში გამოყენებულ PCC-ებთან შედარებით, უფრო უსაფრთხოდაა მიჩნეული, რაც განპირობებულია იმით, რომ ახალი PCC-ები შეიცავენ კოაგულაციის ისეთ ინჰიბიტორებს, როგორიცაა ჰეპარინი, ანტითრომბინი და პროტეინი C, S და Z. მიუხედავად ამისა, ინტენსიური თერაპიის დროს (მაგ, პერიოპერაციული მართვა) პროთრომბოტიკული შედედების ფაქტორები შესაძლოა აკუმულირდნენ პლაზმაში და გაზარდონ თრომბოემბოლური გართულებების რისკი. ამიტომ როცა FIX დონის ნორმალიზებისთვის გამოიყენება PCC მაღალი დოზებით, შეიძლება გათვალისწინებული იყოს თრომბოპროფილაქტიკის ჩატარება. CB

რეკომენდაცია 5.3.4:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ ხანგრძლივი თერაპია მაღალი დოზებით, რეკომენდებულია გამოყენებული იყოს სუფთა FIX კონცენტრატები ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები. CB

რეკომენდაცია 5.3.5:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ქირურგიული ოპერაცია, რეკომენდებულია გამოყენებული იყოს სუფთა FIX კონცენტრატები ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები. CB

რეკომენდაცია 5.3.6:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში, რომელთაც წარსულში აღენიშნებოდათ თრომბოზი ან ცნობილია, რომ არსებობს თრომბოზის განვითარების ტენდენცია, რეკომენდებულია გამოყენებული იყოს სუფთა FIX კონცენტრატები ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები. CB

რეკომენდაცია 5.3.7:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში, რომლებიც ამავდროულად იღებენ თრომბოგენური პოტენციალის მქონე სხვა წამლებს, როგორიცაა ანტიფიბრინოლიზური აგენტები, რეკომენდებულია სამკურნალოდ გამოყენებული იყოს სუფთა FIX კონცენტრატები ვიდრე პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატები. CB

დოზირება/ადმინისტრირება

- FIX CFC არსებობს ფლაკონების სახით, რომელზეც მოცემულია პროდუქტის პოტენცია. ის მერყეობს 250-4000 სე-მდე ერთ ფლაკონში.
- ინჰიბიტორის არ არსებობისას, პლაზმური ან რეკომბინანტული სტანდარტული ნახევარდაშლის FIX კონცენტრატების თითოეული სე 1 კგ წონაზე გათვლით ი/ვ ინფუზიის შემდგომ FIX-ის პლაზმურ დონეს გაზრდის დაახლოებით 1 სე/დლ-ით.¹²
- SHL FIX-ის ნახევარდაშლის პერიოდი არის დაახლოებით 18-24 საათი. FIX CFC-ების ფარმაკოკინეტიკის კვლევის გაიდლაინით გათვალისწინებულია სულ მცირე 8 სისხლის ნიმუშის აღება 72 საათის განმავლობაში (გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FIX კონცენტრატებისთვის დამატებითი ნიმუშის აღება ხდება 2 კვირამდე პერიოდში). თუმცა, დოზის მორგების რუტინული პრაქტიკისას, შესაბამისი PK პარამეტრები შესაძლოა შეფასდეს მოასახლეობის PK მოდელებიდან, რაც იძლევა ინდივიდუალური PK მოდელების ბაიესური შეფასების შესაძლებლობას შეზღუდული ნიმუშებიდან.¹⁵

რეკომენდაცია 5.3.9:

- ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში, რომლებიც სამკურნალოდ იყენებენ FIX კონცენტრატებს, უკეთესი შედეგის მისაღებად საჭიროა პროფი-

ლაქტიკის ოპტიმიზაცია. ამის მისაღწევად ჰმფ იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჩატარდეს ფარმაკოკინეტიკური მონიტორინგი.

- **შენიშვნა: ფაქტორის პიკური დონის განსაზღვრა უნდა მოხდეს ინფუზიიდან 15-30 წუთის შემდეგ, რათა დადასტურდეს გამოთვლილი დოზა. პლაზმური ნახევარდაშლა უნდა განისაზღვროს მთლიანი PK-ით (10-11 სისხლის ნიმუშის აღებით 1-2 კვირის განმავლობაში) ან ლიმიტირებული ნიმუშებიდან, მოსახლეობის PK შეფასებით. CB**
- არამოდიფიცირებულ რეკომბინანტულ FIX (rFIX) CFC-ებს აქვთ უფრო დაბალი აღდგენა ვიდრე პლაზმისგან წარმოებულ FIX CFC-ებს ისე, რომ FIX-ის თითო ერთეული ინფუზიის შემდგომ სხეულის წონის 1 კილოგრამზე FIX-ის აქტივობას გაზრდის დაახლოებით 0.8 სე/დლ-ით ზრდასრულებში და 0.7 სე/დლ-ით - 15 წლამდე ასაკის ბავშვებში.²²
- დოზის გამოთვლისთვის პაციენტის წონა კილოგრამებში უნდა გამრავლდეს FIX-ის სასურველ დონეზე სე/დლ-ში.
 - მაგალითად: 50 კგ სხეულის წონა x 40 (სე/დლ სასურველი დონე) = 2000 სე/დლ პლაზმისგან წარმოებული FIX-ისა
 - rFIX (რეკომბ.) დოზა გამოითვლება, როგორც $2000 \text{ სე} \div 0.8$ (ან $2000 \text{ სე} \times 1.25$) = 2500 სე ზრდასრულებისთვის და $2000 \text{ სე} \div 0.7$ (ან 2000×1.43) = 2860 ბავშვებისთვის.
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და ცხრილი 7-2 პრაქტიკული მოდელები CFC-ებისთვის სხვადასხვა ტიპის სისხლჩაქცევის დროს.
- FIX CFC-ების ინფუზია უნდა მოხდეს ნელი ტემპით რამდენიმე წუთის განმავლობაში, რაც დეტალურად მითითებულია წამლის ანოტაციაში.¹⁴ პაციენტში ფაქტორის პიკური დონე უნდა გაიზომოს ინფუზიიდან დაახლოებით 15-30 წუთის შემდგომ, რათა დადასტურდეს FIX-ის გადასხმული დოზის შესაბამისი დონე.¹²
- იმ პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ ქირურგიული ოპერაცია ან მათ, ვისაც აქვთ მწვავე სისხლდენები, რომლებიც მოითხოვს განმეორებით ინფუზიებს, აუცილებელია FIX-ის დონის ლაბორატორიული მონიტორინგი. მათ შორის, უნდა მოხდეს FIX-ის ნარჩენი მინიმალური (trough) დონის გაზომვა, რაც შემდგომი დოზების კალკულაციაში დაგვეხმარება. (იხილეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ფაქტორების ტესტირება და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.)
- გასუფთავებული FIX CFC ასევე შეიძლება ადმინისტრირდეს უწყვეტი ინფუზიის სახით (როგორც FVIII CFC)
- ალერგიული რეაქციები შესაძლოა გამოვლინდეს როგორც რეკომბინანტული, ისე პლაზმისგან წარმოებული CFC-ების ინფუზიისას (დაახლოებით 2%-4% შემთხვევებისა). ეს ხშირად დაკავშირებულია ანტი-FIX ინჰიბიტორებთან.

გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პროდუქტები

EHL CFC-ების შექმნის მიზეზები

- სტანდარტული ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე CFC-ების გამოყენებისას ხშირი ინფუზიების საჭიროება მრავალ შემთხვევაში პროფილაქტიკური რეჟიმის დარღვევის მიზეზი ხდება.²³ სტანდარტული ნახევარდაშლის CFC-ების გამოყენებისას სისხლდენის წლიური რაოდენობა (ABR) ყოველთვის ნულის ტოლი არ არის და ამიტომ მაინც შესაძლებელია სახსრების დაავადების განვითარება ზრდასრულ ახალგაზრდებში.^{24,25} გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე პროდუქტები შეიქმნა იმისთვის, რომ უფრო ადვილი ყოფილიყო პროფილაქტიკური რეჟიმის დაცვა და (Trough) ნარჩენი ფაქტორის მაღალი დონის შენარჩუნებით შესაძლებელი ყოფილიყო სისხლდენის უფრო ეფექტური პრევენცია.

ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივების მექანიზმები

- შეკავშირების (Fusion) ტექნოლოგიები და პეგილირება წარმოადგენს ნახევარდაშლის გახანგრძლივების წარმატებულ სტრატეგიებს ჰემოფილიაში.²⁶
- შეკავშირების ტექნოლოგიები საშუალებას იძლევა, Fc რეცეპტორთან ინტერაქციის გზით მოხდეს ენდოციტოზირებული ცილების უჩრედშიდა დეგრადაციის თავიდან აცილება.
- პეგილირება ამცირებს კლირენს რეცეპტორებთან ურთიერთქმედებას.
- დღესდღეობით გამოყენებული ყველა EHL პროდუქტი მოცემულია ჰმფ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ონლაინ რეგისტრში.³ დეტალებისთვის გაეცანით ცალკეული პროდუქტის მაჩვენებლებს.
- სხვადასხვა ტიპის რეკომბინანტული და მოდიფიცირებული FVIII და FIX თავმოყრილია მე-3 თავში: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ცხრილები 3-2 და 3-3.
- ჰმფ-ის რეკომენდაციები EHL პროდუქტებზე ჩამოყალიბებულია შემდეგნაირად:
 - ყურადღება გამახვილებულია „კლინიკური უსაფრთხოების პრობლემების“ არ არსებობაზე და არა ცხოველებზე ჩატარებული პრეკლინიკური დაკვირვების არამაფიო შედეგებზე.
 - ჰმფ აღიარებს, რომ EHL CFC-ების ორივე,

კლინიკური და პრეკლინიკური დაკვირვებების შეფასებამ გამოიწვია აზრთა სხვადასხვაობა ზოგიერთ პეგილირებული პროდუქტის დამტკიცებისას, რამაც გავლენა იქონია მათ ლიცენზირებასა და პედიატრიული პაციენტებში გამოყენებაზე ზოგიერთ გეოგრაფიულ რეგიონში.

- ალერგიული რეაქციები იშვიათია, თუმცა გამოვლენილია ყველა სამკურნალო საინფუზიო პროდუქტის შემთხვევაში და ასევე გამოვლენილია შეკავშირებულ (Fusion) პროტეინებშიც.²⁷
- რაც შეეხება ანტი-PEG ანტისხეულებს, ჯერჯერობით არ არსებობს გამოქვეყნებული მტკიცებულება იმისა, რომ ჰემოფილიის მქონე პირებში ისინი იწვევენ კლინიკურ უსაფრთხოებასთან დაკავშირებულ პრობლემებს.²⁸

რეკომენდაცია 5.3.10:

- არ არსებობს მტკიცებულება, რომლის საფუძველზე, ჰემოფილია A და B-ს მქონე პირების სამკურნალოდ, უსაფრთხოების საკითხებიდან გამომდინარე, უპირატესობა მიგვენიჭებინა CFC (CFC)-ების ნახევარდაშლის პერიოდის გახანგრძლივებისთვის გამოყენებული სხვადასხვა მექანიზმებიდან (მაგ, პეგილირება, Fc-შეკავშირება, ალბუმინ-შეკავშირება) ერთი რომელიმესთვის. CB

EHL პროდუქტების ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

- EHL FVIII პროდუქტების ნახევარდაშლის პერიოდის ხანგრძლივობა 1.4-დან 1.6-ჯერ (ან დაახლოებით 19 საათი) მეტია სტანდარტული ნახევარდაშლის პროდუქტებთან შედარებით. EHL FIX პროდუქტებს კი აქვთ SHL FIX პროდუქტებთან შედარებით 3-დან 5-ჯერ მეტი ნახევარდაშლის პერიოდი.
- გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალებას იძლევა, რომ კონცენტრატის ინფუზია ჩატარდეს კვირაში 2-ჯერ ან ყოველ 3 დღეს FVI-II-სთვის უმრავლეს შემთხვევაში, ხოლო ყოველ 7-14 დღეში ერთხელ FIX-სთვის.
- EHL პროდუქტების კლირენსი მსგავსია მოზარდებსა და ზრდასრულებში, ისევე როგორც SHL პროდუქტების შემთხვევაში, ხოლო ნახევარდაშლის პერიოდი უფრო მცირეა პედიატრიულ პოპულაციაში.²⁹
- EHL FIX პროდუქტებს არ აქვთ უფრო დაბალი ალდგენის დონე სტანდარტულ rFIX (რეკომბ.) პროდუქტებთან შედარებით. ზოგიერთ EHL FIX პროდუქტს ახასიათებს ბევრად უფრო მაღალი ალდგენის დონე, რაც განპირობებულია იმით, რომ EHL FIX-ის უფრო დაბალი პროპორციის განაწილება ხდება ექსტრავასკულურად.^{30,31} შესაბამისად, ეფექტურობის კლინიკურ შეფასებას

უნდა ემატებოდეს პლაზმური PK მაჩვენებლების შეფასება.

- ამ მოლეკულების მოდიფიკაცია განაპირობებს აქტივობის გაზომვის ვარიაციებს რუტინულ კოაგულაციურ ანალიზებში. ამიტომ, კლინიკისტები უნდა მიყვნენ იმ რეკომენდაციებს, რომლებიც თან ახლავს პროდუქტს იმ ოპტიმალურ ანალიზებთან დაკავშირებით, რომლებიც უნდა იყოს გამოყენებული ლაბორატორიული მონიტორინგის დროს. (იხილეთ თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ფაქტორების ტესტირება.)

EHL პროდუქტების უსაფრთხოება და ეფექტურობა

- ყველა რეგისტრირებულმა EHL პროდუქტმა აჩვენა ეფექტურობა სისხლდენის პრევენციისა და მკურნალობის თვალსაზრისით ბავშვებში, მოზარდებსა და ზრდასრულებში გამოყენებისას. სისხლდენების 90%-ზე მეტი წარმატებით შეწყდა პირველივე ადმინისტრირების შედეგად და სისხლდენის პრევენციის ეფექტურად ჩატარებამ განაპირობა ABR-ის (წლიური სისხლდენის რაოდენობა) <4-5-მდე შემცირება ყველა EHL პროდუქტის გამოყენებისას. ჰემოსტატიკური ეფექტი ნანახი იქნა როგორც მცირე, ასევე დიდი ქირურგიული ოპერაციის დროს მათი გამოყენებისას.³²
- უკვე ნამკურნალებ ბავშვებში, მოზარდებსა და ზრდასრულებში (PTP) EHL პროდუქტების გამოყენებისას არ აღინიშნა ახალი ინჰიბიტორის წარმოქმნის გაზრდილი რისკი; ყველა კლინიკურმა კვლევამ, რომლებიც ჩატარდა უკვე ნამკურნალებ პაციენტებზე, აჩვენა, რომ EHL FVIII/FIX პროდუქტების გამოყენებისას ან საერთოდ არ განვითარდა ინჰიბიტორი ან განუვითარდა პაციენტების ძალიან მცირე რაოდენობას. ეს რიცხვი შეესაბამება რეგულატორული უსაფრთხოების ნორმის ფარგლებს.
- EHL პროდუქტები გამოყენებული იქნა არანამკურნალებ პაციენტებში (PUP) როგორც კლინიკური კვლევის ფარგლებში, ისე მის გარეთ. მართალია, ამ დროს ნანახი იყო ინჰიბიტორის განვითარების შემთხვევები, მაგრამ არ გამოვლენილა მნიშვნელოვანი განსხვავება EHL და SHL პროდუქტებს შორის ინჰიბიტორის განვითარების რაოდენობის თვალსაზრისით. მიუხედავად ამისა, ჯერ არ არსებობს არანამკურნალებ პაციენტებზე ჩატარებული დასრულებული და სრულად გამოქვეყნებული კლინიკური კვლევა.

EHL პროდუქტების დოზირების შერჩევა

- მიუხედავად იმისა, რომ EHL CFC-ები ახანგრძლივებენ ფაქტორის მინიმალურ ნარჩენ დონემდე მისაღწევ პერიოდს, რაც საკმარისია სპონტანური

სისხლდენების პრევენციისთვის, პაციენტებში მათი გამოყენებისას მნიშვნელოვანი განსხვავებები აღინიშნება, რაც დაკავშირებულია ასაკთან, სხეულის წონასთან, სისხლის ჯგუფთან, VWF დონესთან, სისხლდენით ფენოტიპთან, ფიზიკური აქტივობის დონესთან, სახსრის მდგომარეობასა და მოძრაობის შეზღუდვის დონესთან. შესაბამისად, არ არსებობს კონსენსუსი EHL პროდუქტების დოზირების სტანდარტიზაციაზე და EHL პროდუქტებით პაციენტების მართვაზე.^{23,33}

- თითოეული ქვემოთ ჩამოთვლილი მიდგომა ეფექტური აღმოჩნდა EHL CFC-ების გამოყენებით ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში:
 - ფიქსირებული პროგრამული პროფილაქტიკა (ფიქსირებული დოზა და ინტერვალი, მაგ, კვირაში ერთხელ FIX-სთვის, კვირაში ორჯერ - FVIII-სთვის);
 - PK-მორგებული პროფილაქტიკა (დოზა მორგებულია სამიზნე მინიმალურ დონეზე, ფიქსირებული ინტერვალით);
 - ფენოტიპზე მორგებული პროფილაქტიკა (სხვადასხვა დოზა და ინტერვალი მორგებულია სისხლდენის ტიპსა და აქტივობაზე);
 - დოზირება/სიხშირე-მორგებული პროფილაქტიკა (დოზირება და/ან სიხშირე მორგებულია სამიზნე მინიმალურ დონისა და ინტერვალის შესაბამისად. მაგ, მაღალი დოზირება და ხანგრძლივი ინტერვალი).
- სტანდარტული ნახევარდაშლის CFC-დან გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით ჩანაცვლებით თერაპიაზე გადასვლისას დოზირების სიხშირე, ჩვეულებრივ, მცირდება 3-დან 2-ჯერ კვირაში FVIII-სთვის და კვირაში 2-ჯერ დოზირების ნაცვლად დოზირება ხდება ყოველ 7-10 დღეში ერთხელ FIX-სთვის.
- PK-დამოკიდებული დოზირება საშუალებას იძლევა, ჩატარდეს უფრო მეტად ინდივიდუალიზებული პროფილაქტიკა. პოპულაციური PK საშუალებები, რომლებიც განვითარების პროცესშია, მომავალში ხელს შეუწყობს ინდივიდუალიზებული პროფილაქტიკის კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგვას. როგორც კი დადგინდება პიროვნების PK პროფილი, შესაძლებელი იქნება სასურველი მინიმალური დონის მიღწევისათვის საჭირო დოზირებისა და ინფუზიის სიხშირის გამოთვლა. სამიზნე მინიმალური დონე უნდა მოერგოს პაციენტის ინდივიდუალურ საჭიროებებს, ჯანდაცვის სისტემის თავისებურებებისა და შესაძლებლობების გათვალისწინებით.
- ნახეთ თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში - გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით პროფილაქტიკა.

რეკომენდაცია 5.3.11:

- პაციენტები, რომლებიც სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორით მკურნალობიდან გადადიან გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით ჩანაცვლებით თერაპიაზე, ჩვეულებრივ, საჭიროებენ დოზირების სიხშირის შემცირებას, მაგრამ EHL პროდუქტები ასევე გამოიყენება მაღალი ნარჩენი (trough) დონის ხანგრძლივად შენარჩუნებისთვის, რაც პროფილაქტიკის ოპტიმიზაციას განაპირობებს.
- შენიშვნა: ფარმაკოკინეტიკაზე დაფუძნებული დოზირება, რაზედაც იყო საუბარი რეკომენდაციებში და რეკომენდაცია 5.3.9-ში, უზრუნველყოფს უფრო მეტად ინდივიდუალიზებულ პროფილაქტიკას. CB

5.4 | შემოვლითი აგენტები

- შემოვლითი აგენტები გამოიყენება სისხლდენის მკურნალობისა და პრევენციისთვის ჰემოფილია A-სა და B-ს მქონე პაციენტებში, რომელთაც განუვითარდათ ალოანტისხეულები (ე.წ. ინჰიბიტორები) შედეგების VIII ან IX ფაქტორის მიმართ. ისინი, ჩვეულებრივ, ანეიტრალებენ გადასხმული CFC-ების (CFC) მოქმედებას.³⁴ ჰემოსტაზის გამოსწორება მათი გამოყენებისას მიიღწევა სხვადასხვა მექანიზმით. მიზანი არის ის, რომ FVIII-ისა და FIX-ის ჩანაცვლების გარეშე მოხდეს სისხლდენების პრევენცია და მკურნალობა.³⁵

რეკომბინანტული აქტივირებული VIIa ფაქტორი (rFVIIa)

- რეკომბინანტული აქტივირებული VIIa ფაქტორი (rFVIIa) არის შემოვლითი აგენტი, რომელიც კოაგულაციურ პროცესს ხელს უწყობს ქსოვილოვანი ფაქტორ-დამოკიდებული და დამოუკიდებელი მექანიზმებით.³⁵ rFVIIa უკავშირდება ქსოვილოვან ფაქტორს, ააქტიურებს FVIII-სა და FIX-ს, ამდენად, შესაძლებელს ხდის კოაგულაციური კასკადის გაგრძელებას.^{36,37}

აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატი (aPCC)

- აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატი (aPCC) გამოიყენება ჰემოფილია A-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ. aPCC შეიცავს ძირითადად არააქტივირებულ ფ.II-ს (პროთრომბინი), FIX-ს, ფ.X-სა და ძირითადად აქტივირებულ ფ.VII-ს.³⁸⁻⁴⁰
- მეტი ინფორმაციისთვის ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში სისხლდენის მართვის შესახებ იხ. თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

რეკომენდაცია 5.4.1:

- ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებისათვის, რომელთაც აქვთ ინჰიბიტორები და ესაჭიროებათ მკურნალობა მწვავე სისხლდენის ან ქირურგიული ოპერაციის დროს, ჰმფ რეკომენდაციას იძლევა სამკურნალოდ გამოყენებულ იყოს შემოვლითი აგენტი.
- შენიშვნა: შემოვლითი აგენტებია: რეკომბინანტული აქტივირებული ფაქტორი VIIa (rFVIIa) და აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექსი კონცენტრატი (aPCC). CB

რეკომენდაცია 5.4.2:

- ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, რომელთაც FIX-ის შემცველი შედედების ფაქტორ კონცენტრატის გამოყენებისას აღენიშნათ ანაფილაქსიური რეაქცია, სამკურნალოდ გამოყენებული უნდა იყოს რეკომბინანტული აქტივირებული VIIa, რადგან მათთან აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექსი კონცენტრატის გამოყენება არ შეიძლება.

რეკომენდაცია 5.4.3:

- ჰმფ (WFH) რეკომენდაციას იძლევა, ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენების პრევენციისთვის გათვალისწინებული იყოს რეგულარული პროფილაქტიკის გამოყენება. CB
- შემოვლით აგენტებთან ერთად, ხელმისაწვდომი ხდება არაფაქტორ ჩანაცვლებითი მედიკამენტები (მაგ, ემიციზუმები), რაც შესაძლოა შეთავაზებული იყოს ინჰიბიტორების სამკურნალოდ.
- იხ. 5.7 არაფაქტორ ჩანაცვლებითი წამლები, ქვემოთ; და თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში - პროფილაქტიკა არაფაქტორ ჩანაცვლებითი წამლების გამოყენებით.

5.5 | შემოვლითი აგენტები

- კრიოპრეციპიტატსა და FFP-ს (ახლად გაყინული პლაზმა), ჩვეულებრივ, არ უტარდებათ ვირუს ინაქტივაციის პროცედურები (მაგ, მაღალი ტემპერატურით ან სოლვენტ-დეტერგენტით დამუშავება), ამიტომ ისინი სისხლით გადამტანი ვირუსების ტრანსმისიის გაზრდილი რისკის მატარებლები არიან, განსაკუთრებით განმეორებითი ინფუზიების შემთხვევაში.^{1,41} მიუხედავად ამისა, ჰმფ აცნობიერებს ამ პროდუქტების სამკურნალოდ გამოყენების საჭიროებას იმ ქვეყნებში, სადაც მკურნალობის ალტერნატიული საშუალება არ არსებობს.^{1,2}

- პათოგენური ვირუსების გადატანის რისკის შესამოწმებლად შესაძლებელია გარკვეული ზომების მიღება. ესენია:
 - პლაზმის კარანტინიზაცია მანამ, სანამ დონორი არ იქნება ტესტირებული ან რეტესტირებულიც კი ანტისხეულებზე აივ, HCV და B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირულ ანტიგენების (HbsAg) წინააღმდეგ - ამ პრაქტიკის დანერგვა ძნელია იმ ქვეყნებში, სადაც განმეორებითი დონორების წილი შედარებით დაბალია;
 - NAT ტესტირება ვირუსების აღმოსაჩენად - ეს ტექნოლოგია პოტენციურად ბევრად უფრო რელევანტურია კრიოპრეციპიტატის წარმოების პროცესში ვიდრე CFC-ების წარმოებისას, რადგან ამ უკანასკნელის დროს გამოიყენება ვირუს ინაქტივაციის მეთოდები.⁴²
- კრიოპრეციპიტატის ინფუზიის შემდგომ უფრო ხშირად ვითარდება ალერგიული რეაქციები ვიდრე CFC-ს ინფუზიისას.⁴¹ (ანტიჰისტამინური პროფილაქტიკის შესახებ ინფორმაციისთვის იხილეთ „უსაფრთხოება და ხარისხი“ ზემოთ.)

რეკომენდაცია 5.5.1:

- ჰმფ მკაცრ რეკომენდაციას იძლევა ჰემოფილიის მქონე პირების სამკურნალოდ გამოყენებული იყოს ვირუს ინაქტივირებული პლაზმისგან წარმოებული ან რეკომბინანტული შედედების ფაქტორ კონცენტრატები, ვიდრე კრიოპრეციპიტატი ან ახლად გაყინული პლაზმა.
- შენიშვნა: ჰმფ მხარს უჭერს CFC-ების უფრო მეტად გამოყენებას ვიდრე კრიოპრეციპიტატის ან ახლად გაყინულ პლაზმისა, რადგან ითვალისწინებს ხარისხის, უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის საკითხებს. მიუხედავად ამისა, ჰმფ აცნობიერებს და ითვალისწინებს იმ რეალობას, რომ მსოფლიოში არსებობენ ქვეყნები, სადაც მათ ფართოდ გამოიყენებენ სამკურნალოდ, რადგან იქ სხვა არჩევანი არ არსებობს. CB

ახლად გაყინული პლაზმა (FFP)

- ახლად გაყინული პლაზმა შეიცავს შედედების ყველა ფაქტორს, ამიტომ მას ზოგჯერ გამოიყენებენ შედედების ფაქტორების დეფიციტის სამკურნალოდ.
- ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ უკეთესია გამოყენებული იყოს კრიოპრეციპიტატი, ვიდრე ახლად გაყინული პლაზმა.⁴³ ხოლო, რადგან ახლად გაყინული და კრიოსუპერნატანტური პლაზმა შეიცავს IX ფაქტორს მცირე რაოდენობით მაინც, ამიტომ შეიძლება მათი გამოყენება ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ ზოგიერთ ისეთ ქვეყანაში, სადაც პლაზმისგან წარმოებული FIX CFC-ები ხელმისაწვდომი არ არის.

რეკომენდაცია 5.5.2:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ ახლად გაყინული პლაზმის გამოყენება არ არის რეკომენდებული, არასათანადო ხარისხისა და უსაფრთხოების გამო.
- შენიშვნა: მიუხედავად ამისა, ჰმფ ითვალისწინებს იმას, რომ მსოფლიოს ზოგიერთ ქვეყანაში ის სამკურნალოდ ამჟამად გამოიყენება, ვინაიდან იქ სხვა არჩევანი არ არსებობს. CB
- შესაძლებელია ვირუს ინაქტივირების გარკვეული მეთოდების (მათ შორის სოლვენტ-დეტერგენტით დამუშავება) გამოყენება FFP-ის ფლაკონებზე. რეკომენდებულია ასე დამუშავებული FFP-ს გამოყენება, თუმცა ვირუს ინაქტივაციამ შესაძლოა გარკვეული გავლენა იქონიოს შედეგების ფაქტორებზე. დიდი მასშტაბის მქონე პლაზმის ნაკადის სოლვენტ-დეტერგენტით დამუშავების შედეგად მცირდება ვილბრანდის ფაქტორის ყველაზე დიდი მულტიმერების პროპორციული შემცველობა.^{44,45} ეს მულტიმერები მნიშვნელოვანია ვილბრანდის დაავადების (VWD) მკურნალობისას, თუმცა არარელევანტურია ჰემოფილია A-ს სამკურნალოდ.

დოზირება/ადმინისტრირება

- ერთი მლ FFP შეიცავს 1 ერთეულ ფაქტორის აქტივობას.
- ჩვეულებრივ, რთულია FVIII-ის დონე 30 სე/დლ-ზე მეტად გავზარდოთ მხოლოდ FFP-ის გამოყენებით.
- FIX დონის 25სე/დლ-ზე მეტად გაზრდა ასევე ძნელია. მიზანშეწონილია FFP-ის სანყის დოზა იყოს 15-20 მლ/კგ.⁴³

კრიოპრეციპიტატი

- კრიოპრეციპიტატი არის პლაზმის მაღალმოლეკულური პროტეინების უხსნადი კონცენტრატი, რომლის პრეციპიტაციაც ხდება გაყინული პლაზმის ნელი გაღობისას 1-60°C-ზე.
- კრიოპრეციპიტატი შეიცავს მნიშვნელოვანი რაოდენობის FVIII-ს (დაახლოებით 3-10 სე/მლ), ფონ ვილბრანდის ფაქტორს (VWF), ფიბრინოგენს და ფ.XIII-ს, მაგრამ არ შეიცავს FIX-სა და ფ.XI-ს. ნარჩენი სუპერნატანტი, რომელსაც ეწოდება კრიოსუპერნატანტური პლაზმა, შეიცავს შედეგების სხვა ფაქტორებს: ფ.VII-ს, IX-ს, X-ს, XI-ს.
- ვირუსის ინაქტივაციის პროცედურების გამოყენება არის მკაცრად რეკომენდებული.^{1,43,46,47}
- აღწერილია მცირე ნაკადისგან წარმოებული ვირუს ინაქტივირებული (სოლვენტ დეტერგენტით დამუშავებული) კრიოპრეციპიტატის წარმოების შემთხვევები, თუმცა ამ დროს ხდება მხოლოდ არაკაფსულირებული ვირუსების ელიმინაცია.⁴⁷

რეკომენდაცია 5.5.3:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის კრიოპრეციპიტატი არ არის რეკომენდებული, რაც გამომწვეულია მისი არასათანადო ხარისხით და უსაფრთხოებით.
- შენიშვნა: კრიოპრეციპიტატის გამოყენება მხოლოდ ისეთ სიტუაციაშია გამართლებული, როცა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები არ არის ხელმისაწვდომი. მკაცრად არის რეკომენდებული ვირუს ინაქტივაციის პროცედურების გამოყენება, თუ ეს შესაძლებელია. CB

დოზირება/ადმინისტრირება

- კრიოპრეციპიტატის ერთი დოზა (ფლაკონი), დამზადებული 1 ერთეული FFP-სგან (200-250 მლ), შესაძლოა შეიცავდეს 70-80 ერთეულ FVIII-ს 30-40 მლ მოცულობაში.

5.6 | სხვა ფარმაკოლოგიური საშუალებები

- CFC-ების გარდა, ბევრ შემთხვევაში დიდი მნიშვნელობა აქვს სხვა აგენტების გამოყენებას. ესენია:
 - დესმოპრესინი (DDAVP);
 - ტრანექსამის მჟავა; და
 - ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა(EACA).
- ასევე იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა, თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.

დესმოპრესინი (DDAVP)

- დესმოპრესინი (1-დეამინო-8-D-არგინინ ვაზოპრესინი, ასევე ცნობილი როგორც DDAVP) არის ვაზოპრესინის სინთეზური ანალოგი, რომელიც მნიშვნელოვნად ზრდის პლაზმაში FVIII-სა და VWF-ის დონეებს.⁴⁸
- DDAVP შეიძლება იყოს არჩევის პრეპარატი ჰემოფილია A-ს მსუბუქი და საშუალო ფორმის პაციენტების სამკურნალოდ, როცა FVIII-ის მომატებული რაოდენობა თერაპიული ეფექტისთვის საკმარისია, ამასთან მისი გამოყენება უფრო ხარჯთეფექტურია და ასევე თავიდან ავიცილებთ CFC-ების გამოყენებასთან დაკავშირებულ პოტენციურ რისკებს, როგორცაა ინჰიბიტორის განვითარება.⁴⁸⁻⁵¹
- DDAVP არ ახდენს FIX-ის დონის მომატებას, ამიტომ ის არ გამოიყენება ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში.
- პაციენტებს შორის DDAVP-ის გამოყენებისას თერაპიული პასუხი მნიშვნელოვნად განსხვავდება. ეს განსაკუთრებით შეიმჩნევა DDAVP-ის ინტრა-

ნაზალური გამოყენებისას და ამდენად, ნაკლებად პროგნოზირებადია მისი ეფექტი.^{48,49}

- DDAVP განსაკუთრებით ეფექტურია ჰემოფილია A-ს გენის მატარებლებში სისხლდენის პრევენციისა და მკურნალობისას.⁵²
- DDAVP არ არის ლიცენზირებული ორსულებში გამოყენებისთვის, თუმცა ის სიფრთხილით გამოყენებით ორსულ მატარებლებში მშობიარობის პერიოდში. მისი გამოყენებისგან თავი უნდა შევიკავოთ პრეეკლამფსიისა და ეკლამფსიის დროს, VWF-ის უკვე არსებული მაღალი დონის გამო.^{53,54} (იხილეთ თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები.)
- DDAVP გამოყენების გადაწყვეტილების მიღებისას გათვალისწინებული უნდა იყოს პაციენტის ბაზისური FVIII აქტივობა, DDAVP-ის გამოყენების შემდგომ მისი ზრდის მაჩვენებელი და საჭირო მკურნალობის ხანგრძლივობა.

დოზირება/ადმინისტრირება

- მიუხედავად იმისა, რომ DDAVP-ის გამოყენება შეიძლება მოხდეს კანქვეშა ინექციის სახით, მისი ადმინისტრირება ძირითადად ხდება ინტრავენური ინფუზიით ან ნაზალური სპრეით. მნიშვნელოვანია შეირჩეს სათანადო კონცენტრაციის DDAVP, ვინაიდან დაბალდოზიანი (კონცენტრაციის) პრეპარატი გამოიყენება სხვა სამედიცინო ჩვენებისას.
- შესაბამისი დოზირება გულისხმობს:
 - 4 μ გ/მლ ინტრავენური გამოყენებისას;
 - 15 μ გ/მლ ინტრავენური და კანქვეშა გამოყენებისას;
 - 150 μ გ ერთ შესახურებაზე ნაზალური სპრეისთვის.
- ერთჯერადი დოზა 0.3 μ გ/კგ სხეულის წონაზე, ინტრავენური ან კანქვეშა ადმინისტრირებისას, სავარაუდოდ გაზრდის FVIII-ის დონეს 3-დან 6-ჯერადად.^{48,55}
- ინტრავენური გამოყენებისას DDAVP, როგორც წესი, ზავდება სულ ცოტა 50-100 მლ ფიზიოლოგიურ ხსნარში და ხდება ნელი ინფუზია 20-30 წუთის განმავლობაში.
- პიკური პასუხი დგება ინტრავენური ან კანქვეშა ადმინისტრირებიდან დაახლოებით 60 წუთის შემდეგ.
- DDAVP-ის გამოყენება ბავშვებში უნდა მოხდეს მხოლოდ ერთხელ დღეში; ზრდასრულებში, მკაცრი მეთვალყურეობის პირობებში, მისი გამოყენება შეიძლება 2-ჯერ დღეში. შემდგომი დოზირებისას თერაპიული პასუხი მცირდება (ტაქიფილაქსია) და იზრდება სხვა გართულებების რისკი; ამიტომ, ჩვეულებრივ, DDAVP არ უნდა იყოს გამოყენებული მიყოლებით 3 დღეზე მეტად.
- CFC-ების გამოყენება შეიძლება გახდეს საჭირო, თუ ფაქტორის მაღალი დონის შენარჩუნება

აუცილებელია ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში.⁵⁶

- DDAVP-ის სწრაფმა ინფუზიამ შეიძლება გამოიწვიოს ტაქიკარდია, წამოწითლება, ტრემორი და დისკომფორტი მუცლის არეში.
- ზრდასრულებში გამოიყენება DDAVP სპრეის 1,5 მგ/მლ-ის ერთჯერადი შესახურება ინტრანაზალურად თითო ნესტოში. პაციენტებში, რომელთა სხეულის წონა ნაკლებია 40 კგ-ზე, საკმარისია ერთი დოზის გამოყენება ერთ ნესტოში.^{57,58}
- ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება გაუძნელდეს DDAVP-ის ინტრანაზალურად გამოყენება და ამასთან, შესაძლოა ის ნაკლებ ეფექტური იყოს ვიდრე კანქვეშა ადმინისტრირებისას.
- ვინაიდან DDAVP არის ანტიდიურეტიკული საშუალება, იმ პაციენტებში, რომლებიც ინტრავენურად ან პერორალურად იღებენ დიდი რაოდენობით სითხეს, მისმა გამოყენებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს წყლის შეკავება, ჰიპონატრემია და კრუნჩხვებიც კი, ამიტომ DDAVP-ით მკურნალობისას საჭიროა მიღებული სითხის რაოდენობის შეზღუდვა.⁵⁹ ეს განსაკუთრებით გასათვალისწინებელია მცირე სისხლდენითი ეპიზოდების მკურნალობისას სახლის პირობებში, ასევე ოპერაციული მკურნალობისას, როცა არსებობს დიდი რაოდენობის ინფუზიების საჭიროება - შესაბამისად, პაციენტი/მომვლელი უნდა იყვნენ ინფორმირებული DDAVP-ის გამოყენების შემდგომ სითხის მიღების შეზღუდვის საჭიროებაზე.⁵⁹
- DDAVP სიფრთხილით გამოიყენება მცირეწლოვან ბავშვებში და უკუნაჩვენებია 2 წლამდე ასაკის პაციენტებში. სტაციონარული მკურნალობისას მცირეწლოვან პედიატრიულ პაციენტებში (მაგ, პოსტოპერაციულ პაციენტებში) თავი უნდა შევიკავოთ ჰიპოტონური ხსნარის ინტრავენურად გამოყენებისგან და მთლიანი სითხის მიღება უნდა შემცირდეს 75%-მდე DDAVP-ის გამოყენებიდან 24 საათის განმავლობაში.⁵⁹ პლაზმის ოსმოლარობა და ნატრიუმის დონეები უნდა განისაზღვროს მცირეწლოვან ბავშვებში DDAVP-ის გამოყენებამდე და გამოყენების შემდეგ, განსაკუთრებით მაშინ, როცა 24 საათიან პერიოდში 1-ზე მეტი დოზა გამოიყენება.^{48,59-61}
- ზრდასრულ პაციენტთა უმრავლესობაში DDAVP-ის გამოყენებისას ჰიპონატრემია იშვიათად ვითარდება. თუმცა, ხშირია ჰიპოტენზიის შემთხვევები როგორც ბავშვებში, ისე ზრდასრულებში, ამასთან 2 წლამდე ასაკის პაციენტებში წლის შეკავებას/ჰიპონატრემიას მოსდევს ტვინის შეშუპება, რაც ზრდის კრუნჩხვების განვითარების რისკს,^{61,62} DDAVP-ის სხვა გვერდითი ეფექტებია: თავის ტკივილი, წამოწითლება, სისუსტე და ტაქიკარდია. DDAVP-ის ვაზოაქტიური ეფექტიდან გამომდინარე,

სიფრთხილეა საჭირო მაშინ, თუ მისი გამოყენება ხდება ჰიპერტენზიის მქონე ისეთ პაციენტებში, რომლებშიც მაღალი წნევის სრული კონტროლი სამკურნალო საშუალებებით ვერ ხერხდება. აღნიშნული გვერდითი მოვლენები შესაძლოა უფრო ხშირად გამოვლინდეს DDAVP-ის ინტრავენურად ადმინისტრირების შემდეგ.^{63,64}

- ცნობილი არის თრომბოზის შემთხვევები (მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტი) DDAVP-ის ინფუზიის შემდეგ. სიფრთხილეა საჭირო მისი გამოყენებისას ისეთ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ისტორია ან მისი განვითარების რისკი.⁵⁵

რეკომენდაცია 5.6.1:

- ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის, რომელთაც აქვთ მსუბუქი ან საშუალო ფორმის დაავადება და ასევე ჰემოფილია A-ს გენის მატარებელი პირებისთვის ჰემოფილიის მკურნალობის ერთ-ერთ ვარიანტად.
- შენიშვნა: ჰემოფილიის მკურნალობის უნებს DDAVP ტესტირებას მის თერაპიულ გამოყენებამდე, რათა შეფასდეს FVIII-ს ინდივიდუალური პასუხი. DDAVP-ის გამოყენების გადანაცვლებიდან მიღებული უნდა იყოს პაციენტის ბაზისური FVIII აქტივობის დონის, დესმოპრესინის გამოყენების შემდგომ მისი ზრდის მაჩვენებლისა და მკურნალობის ხანგრძლივობის გათვალისწინებით.
- შენიშვნა: ზოგადად, ყველაზე ხშირ გვერდით მოვლენებს წარმოადგენს: ტაქიკარდია, წამოწოვით, ტრემორი, დისკომფორტი მუცლის არეში, თავის ტკივილი, განსაკუთრებით სწრაფი ინფუზიისას, და აღნიშნული გვერდითი მოვლენები უმეტესად არის მსუბუქი და დროებითი. ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ჰიპოტენზია და/ან მძიმე ჰიპონატრემია.
- შენიშვნა: ჰემოფილიის მკურნალობის უნებს სიფრთხილის გამოჩენას DDAVP-ის გამოყენებისას მშობიარობის დროს ორსულ ქალებში და აგრეთვე, მისი გამოყენებისგან თავის არიდებას პრეკლამფსიისა და ეკლამფსიის დროს.
- შენიშვნა: მიყოლებით 3 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში DDAVP-ის ადმინისტრირებისას თერაპიული ეფექტი შესაძლოა შემცირდეს (ტაქიფილაქსია) და გაიზარდოს გართულებების განვითარების რისკი; აქედან გამომდინარე, როცა აუცილებელია ფაქტორის მაღალი დონის ხანგრძლივი დროის განმავლობაში შენარჩუნება, შესაძლებელია საჭირო გახდეს CFC-ების გამოყენება. CB

რეკომენდაცია 5.6.2:

- ზრდასრული პაციენტებისათვის ჰემოფილიის მკურნალობის იძლევა DDAVP გამოყენებული იყოს არაუმეტეს 3 დღის განმავლობაში მიყოლებით მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ. თუ DDAVP-ის ადმინისტრირება ხდება ერთ დღეში 2-ჯერ, შემდგომი დღიური დოზირება უნდა განისაზღვროს ერთხელ დღეში.
- შენიშვნა: ზოგადად, ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია: ტაქიკარდია, წამოწოვით, ტრემორი, დისკომფორტი მუცლის არეში, თავის ტკივილი, განსაკუთრებით სწრაფი ინფუზიისას. ასევე შესაძლოა გამოვლინდეს ჰიპოტენზია და/ან ჰიპონატრემია.
- შენიშვნა: მიყოლებით 3 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში DDAVP-ის ადმინისტრირებისას თერაპიული ეფექტი შესაძლოა შემცირდეს (ტაქიფილაქსია) და გაიზარდოს გართულებების განვითარების რისკი; აქედან გამომდინარე, როცა აუცილებელია ფაქტორის მაღალი დონის ხანგრძლივი დროის განმავლობაში შენარჩუნება, შესაძლოა საჭირო გახდეს CFC-ების გამოყენება. CB

რეკომენდაცია 5.6.3:

- ჰემოფილიის მკურნალობის უნებს ბავშვებში DDAVP-ის დღეში არაუმეტეს 1 დოზის გამოყენებას მიყოლებით არაუმეტეს 3 დღის განმავლობაში.
- შენიშვნა: ზოგადად, ყველაზე ხშირი გვერდითი მოვლენებია: ტაქიკარდია, წამოწოვით, ტრემორი, დისკომფორტი მუცლის არეში, თავის ტკივილი, განსაკუთრებით სწრაფი ინფუზიისას. ასევე შესაძლოა გამოვლინდეს ჰიპოტენზია და/ან ჰიპონატრემია.
- შენიშვნა: მიყოლებით 3 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში DDAVP-ის ადმინისტრირებისას თერაპიული ეფექტი შესაძლოა შემცირდეს (ტაქიფილაქსია) და გაიზარდოს გართულებების განვითარების რისკი; აქედან გამომდინარე, როცა საჭიროა ფაქტორის მაღალი დონის ხანგრძლივი დროის განმავლობაში შენარჩუნება, შესაძლოა საჭირო გახდეს CFC-ების გამოყენება. CB

რეკომენდაცია 5.6.4:

- ჰემოფილიის მკურნალობის უნებს DDAVP-ის გამოყენება უკუნაჩვენებია 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში, კრუნჩხვების განვითარების გაზრდილი რისკის გამო, რაც წყლის შეკავებისა და ჰიპონატრემიის შედეგია. CB

რეკომენდაცია 5.6.5:

- პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ან თრომბოზის განვითარების რისკი, ჰემოფილიის მკურნალობის უნებს

DDAVP-ის სიფრთხილით გამოყენებას, თრომბოემბოლიისა და მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკის გამო CB

ტრანექსამის მჟავა

- ტრანექსამის მჟავა არის ანტიფიბრინოლიზური აგენტი, რომელიც კონკურენტულად აინჰიბირებს პლაზმინოგენის გააქტივებას და პლაზმინად გარდაქმნას. ის ხელს უწყობს სისხლის კოაგულაციის სტაბილურობას და ეფექტური დამხმარე საშუალებაა ზოგიერთი ტიპის ჰემოფილური სისხლდენის მკურნალობისას.⁶⁵
- ჰემოფილური ჰემართროზის პრევენციისთვის მხოლოდ ტრანექსამის მჟავას გამოყენება არ არის ეფექტური.⁶⁵
- ტრანექსამის მჟავა ეფექტურია ზედაპირული რბილი ქსოვილებისა და ლორწოვანი გარსებიდან სისხლდენების მკურნალობისას (მაგ, სისხლდენა პირის ღრუში, ეპისტაქსისი და მენორაგია).⁶⁶⁻⁶⁸
- ტრანექსამის მჟავა განსაკუთრებით ღირებულია სტომატოლოგიური ოპერაციების დროს და შესაძლებელია მისი გამოყენება პირის ღრუს ლორწოვანიდან სისხლდენების კონტროლისთვის, რასაც ადგილი აქვს კბილების ამოჭრის ან მოცვლისას.^{67,69}
- ასევე იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა.

დოზირება/ადმინისტრირება

- ტრანექსამის მჟავას მიღება ხდება ტაბლეტების სახით (25 მგ/კგ/დოზით), 3-4-ჯერ დღეში. ასევე შესაძლებელია მისი ადმინისტრირება ინტრავენურად (10 მგ/კგ/დოზით), 2-3-ჯერ დღეში. არსებობს პირის ღრუში სავლელი ფორმითაც.
- გასტროინტესტინური დისტრესი (გულისრევა, ღებინება ან დიარეა) შესაძლებელია იშვიათად გამოვლინდეს, როგორც ტრანექსამის მჟავას გვერდითი ეფექტი, მაგრამ ეს სიმპტომები, როგორც წესი, ქრება დოზის შემცირების შემდეგ. ტრანექსამის მჟავას ინტრავენური ინფუზია უნდა მოხდეს ნელი ტემპით, რადგან სწრაფმა ადმინისტრირებამ შესაძლოა გამოიწვიოს თავბრუსხვევა და ჰიპოტენზია.
- პედიატრიულ პაციენტებში გამოყენებისათვის არსებობს ტრანექსამის მჟავა სიროფის ფორმით. თუ ეს არ არის ხელმისაწვდომი, შესაძლებელია ტაბლეტის ფრთხილად დაფშვნა, წყალში გახსნა და ადგილობრივად გამოყენება ლორწოვანიდან სისხლდენის ადგილზე.
- კბილის ექსტრაქციის შემდგომ ტრანექსამის მჟავა ხშირად გამოიყენება 7 დღის განმავლობაში, რაც პოსტოპერაციული სისხლდენის პრევენციისთვის არის საჭირო.

- ტრანექსამის მჟავას გამოყოფა ხდება თირკმლების საშუალებით. შესაბამისად, თირკმლის უკმარისობისას საჭიროა დოზის შემცირება, რათა თავიდან იყოს აცილებული ტოქსიკური ნივთიერებების აკუმულირება.
- ტრანექსამის მჟავა უკუნაჩვენებია ჰემატურიის მკურნალობის დროს, რადგან მისმა გამოყენებამ შესაძლოა ხელი შეუშალოს კოაგულაციის დაშლას შარდსანვით, რაც გამოიწვევს სერიოზული ობსტრუქციული უროპათიის ჩამოყალიბებას და პოტენციურად თირკმლის ფუნქციის პერმანენტულ მოშლას.
- ტრანექსამის მჟავას გამოყენება აგრეთვე უკუნაჩვენებია თორაკალური ოპერაციების დროს, რადგან ამან შესაძლოა გამოიწვიოს უხსნადი ჰემატომების განვითარება.
- ტრანექსამის მჟავას გამოყენება შესაძლებელია იზოლირებულად ან CFC-ების სტანდარტულ დოზებთან ერთად, ისეთი შემოვლითი აგენტების ჩათვლით, როგორიცაა aPCC და rFVIIa.⁷⁰⁻⁷²
- ტრანექსამის მჟავას გამოყენება უკუნაჩვენებია ჰემოფილია B-ს მქონე ისეთ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ PCC-ით, რადგან იზრდება თრომბოემბოლიის განვითარების რისკი.⁷³

რეკომენდაცია 5.6.6:

- **ჰემოფილიის მქონე პირებისთვის ჰმფ გასცემს რეკომენდაციას, რომ ანტიფიბრინოლიტიკები განხილული იყოს, როგორც ღირებული ალტერნატივა, რომლის გამოყენებაც შეიძლება მოხდეს იზოლირებულად ან როგორც დამხმარე საშუალება, განსაკუთრებით ლორწოვანი გარსებიდან სისხლდენის (მაგ, ეპისტაქსისი, სისხლდენა პირის ღრუში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, მენორაგია), სტომატოლოგიური ოპერაციების და კბილების ამოჭრის ან მოცვლის დროს.**
- **შენიშვნა: ანტიფიბრინოლიტიკები შესაძლოა გამოვიყენოთ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების სტანდარტულ დოზებთან ერთად, შემოვლითი აგენტების ჩათვლით. მიუხედავად ამისა, არ შეიძლება მათი გამოყენება პროთრომბინულ კომპლექს კონცენტრატებთან ერთად, რადგან არსებობს თრომბოემბოლიის განვითარების გაზრდილი რისკი. CB**

რეკომენდაცია 5.6.7:

- **პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ჰემატურია, ჰმფ რეკომენდაციასარუნევსანტიფიბრინოლიტიკების გამოყენებას, რადგან არსებობს ობსტრუქციული უროპათიის განვითარების გაზრდილი რისკი. CB**

რეკომენდაცია 5.6.8:

- **ჰმფ რეკომენდაციით თირკმლის უკმარისობის**

მქონე პაციენტებში ანტიფიბრინოლიტიკების გამოყენება უნდა მოხდეს დაბალი დოზით და მკაცრ მონიტორინგის პირობებში. CB

ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა

- ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა მსგავსია ტრანექსამის მჟავისა, მაგრამ უფრო ნაკლებად გამოიყენება, რადგან აქვს უფრო მოკლე პლაზმური ნახევარდაშლის პერიოდი, უფრო დაბალი პოტენცია და ახასიათებს უფრო მაღალი ტოქსიკურობა.⁶⁵
- ასევე იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა და თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა.

დოზირება/ადმინისტრირება

- ზრდასრულებში ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა (EACA), ჩვეულებრივ, გამოიყენება პერორალურად (100 მგ/კგ/დოზით, მაქსიმუმ 2 გ/დოზით) ან ინტრავენურად (100 მგ/კგ/დოზით, მაქსიმუმ 4 გ/დოზით) ყოველ 4-6 საათში, მაქსიმუმ 24 გ/დღეში.
- ასევე არსებობს EACA-ს 250 მგ/მლ სიროფის ფორმა.
- გასტროინტესტინური დისტრესი არის ხშირი გართულება EACA-ს გამოყენებისას; დოზის შემცირება ხშირად ამსუბუქებს ამ გვერდით ეფექტს.
- მიოპათია წარმოადგენს იშვიათ გვერდით რეაქციას, რომელიც დაკავშირებულია EACA-ს გამოყენებასთან (მაგრამ არა ტრანექსამის მჟავას გამოყენებასთან) და ჩვეულებრივ ადგილი აქვს მაღალი დოზების ადმინისტრირებისას რამდენიმე კვირის განმავლობაში.
- EACA-ს გამოყენებასთან ასოცირებული მიოპათია ხშირად მტკივნეულია და დაკავშირებულია კრეატინ კინაზას გაზრდილ დონეებთან და აგრეთვე მიოგლობინურიასთანაც კი. EACA-ის გამოყენების შეწყვეტის შემდეგ მოსალოდნელია ამ გვერდითი ეფექტის სრული ანულირება.

5.7 | არაფაქტორ ჩანაცვლებითი ნამლები

- უკანასკნელი 50 წლის განმავლობაში ჰემოფილიის მკურნალობის ფოკუსი მართული იყო დეფიციტური შედეგების ფაქტორის/ცილის ჩანაცვლებაზე; თუმცა, რეკომბინანტული ტექნოლოგია, შედეგების ბიოქიმიის უკეთ ცოდნასთან ერთად, თანდათან ცვლის მკურნალობის პარადიგმას.

შექმნის მიზეზები და მოქმედების მექანიზმი

- შეიქმნა ახალი ინოვაციური ნამლები, რომლებსაც აქვთ მიწოდების ალტერნატიული გზები (კანქვეშა ფორმა), განსხვავებული სამიზნეები, რითაც შესაძლებელია დაიძლიოს ახლანდელი შედეგ-

ბის ფაქტორ კონცენტრატების ჩანაცვლებით თერაპიასთან ასოცირებული პრობლემები (მაგ, ინტრავენური ადმინისტრირება, ხანმოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი, ინჰიბიტორის წარმოქმნის რისკი). მათთან დაკავშირებულია გაუმჯობესებული PK პროფილი, არ ახასიათებთ ადმინისტრირების სირთულე და ამდენად, შესაძლოა გაადვილდეს მკურნალობის რეჟიმის დაცვა.

შემცვლელი თერაპია

- შემცვლელი თერაპია ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიისგან განსხვავდება იმით, რომ ალტერნატიული ჰემოსტატიური აგენტი ხდება შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლება. ფაქტორის შემცვლელი მედიკამენტი ემიციზუმაბი არის პირველი და, ჯერჯერობით, ერთადერთი ლიცენზირებული შემცვლელი თერაპიის წარმომადგენელი პროდუქტი ამ გაიდლაინის გამოქვეყნების დროს.
- ემიციზუმაბი არის ქიმერული ბისპეციფიკური ანტისხეული, რომელიც მიმართულია ფერმენტ FIXa-სა და პროფერმენტ FX-ის წინააღმდეგ. ის, მსგავსად FVIII-ისა, ასრულებს კოფაქტორულ ფუნქციას ჰემოფილია A-ს მქონე, ინჰიბიტორიან ან ინჰიბიტორის არ მქონე, პაციენტებში. ემიციზუმაბი უკავშირდება FIX-ს, FIXa-ს, ფ.X-სა და ფ.Xa-ს; თუმცა, FIXa-ის კატალიზების შემდგომ ფ.X-ის აქტივაციასა და ტენაზას ფორმირებას ასტიმულირებს ემიციზუმაბის აფინიტეტი FIX-სა და ფ.X-ს მიმართ.^{74,75}
- ემიციზუმაბის საკვანძო უპირატესობებია: მისი ადმინისტრირების კანქვეშა გზა, ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი, მაღალი ეფექტურობა სისხლდენის პრევენციის თვალსაზრისით და FVIII-ის დეფიციტის მქონე ინჰიბიტორული ან არაინჰიბიტორული ფორმის პაციენტებში სისხლდენითი ეპიზოდების სიხშირის შემცირება.
- იქედან გამომდინარე, რომ ბიოქიმიურად ემიციზუმაბი განსხვავდება FVIII-სგან, კვლავ რჩება მრავალი კითხვა მისი მოქმედების გრძელვადიან ეფექტზე სახსრის დაზიანების თვალსაზრისით და ასევე ინჰიბიტორის არ მქონე პაციენტებში იმუნოგენურობასთან დაკავშირებით.
- ემიციზუმაბი არ არის განკუთვნილი მწვავე სისხლდენის ეპიზოდების სამკურნალოდ. ძლიერი სისხლდენის ეპიზოდების მკურნალობისას საჭიროა სიფრთხილის გამოჩენა ისეთ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ემიციზუმაბით პროფილაქტიკა, რადგან პარალელურად aPCC-ის ადმინისტრირებისას რამდენიმე პაციენტს განუვითარდა ვენური თრომბოემბოლია ან თრომბოზული მიკროანგიოპათია,⁷⁶ კონსულტაციისთვის მიმართეთ ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრს და რისკის მართვის სპეციალისტებს.

რეკომენდაცია 5.7.1:

- ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ინჰიბიტორი, ჰმრ რეკომენდაციას უწევს ემიციზუმაბის გამოყენებას რეგულარული პროფილაქტიკისთვის.
- შენიშვნა: ჰმრ აცხადებს, რომ ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც არ აქვთ ინჰიბიტორი, შესაძლებელია ემიციზუმაბის გამოყენება რეგულარული პროფილაქტიკისთვის. CB

ჰემოსტაზის დამაბალანსებელი აგენტები

- ჰემოსტაზის სისტემა არეგულირებს ბალანსს პროკოაგულანტებსა (მაგ, შედედების ფაქტორები) და ბუნებრივ ანტიკოაგულანტებს (მაგ, ანტი-თრომბინი, ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი [TFPI] და გააქტიურებული პროტეინ C) შორის. სისხლდენითი დაავადებები წარმოადგენს პროკოაგულანტების დეფიციტის შედეგს, ხოლო ბუნებრივი ანტიკოაგულანტების ნაკლებობა ზრდის თრომბოზის განვითარების რისკს.
- ჰემოფილიას, ჩვეულებრივ, მკურნალობენ დეფიციტური პროკოაგულანტური ცილის ჩანაცვლებით ან შემოვლითი აგენტებით (როცა არსებობს ინჰიბიტორები). ჰემოსტაზის აღდგენა შესაძლებელია ბუნებრივი ანტიკოაგულანტების ინჰიბიტორების გზითაც. ეს დადასტურდა მაშინ, როცა პაციენტში თრომბოფილური რისკ-ფაქტორების თანადამემკვიდრებამ შეამსუბუქა ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმის კლინიკური ფენოტიპი. ამასთან, თრომბინის წარმოქმნა მომატებულია, როცა ჰემოფილიასთან ერთად ადგილი აქვს თრომბოფილიის ზოგიერთი ფორმის (მაგ, პროტეინ C-ის დეფიციტი) თანადამემკვიდრებას.
- ფიტუსირანი არის რნმ-ზე მოქმედი საშუალება, რომელიც უშუალოდ მოქმედებს ანტითრომბინის მესენჯერ რნმ-ზე და თრგუნავს ანტითრომბინის წარმოქმნას ღვიძლში.⁷⁷ ამ პრეპარატს აქვს ის უპირატესობა, რომ მისი ადმინისტრირება ხდება კანქვეშ, აქვს ხანგრძლივი ნახევარდაშლის პერიოდი და, მისი მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, მისი გამოყენება შეიძლება ჰემოფილია A და ჰემოფილია B-ის მქონე პაციენტებში როგორც ინჰიბიტორული, ასევე არაინჰიბიტორული ფორმის შემთხვევაში.
- სისხლდენის პრევენციისთვის ყველაზე ეფექტურია ანტითრომბინის სუპრესია 75%-ით. ძლიერი სისხლდენის მკურნალობა შესაძლებელია FVI/II/FIX ჩანაცვლებითი თერაპიით ან შემოვლითი აგენტებით, მაგრამ ზედმეტი პროკოაგულაციური აქტივობის რისკის შესამცირებლად აუცილებელია მათი დაბალი დოზებით გამოყენება.
- ანტი-TFPI ანტისხეულები წარმოადგენს კლინიკური კვლევის ეტაპზე მყოფ კიდევ ერთ

თერაპიულ საშუალებას. განვითარების პროცესშია განსხვავებული ანტი-TFPI ანტისხეულები, ყველა მათგანი უკავშირდება TFPI-ის K2 დომენის ან როგორც K1, ისე K2 დომენის და ამ გზით იცავს ფ.Xa-სა და FVIIIa-ს ინჰიბიტორებისგან.⁷⁸ ამ წამლების ადმინისტრირება შესაძლებელია კანქვეშა გზითაც, ისინი ახდენენ ჰემოსტაზის სტაბილიზებას ჰემოფილია A-სა და B-ს მქონე პაციენტებში, როგორც ინჰიბიტორული ასევე არაინჰიბიტორული ფორმის შემთხვევაში, მაგრამ მათი მოქმედების ხანგრძლივობა ლიმიტირებულია სამიზნით-გაშუალებული წამლის დისპოზიციით (TMDD). ფიტუსირანის გამოყენებისას საჭიროა მკაცრი მონიტორინგი, რათა მიწმამდე შემცირდეს თრომბოზის განვითარების რისკი. ორი ანტი-TFPI კლინიკური პროგრამა ჯერ კიდევ მიმდინარეობს, მაშინ როცა სხვაში ორ კვლევაში გამოვლინდა თრომბოზული გართულებები. ერთი კლინიკური პროგრამა შეწყდა სრულად, ხოლო კიდევ ერთი შეჩერდა დროებით - გვერდითი მოვლენების გამო.

- ასევე იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა, თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში, თავი 8: შედედების ფაქტორის ინჰიბიტორები და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/ inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. Online Registry of Clotting Factor Concentrates. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e164-e172.
6. 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;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation

- of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54(5):1406-1417.
 11. Farrugia A, Liumbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus*. 2018;16(6):525-534.
 12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-832.
 13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):277-288.
 14. Hemophilia of Georgia. Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebranddisease-2>. Accessed September 25, 2019.
 15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-2465.
 16. 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):676-685.
 17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitzski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-734.
 18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
 19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505.
 20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-759.
 21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
 22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):2044-2048.
 23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-1600.
 24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
 25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-2044.
 26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493-508.
 27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf*. 2015;38(5):455-479.
 28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res*. 2016;33(9):2239-2249. Chapter 5: Hemostatic Agents 79
 29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
 30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-1030.
 31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
 32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;24(3):348-358.
 33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1437-1441.
 34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
 36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(12):345-352.
 37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
 38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):551-556.
 39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
 40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
 41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
 42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
 43. 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;179-186.
 44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
 45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wave-length ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
 46. 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-S73.
 47. 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(1):48-61.
 48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
 49. 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(5):504-509.
50. Van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
 51. Loomans JI, Kruip M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
 52. 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):258-266.
 53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
 54. 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.
 55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
 56. 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.
 57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
 58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
 59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
 60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
 61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.
 62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31(3):199-202.
 63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
 64. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014;20(2):158-167.
 65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.
 66. 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):443-444.
 67. 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):270-275.
 68. 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):212-220.
 69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
 70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-2414.
 71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(3):369-375.
 72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-549.
 73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-16. 80 WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition
 74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228.
 75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
 76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
 77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
 78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 6: პროფილაქტიკა ჰემოფილიაში

მანუელ კარკაო¹ | ჰ. მარიჯკევან დენ ბერგი² | ემნა გუიდერი³ | ქეით ქეარი⁴ | მანუელა ბაარსლაგი⁵ | ლიზა ბეგლი⁶ | ფრანცისკო დე პაულა კარეტა⁷ | როლფ კ. ლუნგი⁸ | მარგარეტ ვ. რაგნი⁹ | ელენა სანტაგოსტინო¹⁰ | გლენ ფ. პირსი¹¹ | ალოკ სრივასტავა¹²

- 1 პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, პემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, ჰოსპიტალი დაავადებული ბავშვებისთვის, ტორონტო, ონტარიო, კანადა
- 2 PedNet ჰემოფილიის კვლევის ფონდი, ბაარნი, ნიდერლანდები
- 3 სამედიცინო სკოლა, ტუნისის ელ მანარის უნივერსიტეტი, ჰემოფილიის ცენტრი, აზიზა ოთმანა ჰოსპიტალი, ტუნისი, ტუნისი
- 4 შედეგებისა და გამოცდილების კვლევის ცენტრი, ბავშვთა ჯანმრთელობის, ავადობის და შეზღუდული შესაძლებლობების კვლევის გაერთიანება (ORCHID) და დიდი ორმონდის ქუჩის ბავშვთა ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 5 ბემელი, ნიდერლანდები
- 6 ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 7 ფარმაციისა და კვების დეპარტამენტი, ესპირიტო სანტო ალევრეს ფედერალური უნივერსიტეტი, ალევრე, ესპირიტო სანტო, ბრაზილია
- 8 კლინიკური მეცნიერებების დეპარტამენტი - პედიატრია, ლუნდის უნივერსიტეტი, ლუნდი, შვეიცარია
- 9 პემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 10 ანუელო ბიანკი ბონომის ჰემოფილიისა და თრომბოზის ცენტრი, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, მილანი, იტალია და ზობი, ბაზელი, შვეიცარია
- 11 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 12 პემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი
ამ თავში განხილულია პროფილაქტიკა ჰემოფილიის მქონე იმ პირებში, რომელთაც არ აქვთ VIII და IX ფაქტორების მიმართ ინჰიბიტორი. ინჰიბიტორის მქონე პაციენტების პროფილაქტიკაზე ინფორმაციის მისაღებად იხილეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

ყველა განცხადება, რომელიც განსაზღვრულია როგორც რეკომენდაცია, არის კონსენსუსზე დაფუძნებული. აღინიშნება ასე: CB..

6.1 | შესავალი

- ჰემოფილიაში პროფილაქტიკა გულისხმობს თერაპიული საშუალებების რეგულარულ ადმინისტრირებას სისხლდენის პრევენციისთვის. განსაკუთრებით საყურადღებოა სახსრებში სისხლდენა, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ართროპათია და ფიზიკური შესაძლებლობების შეზღუდვა. პროფილაქტიკა ჰემოფილიის მქონე პირებს საშუალებას აძლევს იცხოვრონ ჯანმრთელად და აქტიურად, რაც გულისხმობს უმრავლეს ფიზიკურ და სოციალურ აქტივობებში ჩართულობას (სახლში, სკოლაში სამსახურში და საზოგადოებაში), ჰემოფილიის არ მქონე პოპულაციის მსგავსად.
- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების (CFC) საშუალებით პროფილაქტიკა ცნობილია როგორც რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპია. ის ამით განსხვავდება ეპიზოდური ჩანაცვლებითი თერაპიისგან (სხვანაირად ცნობილია როგორც საჭიროების დროს ან მოთხოვნის დროს თერაპია), რაც გულისხმობს CFC-ების ადმინისტრირებას მხოლოდ სისხლდენის დროს.¹ ეპიზოდური მკურნალობა, მიუხედავად გამოყენებული CFC-ების დოზირებისა, მართალია მნიშვნელოვანია ტკივილის შემსუბუქებისა და სისხლდენის შეჩერებისთვის, თუმცა საგრძნობლად ვერ ცვლის სისხლდენის პროფილს და შედეგად, მაინც ვითარდება ძვალსაქსროვანი სისტემის დაზიანება და სისხლდენით გამოწვეული სხვა გართულებები.
- ამიტომ პროფილაქტიკა უფრო მეტად არის

რეკომენდებული ვიდრე ეპიზოდური მკურნალობა. იმ ქვეყნებში, რომელთაც არ აქვთ ძლიერი ჯანდაცვის სისტემა და ამასთან აქვთ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების შეზღუდული რაოდენობა, შესაძლოა გამოყენებული იყოს პროფილაქტიკური მკურნალობის ნაკლებად ინტენსიური რეჟიმები. (ნახეთ 6.9 პროფილაქტიკის დანახარჯები.) ყველა ქვეყანაში საბოლოო მიზანს წარმოადგენს ის, რომ პაციენტებს არ ჰქონდეთ სისხლდენა (მიღწეული იყოს „წული“ სისხლდენა).

- ინოვაციური არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიული საშუალებების გამოჩენამ, რომლებიც უმეტეს შემთხვევაში კანქვეშ კეთდება, შეცვალა პროფილაქტიკური მკურნალობის ცნება და ახლა ის განისაზღვრება, როგორც ჰემოსტატიური აგენტის/აგენტების რეგულარული ადმინისტრირება (ინტრავენური, კანქვეშა და სხვა სახით), რაც ჰემოსტაზის გაძლიერების გზით ეფექტურად მოახდენს სისხლდენების პრევენციას ჰემოფილიის მქონე პირებში.^{2,3}

რეკომენდაცია 6.1.1:

- ჰემოფილია A ან B-ის მძიმე ფენოტიპის მქონე პაციენტებისთვის (საყურადღებოა, რომ ეს მოიცავს იმ საშუალო სიმძიმის პაციენტებს, რომელთაც აქვთ მძიმე ფენოტიპი) ჰმფ მკაცრად უნევს რეკომენდაციას, რომ ისინი უნდა იმყოფებოდნენ პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმზე, რაც საკმარისი იქნება სისხლდენის პრევენციისთვის ნებისმიერ დროს, თუმცა პროფილაქტიკური

რეჟიმი უნდა იყოს ინდივიდუალურად მორგებული, პაციენტის სისხლდენის ფენოტიპის, სახსრების სტატუსის, ინდივიდუალური ფარმაკოკინეტიკის, პაციენტის თვითშეფასებისა და სურვილის გათვალისწინებით.

- **შენიშვნა:** ინდივიდუალური პროფილაქტიკა ნიშნავს, რომ თუ პაციენტს მაინც აღენიშნება სისხლდენით ეპიზოდები, პროფილაქტიკური რეჟიმი უნდა გაძლიერდეს (დოზირება/სიხშირე ან ორივე), რათა მოხდეს სისხლდენის პრევენცია.
- **შენიშვნა:** იმ ქვეყნებში, რომელთა ჯანდაცვის სისტემებსაც აქვთ შეზღუდული რესურსები, ჰმფ მაინც რეკომენდაციას უწევს პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმს ეპიზოდურთან შედარებით. ამასთან დასაშვებია, რომ გამოყენებული იყოს ნაკლებად ინტენსიური პროფილაქტიკური რეჟიმი. CB
- ნახეთ 6.9 ჯანდაცვის ეკონომიკა პროფილაქტიკის დროს და 6.10 დაბალ დოზიანი პროფილაქტიკა CFC-ზე შეზღუდული წვდომის მქონე პირებისთვის.

სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორით

ჩანაცვლებითი თერაპია

- პროფილაქტიკა ჩვეულებრივ განისაზღვრება როგორც დეფიციტური ფაქტორ VIII (ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში) და ფაქტორ IX-ს (ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებში) კონცენტრატების რეგულარული ინტრავენური ინფუზია, რომლის მიზანია FVIII/IX-ის დონის გაზრდა ამ პაციენტებში და შედეგად, სისხლდენის პრევენცია.¹ პროფილაქტიკის ამგვარი კონვენციური განმარტებით მთავარი აქცენტი კეთდება სახსარშიდა სისხლდენის პრევენციასა და ძვალსახსროვანი სისტემის ჯანმრთელობის შენარჩუნებაზე.
- პროფილაქტიკის მიზანს წარმოადგენს, რომ ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პირს (FVIII/IX-ის ბაზისური დონე < 1 სე/დლ [1%]) ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე შეეცვალოს სისხლდენითი ფენოტიპი და გახდეს ისეთი, როგორიცაა ჰემოფილიის საშუალო და მსუბუქი ფორმის პირებში. ეს უნდა მოხდეს ფაქტორის დონის მუდმივად 1 სე/დლ (1%)-ზე მეტის ფარგლებში შენარჩუნების გზით.⁴
- ეს ეფუძნებოდა იმ დაკვირვებას, რომლის მიხედვითაც ჰემოფილიის საშუალო სიმძიმის ფორმის მქონე პირებში იშვიათად ვითარდება სპონტანური სისხლდენა და ამდენად გაცილებით კარგ მდგომარეობაში აქვთ სახსრების ფუნქცია.
- თუმცა, დაკვირვების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ფაქტორის დონის 1-3 სე/დლ (1%-3%) შენარჩუნება არ არის საკმარისი სისხლდენის ტოტალური პრევენციისთვის ჰემოფილიის მქონე ყველა პირში და ასეთ დროს პერიოდულად ადგილი აქვს კლი-

ნიკურ და სუბკლინიკურ სისხლდენებს, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს სახსრის პროგრესირებად დაზიანებას დროთა განმავლობაში.⁵

- ჩვეულებრივ, რაც მეტია ფაქტორის დონე სისხლში, მით უფრო ნაკლებია სისხლდენა. ყოველი 1%-ით გაზრდილი ბაზისური ფაქტორის რაოდენობა (ჰემოფილიის მქონე პირებში, რომლებიც არ იმყოფებიან პროფილაქტიკაზე) ნიშნავს სისხლდენების რაოდენობის გარკვეულ შემცირებას. როცა ბაზისური FVIII:C დონე არის 15 სე/დლზე (15%-ზე) მეტი, სპონტანური სისხლდენა არის იშვიათი. 6-8 იგივე შეიძლება ითქვას FIX:C დონესა და სისხლდენის სიხშირის უკუკავშირზეც, თუმცა ეს კავშირი უფრო ნაკლებადაა შესწავლილი. ამის მსგავსად, შეიძლება ითქვას, რომ რაც უფრო მეტი ხნის განმავლობაში აქვს პაციენტს FVIII-ის დონე უფრო დაბალი ვიდრე 1 სე/დლ (1%), მით უფრო მეტია იმის შანსი, რომ განვითარდეს ძლიერი სისხლდენა პროფილაქტიკური მკურნალობის პერიოდში.⁶

გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია

- გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის (EHL) CFC-ის გამოყენება შეესაბამება პროფილაქტიკის კონვენციურ განმარტებას, თუმცა ის კიდევ უფრო ამბიციურია ვიდრე უბრალოდ მძიმე ფორმის მქონე პაციენტის ფენოტიპის საშუალო ფორმის ფენოტიპად გარდაქმნა.
- ამ მხრივ უნდა აღვნიშნოთ, რომ EHL FIX პროდუქტების გამოყენების შედეგად პაციენტის FIX დონე უტოლდება ჰემოფილიის არ მქონე პირის დონეს (>40 სე/დლ [40%]) დროის დიდი პერიოდის განმავლობაში და მორიგი ინფუზიის წინ ფაქტორის დონე შესაბამება ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის დონეს (5-40 სე/დლ [5-40%]).⁹
- მართალია CFC-ით პროფილაქტიკა არის ჰემოფილიის მკურნალობის ძირითადი მეთოდი ბოლო რამდენიმე ათეული წლის განმავლობაში, თუმცა ახალი ტიპის თერაპიული საშუალებების გამოგონებამ მკურნალობის სპექტრში გარკვეული ცვლილებები შეიტანა.

არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია

- არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიისგან იმით განსხვავდება, რომ ამ დროს ჰემოსტაზი უმჯობესდება განსხვავებული მექანიზმით ვიდრე ეს ხდებოდა FVIII/IX ჩანაცვლებისას. პირველი და ამ პუბლიკაციის დროისათვის ერთადერთი არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიული საშუალება, რომელიც გამოიყენება ჰემოფილია A-ს დროს არის ემიციზუმაბი.¹⁰ ემიციზუმაბი აქტივობით FVII-ის კოფაქტორის მსგავსია. ის კეთდება კანქვეშ,

კვირაში ერთხელ და ზოგიერთ შემთხვევაში მისი გაკეთება შეიძლება დაინიშნოს ისეთი დაბალი სიხშირით, როგორიცაა 2 ან 4 კვირაში ერთხელ.¹¹ (ნახეთ 6.5 პროფილაქტიკა არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიით).

CFC-ით პროფილაქტიკის ძირითადი განსაზღვრება და კონცეფცია

- პროფილაქტიკა ხასიათდება იმის მიხედვით, თუ როდის არის ის დაწყებული და რა ინტენსივობით. ეს განსაზღვრება ეხება როგორც ჰემოფილია A-ს, ასევე ჰემოფილია B-ს. (ნახეთ ცხრილები 6-1 და 6-2.)

პროფილაქტიკის დაწყება: დრო და მიდგომა

- პროფილაქტიკის დაწყების ასაკი მომავალში გრძელვადიანი კლინიკური შედეგების მთავარი განმსაზღვრელია.
- ჰემოფილიის მქონე პირებს, რომლებიც ადრეული ასაკიდან იმყოფებიან პროფილაქტიკურ მკურნა-

ლობაზე (პირველადი ან მეორადი პროფილაქტიკა), უკეთესი შედეგები აქვთ გრძელვადიან პერიოდში.¹² (ნახეთ ცხრილი 6-1 პროფილაქტიკის განსაზღვრა.) ამასთან, პროფილაქტიკის ადრეულ ასაკში დაწყება ამცირებს ინტრაკრანიალური ჰემორაგიის განვითარების რისკს, რაც განსაკუთრებით ხშირია ადრეული ასაკის ბავშვებში.¹³

- ხანგრძლივმა კოჰორტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ადრეულ ასაკში, პროფილაქტიკის დაწყებამდე, სახსრებში განვითარებულმა სისხლჩაქცევებმა შესაძლოა (ზოგიერთი პაციენტის შემთხვევაში) მომავალში ჰემოფილური ართროპათიის ჩამოყალიბება გამოიწვიოს.¹⁴⁻¹⁶
- აქედან გამომდინარე, რეგულარული პროფილაქტიკის შესაბამისი დოზირებით ადრეულ ასაკში დაწყება უნდა განვიხილოთ ჰემოფილიის მკურნალობის სტანდარტად მანამ, სანამ ალტერნატიული გრძელვადიანი საშუალება, როგორიცაა გენური თერაპია, არ იქნება შესაძლებელი.

ცხრილი 6-1 კონვენციური პროფილაქტიკა ჰემოფილია A-სა და B-ს დროს, განსაზღვრული იმის მიხედვით, თუ როდის იქნა ის დაწყებული.

პირველადი პროფილაქტიკა	რეგულარული უწყვეტი პროფილაქტიკა, რომელიც დაიწყო სახსრის დოკუმენტირებული დაზიანების არ არსებობის დროს, რაც დადგინდა ფიზიკური გასინჯვის და რადიოლოგიური კვლევების საფუძველზე, სახსრის მეორე კლინიკურად დადასტურებულ სისხლდენამდე და 3 წლამდე ასაკში
მეორადი პროფილაქტიკა	რეგულარული უწყვეტი პროფილაქტიკა, დაწყებული სახსარში 2 ან მეტი სისხლჩაქცევის შემდგომ, მაგრამ სახსრის დაზიანებამდე; ჩვეულებრივ 3 ან მეტი წლის ასაკში
მესამეული პროფილაქტიკა	რეგულარული უწყვეტი პროფილაქტიკა, დაწყებული სახსრის დოკუმენტირებული დაზიანების შემდეგ. მესამეული პროფილაქტიკა ტიპურად არის პროფილაქტიკა, რომელიც ზრდასრულ ასაკში იწყება.

ცხრილი 6-2 კონვენციური ფაქტორ პროფილაქტიკა სტანდარტული ნახევარდაშლის CFC-ებით, განისაზღვრება ინტენსივობის მიხედვით

პროფილაქტიკის ინტენსივობა	ჰემოფილია A	ჰემოფილია B
მაღალი დოზით პროფილაქტიკა ⁴	25-40 სე FVIII/კგ ყოველ 2 დღეში (>4000 სე/კგ წელიწადში)	40-60 სე FIX/კგ კვირაში 2-ჯერ (>4000 სე/კგ წელიწადში)
საშუალო დოზით პროფილაქტიკა	15-25 სე FVIII/კგ კვირაში 3 დღე (1500-4000 სე/კგ წელიწადში)	20-40 სე FIX/კგ კვირაში 2-ჯერ (2000-4000 სე/კგ წელიწადში)
დაბალი დოზით პროფილაქტიკა (დოზირების ესკალაციით საჭიროების შემთხვევაში) ^a	10-15 სე FVIII/კგ 2-3 დღე კვირაში (1000-15000 სე/კგ წელიწადში)	10-15 სე/კგ კვირაში 2 დღე (1000-1500 სე/კგ წელიწადში)

აბრევიატურები: FIX, ფაქტორი IX; FVIII, ფაქტორი VIII; სე, საერთაშორისო ერთეული; კგ, კილოგრამი. აუნდა იყოს არჩეული ჩანაცვლებითი თერაპიის საწყის ეტაპზე, სისხლდენის პრევენციის მიზნით.

- არსებობს ინტრავენურად ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიით კონვენციური პროფილაქტიკის დაწყების რამდენიმე მიდგომა. 2 ძირითადი გზა (მაღალ-დოზიანი პროფილაქტიკა და დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკა შემდგომი ესკალაციით) ერთმანეთისგან განსხვავდება CFC-ების ადმინისტრირების სიხშირით და უფრო ნაკლებად, დოზირებით.¹⁷
- მზარდი სიხშირით პროფილაქტიკა, რომელიც იწყება ნაკლებ ინტენსიური პროფილაქტიკით (მაგ, კვირაში ერთხელ ინფუზიები) და შემდგომში მოყვება სიხშირის გაზრდა, პატარა ბავშვებსა და მათ ოჯახს საშუალებას აძლევს თანდათანობით მიეჩვიონ პროფილაქტიკას და ადვილად დაძლიონ მასთან დაკავშირებული სირთულეები (პერიფერიულ ვენაში ინფუზია).^{18,19} პატარა ბავშვები, რომლებიც იწყებენ დაბალ დოზიან პროფილაქტიკას შემდგომი ესკალაციით, უნდა იყვნენ მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ, რათა, საჭიროების შემთხვევაში, დროულად გაძლიერდეს პროფილაქტიკა (ყველა პაციენტთან ან სისხლდენის სიმპტომების მიხედვით), რაც მოახდენს სისხლდენებისა და ართროპათიის ჩამოყალიბების პრევენციას.
- ნაკლებად ინტენსიური პროფილაქტიკის დაწყება და შემდგომი გაძლიერება ოჯახს უადვილებს პროფილაქტიკის დაწყებასა და მასთან დაკავშირებულ სირთულეებთან გამკლავებას. ამ მიდგომის გამოყენებისას ასევე ნაკლებად ხდება აუცილებელი ვენაში ჩასადგმელი კათეტერის (CVAD) გამოყენება. თუმცა აღსანიშნავია, რომ დაბალი ინტენსივობის პროფილაქტიკის პერიოდში უფრო მაღალია სისხლდენების განვითარების რისკი, სანამ არ გაძლიერდება პროფილაქტიკა.^{20,21}
- ჰემოფილია A-ს მქონე პირებს, რომლებიც იწყებენ FVIII CFC-ის ჩანაცვლებით თერაპიას დაბალი დოზებით, ნაკლებად აქვთ ინჰიბიტორის განვითარების რისკი (დაუდასტურებელი), რადგან თავიდანვე მაღალი დოზებითა და მაღალი სიხშირით გაკეთებული ინფუზიები ასოცირებულია ინჰიბიტორის განვითარების გაზრდილ შემთხვევებთან.²²
- ჰემოფილიის მძიმე/საშუალო სიმძიმის ფორმის მქონე პირებთან, რომელთაც ადრეულ ასაკშივე აღენიშნებათ სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენები, პროფილაქტიკა თავიდანვე მაღალი დოზებით უნდა დაიწყოს.
- ის საკითხი, თუ როგორ ან როდის მოხდება პროფილაქტიკის დაწყება სტანდარტული ნახევარდაშლის პერიოდის მქონე (SHL) CFC-ებით თუ გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის მქონე (EHL) CFC-ებით, ერთმანეთისგან მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება. ორივე შემთხვევაში პროფილაქტიკა უნდა დაიწყოს თავიდანვე მაღალი დოზებით

და ხშირი ინფუზიებით ან დაბალი სიხშირით და შემდგომი ესკალაციით.

- გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის მქონე CFC-ით ნაკლები სიხშირის ინფუზიები (მაგ, კვირაში ერთხელ) შესაძლოა საკმარისი იყოს ბევრი ინდივიდისთვის, განსაკუთრებით მათთვის, რომელთაც აქვთ ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმა და იღებენ EHL მქონე FIX CFC-ებს. ვინაიდან EHL მქონე CFC-ების ადმინისტრირება ხდება ი/ვ-ად, ეს პრობლემად რჩება მცირე ასაკის ბავშვებისთვის, რომლებთანაც რთულია პერიფერიული ვენაპუნქციის შესრულება.¹⁷
- არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიით პროფილაქტიკის დაწყების დრო ჯერ კიდევ არ არის სრულყოფილად შესწავლილი და შესაბამისად, განსაზღვრული. რამდენადაც ემიციზუმების ადმინისტრირება ხდება კანქვეშ, მას არ ახლავს ვენაში გაკეთების სირთულე. შესაძლებელია მისი დაწყება იმავე დროს, რა დროსაც ხდება CFC-ებით პროფილაქტიკის დაწყება ან უფრო ადრეც, თუმცა მონაცემები ჯერ კიდევ ცოტაა.²³ მომავალი კვლევებია საჭირო ემიციზუმების ახალშობილობის ასაკში დაწყების საკითხთან დაკავშირებით.²⁴
- ნახეთ ცხრილი 6-1 და 5-2, ზემოთ, და თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ინჰიბიტორების ტესტირება

რეკომენდაცია 6.1.2:

- ჰემოფილია A-სა და B-ს მძიმე ფორმის მქონე პედიატრიული პაციენტებისთვის ჰმფ რეკომენდაციას უნევს პროფილაქტიკის დაწყებას ადრეულ ასაკში შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით (სტანდარტული ან გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FVIII/IX) ან ჰემოსტატიური აგენტით (-ებით) სახსრის დაზიანებამდე და იდეალურ შემთხვევაში 3 წლამდე ასაკში, რათა მოხდეს სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების პრევენცია, მათ შორის ჰემართროზისა, რასაც შესაძლოა სახსრის დაზიანება მოყვეს. CB

რეკომენდაცია 6.1.3:

- მოზარდი ან მოზრდილი ჰემოფილიის მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ დაზიანებული სახსარი და ჯერ კიდევ არ დაუწყიათ პროფილაქტიკა, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს მესამეულ პროფილაქტიკის ჩატარებას, რათა შემცირდეს ჰემართროზების, სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების რიცხვი და ასევე შეფერხდეს ჰემოფილური ართროპათიის პროგრესირება. CB

პროფილაქტიკის ინტენსივობა

- მიუხედავად იმისა, რომ პროფილაქტიკა ინტენსივობის მიხედვით ძირითადად იყოფა როგორც მაღალი, საშუალო და დაბალი დოზიანი,

ალსანიშნავია, რომ ინტენსივობა განისაზღვრება როგორც დოზით, ასევე სიხშირით, ისე, რომ მაღალი დოზირება უმეტესწილად მოიცავს მაღალი დოზისა და მაღალი სიხშირის კომბინაციას, ხოლო დაბალი დოზირება ჩვეულებრივ გულისხმობს დაბალი დოზისა და დაბალი სიხშირის კომბინაციას, თუმცა არა ყოველთვის.

- ნახეთ 6.6 ფიქსირებული/არა-მორგებული ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმები, ქვემოთ, და 6.7 მორგებული ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმები, ქვემოთ.

6.2 | პროფილაქტიკის სარგებელი (უპირატესობები)

პროფილაქტიკა შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების გამოყენებით

- პროფილაქტიკის ყველა ფორმას (მაღალი/საშუალო/დაბალი დოზით CFC-ების გამოყენებით, ასევე არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი აგენტებით, მაგ, ემიციზუმებით) გააჩნია მნიშვნელოვანი უპირატესობა ეპიზოდურ თერაპიასთან შედარებით. კონვენციური მაღალი დოზით და საშუალო დოზით პროფილაქტიკა, რომელიც დაწყებულია ადრეულ ასაკში, იძლევა საშუალებას, რომ 90%-ზე მეტით შემცირდეს სახსარშიდა სისხლდენა, სახსარშიდა სისხლდენის წლიური რაოდენობა (AJBRs) 3-ზე ნაკლები იყოს, ასევე მნიშვნელოვნად შემცირდეს სახსრის დაზიანება და შედეგად, სახსრის დეგენერაციული დაავადება.^{12,25}
- პროფილაქტიკა იცავს პაციენტს ასევე ჰემოფილიისთვის დამახასიათებელი სხვა სისხლდენების განვითარებისგან, მათ შორის მნიშვნელოვნად მცირდება ინტრაკრანიალური სისხლდენის განვითარების რისკიც.¹³
- გრძელვადიანი უპირატესობები მოიცავს: სახსრებისა და კუნთებში ქრონიკული ტკივილის, ფუნქციური შეზღუდვებისა და ფიზიკური შესაძლებლობების შეზღუდვის, ორთოპედიული ქირურგიული ოპერაციის, ჰოსპიტალიზაციის, გადაუდებელი დახმარების ოთახში ვიზიტების, საავადმყოფოში ყოფნის ხანგრძლივობის შემცირებას; ეს ყველაფერი კი, თავის მხრივ, განაპირობებს უფრო მაღალ ჩართულობას (ე.ი. რეგულარულ დასწრებას) საგანმანათლებლო, რეკრეაციულ და პროფესიულ აქტივობებში, ცხოვრების გაუმჯობესებული ხარისხით.²⁶
- ამ უპირატესობების გამო ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია (ჯანმო), ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია (ჰმფ) და ბევრი ნაციონალური და საერთაშორისო ჰემოფილიის ორგანიზაცია ადასტურებს, რომ ადრეული პროფილაქტიკა არის ჰემოფილიის მძიმე ფენოტიპის მქონე ბავშვების

მკურნალობის სტანდარტი.²⁷ ისინი რეკომენდაციას უწევენ პროფილაქტიკის გაგრძელებას მთელი სიცოცხლის მანძილზე. დამატებით უნდა აღინიშნოს, რომ ჰემოფილიის მძიმე ფენოტიპის მქონე ზრდასრულებმა, რომლებიც ჯერ არ არიან პროფილაქტიკაზე, ასევე უნდა დაიწყონ პროფილაქტიკა.²²

პროფილაქტიკა არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი ნამღებების გამოყენებით

- არაერთმა კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ემიციზუმებით პროფილაქტიკა დაკავშირებულია სისხლდენების მნიშვნელოვან შემცირებასთან (წლიური სისხლდენის რაოდენობა [ABR] 1,5) და უფრო დაბალ წლიური სისხლდენის რაოდენობასთან ვიდრე ეს იყო CFC-ებით პროფილაქტიკის დროს. ემიციზუმებთან დაკავშირებით გრძელვადიანი შედეგების შეფასებისთვის მეტი კვლევაა საჭირო. მონაცემები სხვა არა-ფაქტორ მედიკამენტებით პროფილაქტიკასთან დაკავშირებით კიდევ უფრო მწირია.

რეკომენდაცია 6.2.1:

- ჰემოფილია A-სა და B-ს მძიმე ფენოტიპის მქონე პირებისთვის, განსაკუთრებით ბავშვებისთვის, ჰმფ რეკომენდაციას უწევს რეგულარულ, გრძელვადიან პროფილაქტიკას, როგორც მკურნალობის სტანდარტს, რაც საშუალებას იძლევა მოხდეს ჰემართროზის, სხვა სპონტანური და ძლიერი სისხლდენის განვითარების პრევენცია და ასევე, შენარჩუნდეს ჯანმრთელი ძვალსახსროვანი სისტემა, გაუმჯობესდეს ცხოვრების ხარისხი. როცა პროფილაქტიკა არ არის შესაძლებელი, მწვავე სისხლდენების სამკურნალოდ აუცილებელია ეპიზოდური თერაპია, თუმცა ასეთი მკურნალობით არ ხდება გრძელვადიან პერიოდში სახსრების დაზიანებისგან დაცვა.
- შენიშვნა: გრძელვადიან პერიოდში, ადრეული და რეგულარული პროფილაქტიკა ბავშვებისთვის ამცირებს ჰემართროზებს და სხვა ჰემოფილურ სისხლდენებს, უზრუნველყოფს ზოგადი ჯანმრთელობისა და ჯანსაღი სახსრების შენარჩუნებას, ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების რიცხვსა და მიმართვიანობას, აგრეთვე შესაძლოა თავიდან აგვაცილოს ორთოპედიული დახმარების, მათ შორის ქირურგიული ინტერვენციის საჭიროება მომავალში. CB

6.3 | სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორით პროფილაქტიკა

- ყველა სტანდარტული ნახევარდაშლის მქონე ფაქტორ კონცენტრატს (პლაზმისგან წარ-

მოებულს, ასევე რეკომბინანტულს) აქვს მსგავსი ფარმაკოკინეტიკური მახვენებლები. სტანდარტული ნახევარდაშლის მქონე CFC-ების მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი მოითხოვს პროფილაქტიკისას ხშირი ვენაპუნქციის ჩატარებას (3-4-ჯერ კვირაში FVIII-სთვის და 2-3-ჯერ კვირაში FIX-სთვის); ამის გამო ხშირად საჭირო ხდება პატარა ბავშვებში ცენტრალური ვენური კათეტერის ჩადგმა და ასევე რთულია მკურნალობის რეჟიმის დაცვა უფროსი ასაკის ბავშვებსა და ზრდასრულებში.²⁸

- სტანდარტული ნახევარდაშლის მქონე CFC-ებით პროფილაქტიკის დროს ძნელია დეფიციტური ფაქტორის მინიმალური დონე 1 სე/დლ-ზე (1%) მეტზე შევინარჩუნოთ; ამისთვის საჭირო იქნება უფრო ხშირი ინფუზიები (შესაძლოა ყოველდღიური), რაც ბევრი პაციენტისთვის არ არის მისაღები ან შესაძლებელი.
- პროფილაქტიკაზე მყოფი ჰემოფილიის მქონე პირის ინდივიდუალური ფაქტორის დონეები განისაზღვრება:
 - პროფილაქტიკის რეჟიმით (დოზა და გადასხმის სიხშირე), რომელზეც იმყოფება პაციენტი;
 - მისი ინდივიდუალური ფაქტორის ფარმაკოკინეტიკით (PK), (ფაქტორის დონის აღდგენა და ნახევარდაშლა/კლირენსი ანუ სრული დაშლა);
 - გამოყენებული CFC-ის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრებით. (ნახეთ ცხრილი 6-3.)

რეკომენდაცია 6.3.1:

- ჰემოფილია A-ს ან B-ს მძიმე ფენოტიპის მქონე პირებისთვის შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით (სტანდარტული ან გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის) პროფილაქტიკა რეკომენდებულია ისეთი დოზით და დოზებს შორის ინტერვალით (დამოკიდებულია შედეგების ფაქტორ კონცენტრატის ფარმაკოკინეტიკაზე [ფკ]), რომელიც უზრუნველყოფს ამ პირებში ფაქტორის საკმარისი რაოდენობით მუდმივად ცირკულირებას, რაც მოახდენს ჰემარტოზების, სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების პრევენციას, ინდივიდუალური საჭიროებებისა და ცხოვრების სტილის გათვალისწინებით და ასევე შეუნარჩუნებს ძვალსახსროვანი სისტემის ფუნქციას.
- შენიშვნა: ბოლო პერიოდამდე, საკმარისად ითვლებოდა ფაქტორის ნარჩენი მინიმალური აქტივობა 1 სე/დლ-ზე (1%) შენარჩუნება, თუმცა ამჟამად ცნობილია, რომ 1%-იანი დონისას პაციენტებს მაინც აქვთ სისხლდენის განვითარების რისკი, შესაბამისად, კლინიკისტების უმრავლესობა უპირატესობას ანიჭებს დეფიციტური ფაქტორის უფრო მაღალ სამიზნე ნარჩენ დონეს (trough) (>3%-5%, ან უფრო მეტი). ბოლო

კვლევებმა აჩვენა, რომ ფაქტორის ასეთი მაღალი მინიმალური დონის პირობებში უფრო ნაკლები სისხლდენა გვხვდება. თუმცა ფაქტორის მაღალი დონის მისაღწევად საჭიროა CFC-ების გაზრდილი დოზები და უფრო ხშირი ინფუზიები. აქედან გამომდინარე, უნდა მოხდეს პროფილაქტიკის პერსონალიზება ინდივიდის აქტივობების, ცხოვრების სტილისა და მოცემული ფაქტორის ფარმაკოკინეტიკის გათვალისწინებით. CB

დღიური დოზირების დრო SHL CFC-ებისთვის

- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით პროფილაქტიკისას მნიშვნელოვანია დღიური დოზირების დროს განსაზღვრა, განსაკუთრებით კი კონვენციური ანუ მოკლე ნახევარდაშლის მქონე CFC-ების გამოყენებისას, (ე.ი. SHL FVIII/FIX). იმის გათვალისწინებით რომ SHL CFC-ებს აქვს მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი, პროფილაქტიკა იძლევა სინუსოიდალურ მრუდს ფაქტორის პიკური და მინიმალური ნარჩენი დონეებით. ეს შესაბამება იმას, თუ როდის შეუძლია პაციენტს იყოს ფიზიკურად უფრო აქტიური და როდის - არა, უსაფრთხოების თვალსაზრისით.
- იქედან გამომდინარე, რომ ადამიანების უმეტესობა დღისით უფრო აქტიურია, ლოგიკურია, რომ ასეთ დროს უპირატესობა ენიჭება SHL CFC-ების ინფუზიას დილით და არა საღამოს.

რეკომენდაცია 6.3.2:

- იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც დანიშნულ პროფილაქტიკურ რეჟიმს იცავენ, მაგრამ მაინც აღენიშნებათ ძლიერი სისხლდენები, ჰმფ რეკომენდაციას უნევს პროფილაქტიკის გაძლიერებას ფაქტორის მინიმალური დონის განსაზღვრის ფონზე და ასევე, ორთოპედიულ ინტერვენციას, თუ ამის საჭიროებაა.
- შენიშვნა: ყველა პაციენტი, რომელსაც ადრე ჰქონდა ჩანაცვლებით თერაპიაზე კარგი შედეგი, მაგრამ შეინიშნება მკურნალობის ეფექტობის შემცირება, მკურნალობის ესკალაციამდე პაციენტი უნდა შემოწმდეს ინჰიბიტორის არსებობაზე. CB

6.4 | გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის ფაქტორით პროფილაქტიკა

- შედეგების სტანდარტული ფაქტორ კონცენტრატებით პროფილაქტიკის დროს არსებულმა შეზღუდვებმა განაპირობა უკანასკნელ პერიოდში გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის CFC-ების შექმნა, წარმოება და ფართო გამოყენება.

ნახევარდაშლა/კლირენსი

- უახლესი გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის (EHL) FVIII CFC-ები ხასიათდება ნახევარდაშლა/კლირენსის ზომიერი გაუმჯობესებით (1.4-დან 1.6-ჯერ) სტანდარტული ნახევარდაშლის FVIII CFC-ებთან შედარებით. ამასთან, არ შეიმჩნევა მნიშვნელოვანი განსხვავება ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებში გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FVIII-ებს შორის. (აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთი EHL FVIII, რომელიც ჯერ კიდევ კლინიკური კვლევის ეტაპზეა, აჩვენებს ნახევარდაშლის პერიოდის 3-დან 4-ჯერ გახანგრძლივებას.) საპირისპიროდ, EHL FIX CFC-ებს ახასიათებს ნახევარდაშლის პერიოდის მნიშვნელოვანი გახანგრძლივება (3-დან 5-ჯერ და მეტი) სტანდარტული ნახევარდაშლის FIX-თან შედარებით, მაგრამ EHL FVIII-ებისაგან განსხვავებით, ნაჩვენებია მნიშვნელოვანი განსხვავებები ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებში EHL FIX CFC-ებს შორის.^{9,30-32}

დოზირება

- ჯერ არ არის განსაზღვრული რას წარმოადგენს მაღალი, საშუალო და დაბალდოზიანი პროფილაქტიკა EHL CFC-ებით, საჭიროა თუ არა ამ განსაზღვრებების განახლება, რაც იმითაა გაპირობებული, რომ ფაქტორის ბევრად უფრო მაღალი ნარჩენი მინიმალური დონის მიღწევას შესაძლებელი EHL CFC-ების, განსაკუთრებით კი EHL FIX-ების გამოყენებით. უმრავლეს შემთხვევაში, EHL FVIII-ებს აქვს SHL FVIII-ების მსგავსი ფაქტორის დონის აღდგენა და შესაბამისად, პროფილაქტიკის დროს გამოსაყენებელი დოზირებაც მსგავსია. გარკვეულ EHL FIX პროდუქტებს აქვთ უფრო მაღალი ფაქტორის დონის აღდგენა SHL FIX-თან შედარებით, რაც მიიღწევა ექსტრავასკულარულ სივრცეში მათი ნაკლები გავრცელებით; ამიტომ ამ პროდუქტების გამოყენება პროფილაქტიკურად დაბალი დოზებით უნდა მოხდეს.^{9,31} სავარაუდოა, რომ FIX ექსტრავასკულარულად გავრცელებაში განხვავება სხვადასხვა სტანდარტულ და გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FIX CFC-ს შორის მნიშვნელოვანი მაჩვენებელია მათი დამცველობითი ეფექტის განსაზღვრისას.^{33,34} ამ მიმართულებით საჭიროა მომავალი კვლევა.

დოზირების სიხშირე

- საერთო ჯამში, EHL CFC-ები საშუალებას აძლევს ჰემოფილიის მქონე პირებს ნაკლები სიხშირით ჩაიტარონ ი/ვ ინფუზიები, რათა მიაღწიონ ფაქტორის ისეთ დამცავ დონეს, რომელიც SHL CFC-ების გამოყენების დროს მიიღწევა ან აძლევს მათ საშუალებას იგივე რაოდენობის ინფუზიებით გაზარდონ ფაქტორის ნარჩენი მინიმალური trough დონე, რაც საჭიროა სისხლდენის პრევენციისთვის

ან იძლევა საშუალებას, მიღწეულ იქნას ორივე მიზანი. ინფუზიის სიხშირის ზომიერი შემცირება ან ფაქტორის ნარჩენი მინიმალური trough დონის ზომიერი გაზრდა (მოსალოდნელია, რომ ერთ-ერთი და არა ორივე) შეიძლება მიღწეული იყოს EHL FVIII კონცენტრატებით.

- ზოგიერთი (მაგრამ არა ყველა) EHL FIX კონცენტრატი იძლევა საშუალებას პაციენტებმა ნაკლები სიხშირის (მაგ, 7-14 დღეში ერთხელ) ინფუზიებით შეინარჩუნონ FIX-ის ნარჩენი მინიმალური trough დონე $\geq 10\%-20\%$ ^{9,31,32,35} ან გადაისხან კვირაში ერთხელ ან უფრო ხშირად და მიაღწიონ FIX ნარჩენ მინიმალურ trough დონეს 20%, 30% ან უფრო მაღალი. გასათვალისწინებელია ის, რომ განსხვავებები FIX ექსტრავასკულური გავრცელების მიხედვით შესაძლებელია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენდეს FIX-ის დამცავ ეფექტზე.³⁶

დოზირების დრო EHL CFC-თვის

- რაც მეტია პროდუქტის ნახევარდაშლის პერიოდი, მით უფრო ნაკლებად მნიშვნელოვანია ინფუზიის ჩატარების დროს განსაზღვრა. ეს განსაკუთრებით ეხება ზოგიერთ EHL FIX კონცენტრატს. 37-39 (ნახეთ ცხრილი 6-4.)

რეკომენდაცია 6.4.1:

- ჰემოფილია A-ს ან B-ს მძიმე ფენოტიპის მქონე პირებს ჰმ რეკომენდაციას უწევს პროფილაქტიკისთვის გამოიყენონ EHL FVIII ან FIX კონცენტრატები ისეთი დოზირებით და დოზირებებს შორის ინტერვალით, რომელიც დაეხმარება მათ ჰემართროზების, სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების პრევენციაში და შეუნარჩუნებს ჯანსაღ სახსრებს. CB

6.5 | არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიით პროფილაქტიკა

- შენიშვნა: ემიციზუმები არის ერთადერთი ლიცენზირებული არა-ფაქტორ ჩანაცვლებითი პროდუქტი ამ გაიდლაინის პუბლიკაციისას.
- არა-ფაქტორ ჰემოსტატიური წამლების გამოგონებამ ჰემოფილიაში პროფილაქტიკის კონცეფციისა და განსაზღვრების შესახებ ახალი თვალსაზრისი წარმოქმნა. ეს ახალი არა-ფაქტორ წამლები მოიცავს ემიციზუმებს, FVIII მიმეტიკს, რომელიც უკვე გამოიყენება ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში. ზოგიერთი მათგანი ჯერ კიდევ განვითარების პროცესშია. მათ რიცხვში შედის ნატურალური ენდოგენური ანტიკოაგულანტების (ანტითრომბინი, ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი [TEPI] და აქტივირებული პროტეინ C) მაინჰიბირებელი აგენტები.

ცხრილი 6-3 ცვლადი სიდიდეები, რომლებიც გავლენას ახდენს ფაქტორის დონეებზე (მიესადაგება როგორც SHL, ისე EHL შედეგების ფაქტორებს) ჰემოფილიის მქონე პირებში

ცვლადი სიდიდეები	ფაქტორის დონეებზე გავლენა
ყველაზე მნიშვნელოვანი	ინფუზიების სიხშირის გაორმაგება (დოზირების შეცვლის გარეშე) უზრუნველყოფს დამატებით საშუალოდ 5
ინფუზიების სიხშირე ^ა	ნახევარდაშლის პერიოდის მოცვას
ნახევარდაშლა/კლირენსი ^ბ	ნახევარდაშლის გაორმაგება უზრუნველყოფს დამატებით საშუალოდ 5 ნახევარდაშლის პერიოდის მოცვას
ნაკლებად მნიშვნელოვანი	
დოზა	დოზის გაორმაგება უზრუნველყოფს დამატებით 1 ნახევარდაშლის პერიოდის მოცვას
ფაქტორის დონის აღდგენა	ფაქტორის დონის აღდგენის გაორმაგება უზრუნველყოფს დამატებით 1 ნახევარდაშლის პერიოდის მოცვას

შენიშვნა: ცხრილი მიღებულია Carcao-ს მიერ (2015).²⁹

აბრევიატურები: CFC, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები; EHL, გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის; FIX, ფაქტორი IX; SHL; სტანდარტული ნახევარდაშლის

ადაბალი დოზებით CFC-ების ხშირი ინფუზიები არის ზოგადად უფრო ეფექტური, ვიდრე იშვიათი მაღალი დოზები. ყოველდღიური პროფილაქტიკა არის ყველაზე უფრო ეფექტური პროფილაქტიკური რეჟიმი SHL CFC-ების გამოყენებისას, რაც საშუალებას გვაძლევს გამოვიყენოთ CFC-ების შედარებით დაბალი დოზები და შევინარჩუნოთ ფაქტორის მაღალი დონე. თუმცა ასეთი რეჟიმი შესაძლოა ძალიან რთული შესასრულებელი იყოს, განსაკუთრებით უმცროსი ასაკის პაციენტებისთვის.

ხცნობილი განსხვავებები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ნახევარდაშლაზე/კლირენსზე, არის სისხლის ჯგუფი (O vs არა-O) და ფონ ვილბრანდის ფაქტორის დონე; ნაკლებად არის შესწავლილი, თუ რა განაპირობებს ინდივიდუალურ განსხვავებებს ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებში FIX-ის შემთხვევაში. უმრავლეს შემთხვევაში, ფაქტორის ინდივიდუალური აღდგენა და ნახევარდაშლის პერიოდი იზრდება ასაკთან ერთად. ამან კი შესაძლოა გამოიწვიოს ის, რომ ასაკოვან პაციენტებს დასჭირდეთ ინფუზიის დროს ნაკლები დოზები იგივე ფაქტორის დონეების შესანარჩუნებლად.

- ემიციზუმები და სხვა არა-ფაქტორ აგენტები, რომლებიც შექმნის პროცესშია, უკვე არსებული ტიპის პროფილაქტიკისგან განსხვავდებიან იმით, რომ მათი გამოყენებით არ ხდება დეფიციტური ფაქტორის უშუალოდ ჩანაცვლება, მათი ადმინისტრირება ხდება კანქვეშ და ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება გაკეთდეს 2 ან 4 კვირაში ერთხელ.¹¹ ამასთან, ამ აგენტების გაკეთებისას არ მიიღწევა პიკური და მინიმალური დაცვის დონეები, რასაც ადგილი აქვს ფაქტორის ჩანაცვლებით ჩატარებული პროფილაქტიკის დროს.
- უკვე არის ჩატარებული მნიშვნელოვანი კლინიკური კვლევები ემიციზუმებზე ჰემოფილია A ინჰიბიტორის და ასევე ინჰიბიტორის გარეშე პაციენტებში, რომლებიც ადასტურებს ემიციზუმების უსაფრთხოებას და სისხლდენისაგან დაცვაში ეფექტურობას.^{2,32,40} (ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში ემიციზუმების გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის ნახეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.)
- ემიციზუმების გამოყენებით ადვილი გახდა პაციენტების პროფილაქტიკაზე გადაყვანა ძალიან მცირე ასაკიდან ცენტრალური ვენური კათეტერის გამოყენების გარეშე. ამან შესაძლოა გამოიწვიოს პირველადი პროფილაქტიკის ცნების (ნახეთ ცხრილი 6-1) მნიშვნელოვანი ცვლილება, რად-

გან სავარაუდოდ შესაძლებელია პროფილაქტიკა დაიწყოს უფრო მცირე ასაკში ვიდრე ეს აქამდე ხდებოდა. ეს კი შეამცირებს სისხლდენების რაოდენობას ძალიან პატარა ბავშვებში (6-12 თვის), რასაც ადგილი აქვს ჩვეულებრივი პროფილაქტიკის დაწყებამდე პერიოდში.^{12,30,41} საჭიროა კვლევა ემიციზუმების უსაფრთხოების შესახებ ასეთ მცირე ასაკში გამოყენების შემთხვევაში.²⁴

- არა-ფაქტორ პროდუქტები შეამცირებს პროფილაქტიკური რეჟიმის სიმძიმეს, ამის შედეგად უფრო იოლი გახდება პროფილაქტიკური რეჟიმის დაცვა და გაიზრდება პროფილაქტიკის ჩატარების მსურველთა რიცხვი იმ პირებში, რომლებიც ჯერ კიდევ არ იმყოფებიან მკურნალობის ამ რეჟიმზე (მათ შორის ჰემოფილიის საშუალო სიმძიმის ფორმის მქონე პაციენტები). ეს საშუალებას მისცემს მათ, უფრო მეტად ჩაერთონ სოციალურ და სპორტულ აქტივობებში. ამ ყველაფერს ადასტურებს ემიციზუმების მოხმარების მკვეთრი ზრდა ბოლო პერიოდში.
- ახალი მედიკამენტები ახდენს პროფილაქტიკის ინტენსივობის კონცეფციის ტრანსფორმაციას. მაღალი დოზით პროფილაქტიკას უკვე ვეღარ ვუწოდებთ იმ პროფილაქტიკას, რომლის შედეგად ფაქტორის მინიმალური დონეები არის 1%-3%-ს ფარგლებში.³

რეკომენდაცია 6.5.1:

- ჰემოფილია A-ს მძიმე ფენოტიპის მქონე პაციენტებში, რომელთაც არ აქვთ ინჰიბიტორი, ემციზუმაბით პროფილაქტიკით შესაძლებელია ჰემართროზების, სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების პრევენცია.
- შენიშვნა: ჰმფ ამასთან აღნიშნავს, რომ არ არის ბევრი მონაცემი ხანგრძლივ პერიოდში მკურნალობის შედეგების შესახებ ამგვარი მიდგომის გამოყენებისას და რეკომენდაციას უწევს ასეთი მონაცემების მოპოვებას. CB

- ასევე ნახეთ თავი 5: ჰემოსტატიური აგენტები და თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

6.6 | ფიქსირებული/არა-მორგებული ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმები

- სხვადასხვა ჯგუფების მიერ შექმნილი და გამოქვეყნებულია მრავალი ფაქტორ პროფილაქტიკური რეჟიმი. შესაძლებელია ამ რეჟიმების შემდეგნაირად დაჯგუფება - არა-მორგებული/ფიქსირებული დოზა („ერთი ზომა ერგება ყველას“) და მორგებული პროფილაქტიკური რეჟიმები.

ცხრილი 6-4 EHL CFC-ების დოკუმენტირებული უპირატესობები

ნაკლები სიხშირით ინფუზიის სარგებელი	ფაქტორის უფრო მაღალი ნარჩენი მინიმალური დონის შენარჩუნების სარგებელი
ნაკლები ვიზიტი კლინიკაში ან ექთნის ნაკლები ვიზიტი პაციენტის სახლში, რაც შესაძლოა განაპირობებდეს პროფილაქტიკის ადრეულ დაწყებას	უფრო ეფექტური პროფილაქტიკა - სისხლდენის (როგორც კლინიკურად დადასტურებული, ასევე სუბკლინიკური მიკროსისხლდენების) პრევენციის უფრო მაღალი დონე, როცა შენარჩუნებულია მსგავსი დოზირების განრიგი.
ცენტრ. ვენური კათეტერის გამოყენების ნაკლები საჭიროება, რაც ამცირებს ხარჯებს და დისკომფორტს	სპორტში მონაწილეობის უფრო დიდი შესაძლებლობა (მათ შორის სპორტის ისეთი სახეობებში, რომლებიც ჩვეულებრივ არ იყო რეკომენდებული) სისხლდენის რისკის საგრძნობი გაზრდის გარეშე
ნაკლებად დატვირთული ინფუზიების განრიგი (დოზირების დღეები და დრო): - ნაკლები დილის ინფუზიები - ნაკლები ინფუზიები სამსახურის/სკოლის დღეებში	
პროფილაქტიკის მიმღებლობის გაზრდა იმ პაციენტებში, რომლებიც ჯერ კიდევ არ იმყოფებიან პროფილაქტიკაზე	

შენიშვნა: ცხრილი ადაპტირებულია Carcao (2015)-დან. 29 აბრევიატურები: CFC, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატი; EHL, გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის.

ცხრილი 6-5 ფიქსირებული „ერთი ზომა ერგება ყველას“ SHL ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმების უპირატესობები და ნაკლოვანებები

რეჟიმი	უპირატესობები	ნაკლოვანებები
მაღალი დოზა/მაღალი სიხშირე	უზრუნველყოფს, რომ საშუალოდ ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს მუდმივად ჰქონდეთ FVIII/IX დონეები 1სე/დლ-ზე (1%) მეტი უზრუნველყოფს, რომ ყველა პიროვნება იღებს ფაქტობრივად ყველა სისხლდენის პრევენციისთვის საჭირო მკურნალობას აღწევს სახსარშიდა სისხლდენის უმცირეს რაოდენობას და გვაძლევს საუკეთესო გრძელვადიან სახსრის დაცვას აძლევს უპირატესობებს ძალიან აქტიურ ინდივიდებს	შესაძლოა დაკავშირებული იყოს რეჟიმის დაცვის პრობლემებთან და დისკომფორტთან, რაც უკავშირდება ინფუზიების მაღალ სიხშირეს ასოცირებულია ფაქტორის გაზრდილ მოხმარებასთან და შედეგად, გაზრდილ ხარჯებთან იწვევს ცენტრ. ვენური კათეტერის ან არტერიოვენური ანასტომოზის გამოყენების გაზრდილ საჭიროებას შესაძლოა ზოგიერთ პირს, რომელსაც აქვს შედარებით მსუბუქი ფენოტიპი, ჩაუტარდეს არასაჭირო მკურნალობა, რაც არ არის მიზანშეწონილი არ არის იდეალური შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებისათვის

საშუალო დოზა/საშუალო სიხშირე	დაახლოებით 90%-ით ამცირებს სახსარშიდა სისხლდენის წლიურ რაოდენობას <1-მდე მაღალ დოზიან პროფილაქტიკასთან შედარებით უფრო იაფია და შესაბამისად, ხელმისაწვდომია მეტ ქვეყანაში გვაძლევს მაღალდოზიანი პროფილაქტიკის მსგავს ცხოვრების ხარისხს და აქტივობებში ჩართულობის დონეს შესაძლოა საუკეთესო იყოს მოზარდებისთვის და ზრდასრულებისთვის	ინვეზს ზოგიერთ პაციენტის არასაკმარის მკურნალობას ინვეზს ძვალსახსროვანი სისტემის თვალსაზრისით მცირედით უფრო ცუდ შედეგებს გრძელვადიან პერსპექტივაში
დაბალი დოზა/დაბალი სიხშირე	არის ყველაზე უფრო იაფი დანარჩენ რეჟიმებთან შედარებით და ამიტომ ბევრი ქვეყნისთვის უფრო ხელმისაწვდომი ინვეზს ეპიზოდურ მკურნალობასთან შედარებით სისხლდენის სიხშირის 80%-ით ან მეტად შემცირებას და შეუძლია სახსარშიდა სისხლდენის წლიური მაჩვენებელი გახადონ <320	უცნობია გრძელვადიანი ეფექტი ძვალსახსროვან სისტემაზე. სავარაუდოა, რომ ეს ეფექტი იქნება უფრო ცუდი, ვიდრე მაღალი ან საშუალო დოზიანი რეჟიმებისას

შენიშვნა: ცხრილი ადაპტირებულია Carcao (2015)-დან.29 აბრევიატურები: FIX, ფაქტორი IX; FVIII, ფაქტორი VIII; SHL, სტანდარტული ნახევარდაშლის.

„ერთი ზომა ერგება ყველას“ SHL ფაქტორ პროფილაქტიკური რეჟიმები

მაღალ დოზიანი და საშუალო დოზიანი პროფილაქტიკა

- მაღალ დოზიანი პროფილაქტიკა გულისხმობს ჩვეულებრივ 25-40 სე/კგ დოზით ადმინისტრირებას ყოველ მეორე დღეს ან 3-ჯერ კვირაში (SHL FVIII კონცენტრატებისთვის) ან 2-ჯერ კვირაში (SHL FIX კონცენტრატებისთვის), რაც საჭიროა სპონტანური და ძლიერი სისხლდენებისგან დაცვისთვის. საშუალო დოზიანი პროფილაქტიკა მაღალ დოზიანი პროფილაქტიკისაგან განსხვავდება იმით, რომ ამ დროს გამოიყენება ნაკლები დოზით ინფუზიები (15-25 სე/კგ), თუმცა ინფუზიის სიხშირე თითქმის მსგავსია. (ნახეთ ცხრილი 6-2 და ცხრილი 6-5.)
- მაღალ დოზიანი რეჟიმები ასოცირებულია ცენტრალური ვენური კათეტერის გაზრდილ საჭიროებასთან ბავშვებში. მშობლებს საშუალება ეძლევათ, რომ სახლში ჩაუტარონ ფაქტორის ინფუზია და ამგვარად მათ არ მოუწევთ ბავშვების ტარება რეგულარულად საავადმყოფოში. ამასთან, ასე ახალგაზრდა პაციენტების მკურნალობის პროცესი ნაკლებად სტრესული ხდება, რაც პოტენციურად ზრდის რეჟიმის დაცვის ალბათობას მომავალში. თუმცა ამ დროს გაზრდილია ხარჯი და ასევე გასათვალისწინებელია ის დისკომფორტი, რაც ცენტრალური ვენური კათეტერის ჩადგმას ახლავს თან. აგრეთვე გაზრდილია შესაძლო გართულებების რისკი (მაგ, ინფექცია, თრომბოზი, მოწყობილობის მექანიკური დაზიანება), რის

გამოც ხშირად საჭირო ხდება ჰოსპიტალიზაცია და ცენტრალური ვენური კათეტერის მოხსნა.28,42 შედეგად, ცენტრალური ვენური კათეტერი შეიძლება განვიხილოთ როგორც დროებითი დამხმარე საშუალება, რომლის შემდგომ შესაძლებელი გახდება პერიფერიული ვენების გამოყენება.

- ცენტრალური ვენური კათეტერის შესაძლო გართულებების გათვალისწინებით, დღეს უკვე ერთდებიან პატარა ბავშვებში თავიდანვე მაღალ დოზიანი პროფილაქტიკური რეჟიმის დანყებას. დღესდღეობით სულ უფრო მეტ ბავშვს ჰემოფილიის მძიმე ფენოტიპით უტარებენ პროფილაქტიკას მზარდი დოზირების რეჟიმით, ანუ იწყება კვირაში ერთხელ ინფუზიით და შემდგომ თანდათანობით იზრდება ინფუზიის სიხშირე, მიუხედავად სისხლდენის ფენოტიპისა.²²
- პაციენტებში, რომელთაც წარსულში ჰქონდათ სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენა, CFC-ის დოზები ან პროფილაქტიკისთვის გამოყენებული არა-ფაქტორ თერაპია უნდა იყოს ადეკვატური შემდგომი სისხლდენის პრევენციისთვის. თუმცა ოპტიმალური დოზირების შერჩევა, რომელიც საჭიროა ამ მიზნის მისაღწევად, რთულია.

რეკომენდაცია 6.6.1:

- ჰემოფილია A ან B-ს მძიმე/საშუალო სიმძიმის ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, განსაკუთრებით მათთვის, ვისაც წარსულში ჰქონდა სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენის ეპიზოდი (როგორიცაა ინტრაკრანიალური სისხლჩაქცევა),

ჰმფ რეკომენდაციას უწევს პროფილაქტიკის ჩატარებას FVIII ან FIX კონცენტრატებით ან არა-ფაქტორ თერაპიით (როგორცაა ემიციზუმაბი ჰემოფილია A-ს დროს), რათა მოხდეს სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენის რეციდივის პრევენცია. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ინტრაკრანიალური სისხლჩაქცევიდან 3-6 თვის განმავლობაში, რადგან ამ პერიოდში რეციდივის რისკი განსაკუთრებით მაღალია.

- შენიშვნა: რადგან ინჰიბიტორის წარმოქმნის რისკი გაზრდილია ინტენსიური ჩანაცვლებითი თერაპიის პირობებში, რასაც ადგილი აქვს ინტრაკრანიალური სისხლჩაქცევის მკურნალობისას, ამიტომ ასეთ პაციენტებს ესაჭიროება კარგი კლინიკური მონიტორინგი და ხშირი ლაბორატორიული ტესტირება ინჰიბიტორებზე. CB

რეკომენდაცია 6.6.2:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ რთული ვენები ინფუზიისთვის, რის გამოც შეუძლებელი ხდება რეგულარული ფაქტორ კონცენტრატების ინფუზიები, ჰმფ რეკომენდაციას იძლევა მოხდეს ცენტრალური ვენური კათეტერის (CVAD) ჩადგმა, რათა გაადვილდეს პროფილაქტიკური ფაქტორ კონცენტრატების ინფუზიები. დღეისთვის არსებული სხვა არჩევანი არის ემიციზუმაბის გამოყენება, ასევე მომავალში შესაძლებელია ხელმისაწვდომი იყოს სხვა კანქვეშა არა-ფაქტორ მედიკამენტი. CB

დაბალდოზიანი პროფილაქტიკა

- დაბალდოზიანი პროფილაქტიკა მოიცავს ფაქტორის გამოყენებას ნაკლები სიხშირით (ძირითადად, კვირაში ერთხელ ან კვირაში 2-ჯერ) ან დაბალი დოზების გამოყენებას ან მათ კომბინაციას.
- დიდი რესურსების მქონე ქვეყნებში დაბალდოზიანი პროფილაქტიკა, როგორც წესი, არის დაბალი სიხშირის პროფილაქტიკა ჩვეულებრივი დოზებით. ის გამოიყენება როგორც პროფილაქტიკის დაწყების გზა და ამას შემდგომში მოყვება სიხშირის გაზრდა დაცვის გაძლიერების მიზნით.
- ზოგიერთ ცენტრში პროფილაქტიკას აძლიერებენ მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ძლიერი სისხლდენა (გაძლიერება მორგებული სისხლდენის ფენოტიპზე მიდგომა); სხვა ცენტრები ირჩევენ ესკალაციას მალევე, ყველა პაციენტის ინტენსიურ პროფილაქტიკაზე გადაყვანის სახით, სისხლდენის ფენოტიპის მიუხედავად (ესკალაცია სისხლდენის ფენოტიპის გათვალისწინების გარეშე მიდგომა), რათა უზრუნველყოფილი იყოს მაღალი დონის დაცვა.
- შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებში დაბალდოზიანი პროფილაქტიკის დროს ირჩევენ მცირე

დოზების გამოყენებას. ამ გზით პაციენტებს ამ ქვეყნებში ეძლევათ საშუალება, დაიწყონ პროფილაქტიკა დაბალ ფასად. ფასის შემცირების მიზნით აქცენტი გაკეთებულია დოზების შემცირებაზე, როცა ინფუზიის სიხშირე მსგავსია (არ იცვლება).^{20,43-46}

- ამგვარად, ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს წლიური ხარჯი მსგავსია ეპიზოდური მკურნალობის ხარჯისა, თუმცა ბევრად მცირეა სპონტანური სისხლდენების რიცხვი.
- ფიქსირებული „ერთი ზომა ერგება ყველას“ სტანდარტული ნახევარდაშლის ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმების უპირატესობები და ნაკლოვანებები ნაჩვენებია ცხრილში ⁶⁻⁵.

6.7 | მორგებული ფაქტორ პროფილაქტიკის რეჟიმები

- მორგებული პროფილაქტიკური რეჟიმები არის ინდივიდუალიზებული თითოეული პაციენტის საჭიროებაზე; ეს ნიშნავს იმას, რომ თითოეული ინდივიდი იღებს ისეთ პროფილაქტიკურ რეჟიმს, რომელიც მორგებულია მის საჭიროებებს და არა ისეთს, რომელიც ყველასთვის საერთოა. ეს იძლევა იმის საშუალებას, რომ საჭირო რაოდენობის პროფილაქტიკა მიიღოს იმან, ვისაც ეს ნამდვილად სჭირდება. ამ მიდგომას აქვს იმის პოტენციალი, რომ უფრო ეფექტურად გადანაწილდეს CFC-ები და ეს მოხდეს ისე, რომ ის მიიღოს მან, ვისაც უფრო მეტად სჭირდება მისი მოხმარება და არა იმან, ვისთვისაც ეს ნაკლებად საჭიროა. (ნახეთ 6.9 პროფილაქტიკის დანახარჯები, ქვემოთ.)
- პროფილაქტიკის მორგება შესაძლებელია სხვადასხვანაირად. ეს ეხება როგორც ჰემოფილია A-ს, ისე ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებს. (ნახეთ ცხრილები 6-2 და 6-6).
- განსხვავებები დაავადების ფენოტიპში და ასევე განსხვავებები ინდივიდუალურ ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებში წარმოადგენს პროფილაქტიკის ინდივიდუალურ მორგების ძირითად საფუძველს.
- ფიქსირებული პროფილაქტიკის რეჟიმების და მორგებული პროფილაქტიკის რეჟიმების უპირატესობები და ნაკლოვანებები ნაჩვენებია ცხრილში 6-5 (ფიქსირებული პროფილაქტიკის რეჟიმები) და ცხრილში 6-6 (მორგებული რეჟიმები). სავარაუდოდ, არ არსებობს ისეთი რეჟიმი, რომელიც საუკეთესოა ყველა პაციენტისთვის და სხვადასხვა დონის ეკონომიკის მქონე ქვეყნებისთვის.
- ყველა სახის პროფილაქტიკური თერაპიის საბოლოო მიზანი საერთო უნდა იყოს - პაციენტს არ უნდა ჰქონდეს სპონტანური სისხლდენა.
- ნახეთ თავი 11: შედეგების შეფასება.

ცვლადი სიდიდეები, რომლებიც გავლენას ახდენენ სისხლდენით ფენოტიპზე

- ჰემოფილიის მქონე პირებს ახასიათებთ მნიშვნელოვანი ფენოტიპური ჰეტეროგენურობა სისხლდენის თვალსაზრისით; ამგვარ ინდივიდუალურ განსხვავებებს ვხვდებით ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე ისეთ პაციენტებშიც, რომლებსაც მსგავსი ფაქტორის საბაზისო დონე აქვთ.^{6,17,30}
- სისხლდენითი ფენოტიპი შემდეგ ფაქტორებზეა დამოკიდებული: პაციენტის ინდივიდუალური გენოტიპური პროფილი (იგულისხმება ჰემოფილიის

გენოტიპი, სხვა ჰემოსტატიური ფაქტორების გენეტიკური პროფილი და სხვა გენეტიკური მახასიათებლები), სახსრის ჯანმრთელობის მდგომარეობა და ქცევითი თავისებურებები. (ნახეთ ცხრილი 6-7.)

- დადგენილია, რომ ჰემოფილიის მქონე პირები, რომლებსაც ბავშვობაში აქვთ განმეორებითი სისხლდენები და სახსრის დაზიანება (სამიზნე სახსრები), საჭიროებენ ბევრად უფრო მაღალ ფაქტორის დონეს სისხლდენის პრევენციისთვის მომავალში.

ცხრილი 6-6 პროფილაქტიკის მორგება პაციენტის საჭიროებებზე

მორგების მიდგომა	უპირატესობები	ნაკლოვანებები
ფარმაკოკინეტიკა მოიცავს სულ მცირე მინიმალური ფარმაკოკინეტიკური შეფასების ჩატარებას პაციენტისთვის და შემდგომში ფაქტორის ინფუზიების დოზა/სიხშირის განსაზღვრას, რათა შეირჩეს თითოეული პაციენტისთვის წინასწარ განსაზღვრული ნარჩენი მინიმალური trough დონე. შესაძლოა განისაზღვროს პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური მოდელირებით (ე.წ. WAPPS-Hemo) ^a , Bayesian ანალიზის გამოყენებით	ხდება იმის გათვალისწინება, რომ ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს ფაქტორის მიმართ აქვთ განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ პროფილაქტიკის საჭიროებებზე. მიღებული CFC-ების რაოდენობა შეესაბამება პაციენტის ფარმაკოკინეტიკურ მაჩვენებლებს, რაც უზრუნველყოფს თითოეული პაციენტისთვის შესაბამისი მკურნალობის შედეგად ფაქტორის მსგავსი დონის მიღწევას. პროფილაქტიკური საჭიროებების დასადგენად არ ველოდებით სისხლდენებს. შესაძლებელია ხელშესახები დანაზოგების გაკეთება ფაქტორის მოხმარების შემცირებით, რაც იქნება იმის შედეგი, რომ პაციენტები მიიღებენ წამლის განსაზღვრულ რაოდენობას ფაქტორის განსაზღვრული დონის მისაღებად. იძლევა პროფილაქტიკის ინდივიდუალიზების საშუალებას, რაც საჭირო ხდება ასაკის მატებით გამოწვეული ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლების შეცვლისას. ასაკის მატების დროს დროს საჭიროა ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლების განმეორებითი შეფასება ⁴⁸	საჭიროებს პაციენტის ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლების მინიმალურ შეფასებას მაინც. საჭიროებს კომპეტენტურობას ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლების შეფასების თვალსაზრისით. ფოკუსირდება მხოლოდ ერთ ფაქტორზე, რომელიც გავლენას ახდენს სისხლდენის განვითარებაზე (ფაქტორის ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები) და იგნორირებას უკეთებს პაციენტებს შორის არსებულ სხვა განსხვავებებს, ფიზიკური აქტივობის დონის ჩათვლით. სპორტში ჩართულობის გაზრდა შესაძლებელია აქტივობებში მონაწილეობისას ფაქტორის დონეზე ყურადღების გამახვილებით და არა მხოლოდ ფაქტორის ნარჩენი მინიმალური trough დონის განსაზღვრით. შესაძლებელია გამოიწვიოს ზედმეტი მკურნალობა ისეთ პაციენტებში, რომლებიც ფაქტორის უფრო დაბალი დონის პირობებშიც არ ექნებათ სისხლდენითი გართულებები და ასევე შესაძლებელია მოხდეს ზოგიერთი პაციენტის (მაგ, ძალიან აქტიური პაციენტების) არასაკმარისი მკურნალობა, რომლებიც საჭიროებენ ფაქტორის უფრო მაღალ დონეს.

კლინიკური ფაქტორები (სისხლდენითი ფენოტიპი და ფიზიკური აქტივობის მოდელები) მოიცავს საწყისი რეჟიმის შერჩევას, რომელიც შეიძლება იყოს სხვადასხვა სიხშირის. ხდება პაციენტების მკაცრი მონიტორინგი სისხლდენაზე. დოზა და სიხშირე ზუსტდება (გაძლიერება ან შემსუბუქება) საჭიროების მიხედვით, რათა მოხდეს ძლიერი კლინიკური სისხლდენების შეჩერება მინიმალური ინტენსივობის პროფილაქტიკური მკურნალობით	ხდება იმის გაცნობიერება, რომ ჰემოფილიის მქონე პაციენტები პეტეროგენურები არიან არა მხოლოდ ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლებით, არამედ მრავალი სხვა ასპექტითაც (ზოგიერთი დღემდე უცნობია), რომლებიც საერთო ჯამში განაპირობებენ სისხლდენის და ძვალკუნთოვანი გართულებების დონეს. უკეთესად უსადაგებს პროფილაქტიკის ინტენსივობას პაციენტის საჭიროებებს, რითაც პოტენციურად ზოგავს CFC-ების გარკვეულ რაოდენობას პოპულაციის დონეზე. მცირეწლოვან ბავშვებს თავიდანვე აჩვენებს ინტრავენურ ინფუზიებს პროფილაქტიკის გაძლიერებისას და შესაძლებელია თავიდან იყოს აცილებული ცენტრ. ვენური კათეტერის გამოყენების საჭიროება.	უნდა დაველოდოთ სისხლდენას, რომ დავადგინოთ პაციენტის სისხლდენითი ფენოტიპი და პროფილაქტიკური საჭიროებები მნიშვნელოვნად ეყრდნობა სისხლდენის კრიტერიუმს მკურნალობის მორგების პროცესში. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ პაციენტს სისხლდენების შემდგომ შესაძლოა არ განუვითარდეს სახსრის მძიმე გრძელვადიანი დაზიანება, სხვა პაციენტები (განსაკუთრებით მცირეწლოვანი ბავშვები) ბევრად უფრო მოწყვლადები არიან ამ თვალსაზრისით; ამ პაციენტებში თუნდაც ერთმა ან რამდენიმე სისხლდენამ შესაძლოა სახსრის გრძელვადიანი დაზიანება გამოიწვიოს. პროფილაქტიკის გაძლიერებისას პაციენტები დგებიან სერიოზული სისხლდენის (მაგ, ინტრაკრანიალური ჰემორაგია) რისკის წინაშე. საჭიროებს პროფილაქტიკის მუდმივ ადაპტაციას ფიზიკური აქტივობის ცვლილებებთან, რაც შესაძლებელია რთული იყოს იმ შემთხვევაში, თუ ფიზიკური აქტივობის დონე ხშირად იცვლება
--	--	---

შენიშვნა: ცხრილი ადაპტირებულია Carcao (2015)-დან.²⁹

აბრევიატურები: CFC, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები

ახელმისაწვდომია ელექტრონულ მისამართზე: <http://www.wapps-hemo.org>.⁴⁷

ცხრილი 6-7 ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენენ სისხლდენით ფენოტიპზე და განაპირობებენ პაციენტთა შორის ფენოტიპის მრავალფეროვნებას

გენეტიკური განსხვავებები	არაგენეტიკური განსხვავებები
ჰემოფილიის ვარიანტები	აქტივობის სახე და ინტენსივობა
სხვა პროკოაგულანტური და ანტიკოაგულანტური პროტეინების დონეები	ფუნქციონალური უნარი და ფიზიკური კოორდინაცია (მაგ, სიძლიერე, მოქნილობა, ბალანსი, მდგრადობა, მობილობა)
ანთებითი პასუხები, რომლებმაც შეიძლება გავლენა მოახდინონ სისხლდენით გამოწვეული სახსრის დაზიანების მიმართ პაციენტის წინასწარგანწყობაზე	რისკის შემცველი ქცევები
	სხეულის აღნაგობა (ე.ი. კუნთების სტატუსი)
	დადგენილი სამიზნე სახსრების და ჩამოყალიბებული ჰემოფილური ართროპათიის არსებობა ან არ არსებობა
	ტრავმის არსებობა

- სისხლის შედედებაზე მოქმედი დადებითი და უარყოფითი ფაქტორების ბალანსი განსხვავდება პიროვნებებს შორის და ეს განაპირობებს სისხლდენის განსხვავებულ რისკებს.⁴⁹
- ამასთან, აქტივობის დონე საკმაოდ განსხვავებულია ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე. მცირეწლოვანი ბავშვები შეიძლება მუდმივად იყვნენ აქტიური, მაშინ როცა უფროსი ასაკის ბავშვები და ზრდასრულები შეიძლება ფიზიკურად ბევრად უფრო ნაკლებად იყვნენ დატვირთული და ეს ფიზიკური აქტივობებიც წინასწარაა დაგეგმილი, რა დროსაც სისხლდენის განვითარების რისკი დაბალია.
- შედეგად, პაციენტის პროფილაქტიკური რეჟიმი შეიძლება იცვლებოდეს პერიოდულად - ფიზიკური აქტივობის დონის შესაბამისად. ამდენად, პროფილაქტიკა შესაძლოა იყოს ინდივიდუალურად მორგებული პაციენტისთვის ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე.
- პროფილაქტიკის ინდივიდუალიზაციის გარკვეული საკითხები დამოკიდებულია პიროვნების ცხოვრების სტილზე; ზოგი ადამიანი, რომელსაც შედარებით პასიური ცხოვრების სტილი აქვს, საჭიროებს ნაკლებ დაცვას და შესაბამისად, უფრო მცირე რაოდენობით ინფუზიებს, ხოლო უფრო აქტიურ პიროვნებებს უფრო მეტი დაცვისთვის ესაჭიროებათ ხშირი ინფუზიები. ეს განაპირობებს პროფილაქტიკური რეჟიმის განსხვავებულობას როგორც პაციენტთა შორის, ასევე ერთი პაციენტისთვის ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე.
- ყველა ზემოთ აღწერილი ფაქტორი ჯამში განაპირობებს ჰემოფილიით დაავადებული პირების კლინიკური ფენოტიპის მრავალფეროვნებას. თანდაყოლილი სისხლდენითი ფენოტიპის მრავალფეროვნებაზე მეტყველებს ის, რომ პირველი სისხლდენა სახსარში შეიძლება გამოვლინდეს როგორც 1 წლამდე ასაკში, ისე დაახლოებით 6 წლის ასაკში, ხოლო ყველაზე ხშირად ეს დაახლოებით 2 წლის ასაკში ხდება.⁵⁰ მრავალკვლევაში ნაჩვენებია, რომ ასაკი, როცა ვითარდება პირველი სისხლდენა სახსარში, გარკვეულწილად წინასწარ განსაზღვრავს სისხლდენით ფენოტიპს მოგვიანებით პერიოდში, რაც აისახება წლის განმავლობაში მოხმარებული ფაქტორის რაოდენობაზე და ართროპათიის სიხშირეზე. შესაბამისად, პაციენტებს, რომელთაც პირველი სისხლდენა სახსარში განუვითარდათ უფრო მოგვიანებით, ესაჭიროებოდათ ნაკლები მკურნალობა და ნაკლებად დაუზიანდათ სახსრები.⁵⁰⁻⁵³

6.8 | რეჟიმის დაცვა და პაციენტის/ მომვლელის განათლება

- მიუხედავად პროფილაქტიკური რეჟიმის უპირატესობებისა, მისი დაცვა ტრადიციულად მნიშვნელოვანი პრობლემაა. პროფილაქტიკის რეჟიმის დარღვევის ბევრი მიზეზი არსებობს. ძირითადი მიზეზია CFC-ების ინტრავენურად ხშირი ადმინისტრირების საჭიროება. ეს კი დაკავშირებულია ვენის პოვნისა და პუნქციის პრობლემებთან (განსაკუთრებით ბავშვებში, ასევე ასაკოვან პაციენტებში, რომელთაც გამოხატული აქვთ ართროპათია და „გამქრალი“ ვენები). პრობლემაა აგრეთვე ის, რომ კონვენციური პროფილაქტიკური რეჟიმის შესრულება დიდ დროს მოითხოვს.
- სხვა მიზეზი, რაც ხელს უწყობს პროფილაქტიკური რეჟიმის დარღვევას, არის ის, რომ პროფილაქტიკით მიღწეული შედეგის ნახვა შეიძლება წლების შემდეგ, პაციენტი და მომვლელი კი ვერ აცნობიერებენ, რომ ჰემოფილიით გამოწვეული გართულებები წლების შემდგომ შეიძლება გამოვლინდეს, თუ პროფილაქტიკა ადრეულ ასაკში არ იქნა დაწყებული და სათანადოდ შეფასებული.⁵⁴ (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - პედიატრიულიდან მოზრდილთა მკურნალობაში გადასვლა.)
- პროფილაქტიკური რეჟიმის დარღვევა იწვევს მისი ეფექტურობის შემცირებას, მნიშვნელოვნად იზრდება სისხლდენის განვითარების რისკი. პროფილაქტიკური რეჟიმის დარღვევის პრობლემა არსებობს როგორც განვითარებულ, ასევე განვითარებად ქვეყნებში.
- SHL CFC-ებით მკურნალობისას პროფილაქტიკური დოზების გაცდენა ან დაგვიანება დაუყოვნებლივ იწვევს სისხლდენის რისკის გაზრდას; შესაბამისად, გაცდენილი/დაგვიანებული დოზები პირდაპირპროპორციულ კავშირშია ძლიერ სისხლდენებთან.⁶ EHL CFC-ების დოზის გაცდენა უარეს შედეგს იძლევა, ვიდრე SHL CFC-ების; თუმცა დიდია განსხვავება დოზის უბრალო დაგვიანებასა და სრულიად გამოტოვებას შორის.

ცხრილი 6-8 ეფექტური პროფილაქტიკური რეჟიმის ძირითადი მოთხოვნები

სანდო, უწყვეტი მომარაგება ისეთი სამკურნალო საშუალებებით (შედეგების ფაქტორ კონცენტრატები და/ან არაფაქტორ მედიკამენტები), რომლებიც საჭიროა პროფილაქტიკური მკურნალობის ჩასატარებლად

პროფილაქტიკური რეჟიმისა და მისი ეფექტურობის მუდმივი, მაღალკვალიფიციური ზედამხედველობა (კლინიკური და ლაბორატორიული)

სახლში მკურნალობა, რასაც მიზანშეწონილია ატარებდეს პაციენტი/მომვლელი

პაციენტის მიერ პროფილაქტიკის მნიშვნელობის სათანადოდ შეფასება

პროფილაქტიკური რეჟიმის სათანადოდ დაცვა პაციენტების მიერ

- EHL CFC-ით პროფილაქტიკამ შეიძლება გააუმჯობესოს პროფილაქტიკის რეჟიმის დაცვის ხარისხი, რაც განპირობებულია იმით, რომ მათი ადმინისტრირება ხდება ნაკლები სიხშირით და უფრო მოსახერხებელ დროს (სადამოს, ნაცვლად დილისა და დასვენების დღეებში, ნაცვლად სამუშაო დღეებისა). ეს განსაკუთრებით ეხება ზოგიერთ EHL FIX CFC-ს.
- ემიციზუმაბმა, რომლის ადმინისტრირება შესაძლებელია კვირაში ერთხელ, 2 კვირაში ერთხელ ან 4 კვირაში ერთხელ, აგრეთვე უნდა გაზარდოს პროფილაქტიკის რეჟიმის დაცვის ხარისხი; თუმცა ეს შემდგომ გამოკვლევას საჭიროებს. აგრეთვე უნდა მოხდეს სხვა არაფაქტორ მედიკამენტების მოქმედების შესწავლა ამ თვალსაზრისით, იმ შემთხვევაში, თუ დადგინდება მათი ეფექტურობა, უსაფრთხოება და დაინყება მათი კლინიკურად გამოყენება.
- პროფილაქტიკა არის გუნდური ძალისხმევა, რომელიც ემყარება პაციენტი/მომვლელის მუდმივ განათლებასა და კონსულტაციას. ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრის გუნდის წევრები თამაშობენ ძირითად როლს პაციენტისთვის/ოჯახისთვის პროფილაქტიკის შესახებ ინფორმაციის მიწოდებაში, კერძოდ მათ უნდა აუხსნან პაციენტს ან მის ოჯახს წევრებს ის, თუ რაოდენ მნიშვნელოვანია სისხლდენითი ეპიზოდებისა და ადმინისტრირებული წამლის აღრიცხვა ელექტრონულად ან ჩანაწერების სახით. აგრეთვე საჭიროა პაციენტთან საუბარი პროფილაქტიკური რეჟიმის დაცვის მნიშვნელობაზე.
- პროფილაქტიკის ძირითადი კომპონენტია პაციენტისთვის/ოჯახის წევრებისთვის სახლის პირობებში წამლის ინტრავენური ინფუზიის უნარ-ჩვევების სწავლება, რათა მათ ამის გაკეთება დამოუკიდებლად შეძლონ შემდგომში. ამას

ენოდება სახლში მკურნალობა. (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - სახლში მკურნალობა.)

- პაციენტის რეგულარული შემოწმება ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრში მნიშვნელოვანია, რათა მოხდეს პროფილაქტიკური მკურნალობის გეგმის განხილვა ერთობლივად, რა დროსაც დგინდება წამლის ტიპი, დოზირება, სიხშირე, რისი დაზუსტებაც ხდება პაციენტის წონის, სისხლდენის ინტენსივობისა და სხვა ფაქტორების გათვალისწინებით.
- ზემოთ აღნიშნული წარმოადგენს ეფექტური პროფილაქტიკისათვის საჭირო მოთხოვნებს. ეფექტური პროფილაქტიკისათვის საჭირო სხვა მოთხოვნები მოცემულია ცხრილში ⁶⁻⁸.

რეკომენდაცია 6.8.1:

- **ჰემოფილია A-ს ან B-ს მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც იმყოფებიან პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმზე, ჰმდ იძლევა რეკომენდაციას, რომ პაციენტებმა/მომვლელებმა უნდა იცოდნენ სისხლდენითი ეპიზოდების და ჩატარებული მკურნალობის შესახებ ზუსტი ჩანაწერების წარმოება და შენახვა, რასაც ისინი შემდგომში ჰემოფილიის მკურნალობის ცენტრებში წარმოადგენენ. CB**

6.9 | პროფილაქტიკის დანახარჯები

- CFC, ჩვეულებრივ, არის საკმაოდ ძვირი და ჰემოფილიის მკურნალობაზე დანახარჯის 90%-ზე მეტს შეადგენს. ამის გამო პროფილაქტიკური მკურნალობა მოკლევადიან პერსპექტივაში განიხილება უფრო ძვირადღირებულად, ვიდრე ეპიზოდური ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპია.
- პროფილაქტიკის ღირებულება დამოკიდებულია გამოყენებული CFC-ების ფასზე, გაკეთების სიხშირესა და დოზირებაზე. გრძელვადიან პერსპექტივაში პროფილაქტიკურ მკურნალობაზე გაწეული დანახარჯები შეიძლება გარკვეულწილად კომპენსირდეს მომავალში, ზრდასრულობის დროს, სახსრების უკეთესი მდგომარეობის გამო სამედიცინო დანახარჯების შემცირებით. კერძოდ, მცირდება ჰემარტროზების რიცხვი და სხვა ჰემოფილური სისხლდენები და ამდენად, ჰოსპიტალიზაციის რაოდენობა. ასევე მცირდება ძვირადღირებული ორთოპედიული ქირურგიული ოპერაციის საჭიროება.
- საპირისპიროდ, ეპიზოდური მკურნალობის დანახარჯები დროთა განმავლობაში იზრდება, რადგან სახსარში მრავალრიცხოვანი სისხლდენა იწვევს სახსრის დაზიანებას, რაც, თავის მხრივ, განაპირობებს CFC-ს მოხმარების გაზრდას და ასევე,

უფრო ხშირად ჩნდება ორთოპედიული ქირურგიული ოპერაციის საჭიროება.

- გასათვალისწინებელია ის მნიშვნელოვანი გრძელვადიანი პერსონალური და სოციალური არაპირდაპირი ხარჯები, რომლებიც გამოწვეულია იმით, რომ პროფილაქტიკურ მკურნალობაზე არ მყოფ პირებს უწევთ სკოლის ან სამსახურის ხშირი გაცდენა, ჰემოფილური ართროპათიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პირებს კი აქვთ შეზღუდვები სამსახურის ძიების დროს.
- ჰემოფილიის სამკურნალო ახალი ნამღებების გამოგონება დიდი ალბათობით მნიშვნელოვნად შეცვლის ეკონომიკურ სიტუაციას დივერსიფიკაციის მიმართულებით. ჩვეულებრივ, მაშინ, როცა ახალი მედიკამენტები ჩნდება ბაზარზე, ისინი, როგორც წესი, უფრო ძვირია, ვიდრე უკვე არსებული „ძველი თერაპიული საშუალებები“.
- თუმცა, ხშირად ამას მოჰყვება „ძველი ნამღების“ ფასების ვარდნა. ამან შესაძლოა გამოიწვიოს უკვე არსებული CFC-ებით პროფილაქტიკის (და შესაძლოა მაღალ-დოზიანი პროფილაქტიკის) აქტუალობის გაზრდა, რასაც ექნება უფრო დაბალი ფასი და ამიტომ უფრო ფართოდ იქნება ხელმისაწვდომი.
- გარდა ამისა, ბევრ ქვეყანაში CFC-ების ფასების მნიშვნელოვანი შემცირება მოხერხდა ეროვნული და რეგიონალური ტენდერების ჩატარების საშუალებით.⁵⁵

6.10 | დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკა შეზღუდული რესურსების პირობებში

- ორ ათწლეულზე მეტია პროფილაქტიკური მკურნალობა არის ჰემოფილიის მკურნალობის სტანდარტი მდიდარი რესურსების მქონე ქვეყნებში, თუმცა ის იშვიათად გამოიყენებოდა შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებში, რადგან მისი შესრულება დადგენილი დოზებით რთული იყო.⁵⁶ 2000-იანი წლების დასაწყისში არაერთმა ობსერვაციულმა კვლევამ აჩვენა დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკის ეფექტურობა (შემცირებული სისხლდენები და უკეთ შენარჩუნებული სახსრები) ეპიზოდურ ფაქტორ ჩანაცვლებით თერაპიასთან შედარებით, ხარჯების დრამატული ზრდის გარეშე.^{20,57} შედეგად დადგინდა, რომ დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკა არის მკურნალობის უფრო ეფექტური გზა შეზღუდული რესურსების მქონე ქვეყნებისთვისაც კი.
- დაბალ-დოზიანი პროფილაქტიკური რეჟიმის ეფექტურობის და უპირატესობის ჩვენება ეპიზოდურ მკურნალობასთან შედარებით მნიშვნე-

ლოვანი ნაბიჯია შეზღუდული რესურსების ქვეყნებში გადანაცვლების მიმღები პირების დასარწმუნებლად, რომ თანდათანობით მოხდეს პაციენტების გადაყვანა ეპიზოდური მკურნალობიდან პროფილაქტიკური მკურნალობის რეჟიმზე.^{20,43-46,58,59}

- იმ ქვეყნებისთვის, რომელთა ჯანდაცვის სისტემას შეზღუდული რესურსები აქვს და რომლებშიც პროფილაქტიკურ რეჟიმზე გადასვლა თანდათანობით ხდება, ჰმფ-ს პოზიციაა, რომ პროფილაქტიკის დაწყება მოხდეს მცირე ასაკის ბავშვებში სამიზნე სახსრის ჩამოყალიბებამდე, რასაც ექნება სახსრის ჯანმრთელობაზე შესამჩნევ გრძელვადიანი შედეგი.

რეკომენდაცია 6.10.1:

- **ჰემოფილია A-ს ან B-ს მძიმე ფენოტიპის მქონე პირებისთვის იმ ქვეყნებში, სადაც ჯანდაცვის სისტემას შეზღუდული რესურსები აქვს, ჰმფ იძლევა მკაცრ რეკომენდაციას, რომ უმჯობესია ჩატარდეს პროფილაქტიკური მკურნალობა (მაშინაც კი, თუ მხოლოდ დაბალდოზიანი პროფილაქტიკაა ხელმისაწვდომი), ვიდრე ეპიზოდური მკურნალობა, რადგან ასე ხდება ჰემართროზების, სხვა სპონტანური და ძლიერი სისხლდენების შემცირება და სახსრების ფუნქციის უკეთესად შენარჩუნება. CB**

6.11 | პროფილაქტიკის ახალი დეფინიცია

- ემიციზუმაბის და პოტენციურად სხვა არაფაქტორ ნამღების, ასევე EHL CFC (განსაკუთრებით EHL FIX) გამოყენებისას, პროფილაქტიკური რეჟიმის ახალი დეფინიცია იქნება საჭირო. თანამედროვე პროფილაქტიკური რეჟიმების განსაზღვრებისას ასევე საჭირო იქნება სხვადასხვა ჰემოსტატიური აგენტების დამატება, რომელთაც აქვთ განსხვავებული მოქმედების მექანიზმი და ადმინისტრირების სახე.
- ჰმფ უპირატესობას ანიჭებს იმას, რომ პროფილაქტიკის ახალი დეფინიცია ეფუძნებოდეს შედეგებს და არა თერაპიული საშუალებების დოზირებებს ან მკურნალობის რეჟიმის დაწყების დროს. პროფილაქტიკის ახალი დეფინიცია - ჰემოსტატიური აგენტების რეგულარული ადმინისტრირება, რომლის მიზანია ჰემოფილიის მქონე პირებში სისხლდენის პრევენცია, რაც მათ საშუალებას მისცემს, იყვნენ აქტიური, ჰქონდეთ სიცოცხლის მაღალი ხარისხი, ჰემოფილიის არ მქონე პირების მსგავსად.

6.12 | შემდგომი სამეცნიერო კვლევების საკითხები

- პროფილაქტიკურ მკურნალობას მომავალში ექნება ახალი გამოწვევები. საჭირო იქნება ახალი კვლევები, რომლების მიზანი იქნება პასუხების გაცემა შემდეგ კითხვებზე:
 - როგორ მოხდეს ახალი წამლების ფარმაკოდინამიკური ეფექტების და ფარმაკოკინეტიკის შეფასება იმის გათვალისწინებით, რომ მონიტორინგი უფრო კომპლექსურია, ვიდრე მარტივად FVIII ან FIX-ის დონეების განსაზღვრა;
 - როგორ უნდა შეფასდეს ემიციზუმებით პროფილაქტიკის ინტენსივობა, ასევე სხვა არაფაქტორ წამლებისა, განსაკუთრებით იმის გათვალისწინებით, რომ არსებობს გამოწვევები ამგვარი წამლების მონიტორინგთან დაკავშირებით;
 - როგორ უნდა მოხდეს ძლიერი სისხლდენებისა და ქირურგიული ოპერაციების მართვა იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ემიციზუმებით და სხვა არაფაქტორ წამლებით პროფილაქტიკაზე;
 - უკეთესად როგორ უნდა მოხდეს მოკლე და გრძელვადიანი შედეგებისა და გვერდითი მოვლენების მონიტორინგი. ეს საჭიროა, რადგან ახალი წამლების გამოყენება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ისეთ შედეგებთან და გვერდით მოვლენებთან, რომლებიც წინასწარ არ იყო გათვალისწინებული;
 - როგორ უნდა იყოს ინჰიბიტორის წარმოქმნის (რაც ჰემოფილიის მართვის დროს უდიდესი საფრთხეა ტრადიციულად) და ინჰიბიტორის ერადიკაციის მიდგომები ემიციზუმებთან და პოტენციურად სხვა არაფაქტორ წამლებთან დაკავშირებით;
 - როგორ უნდა მოხდეს პაციენტზე ინდივიდუალურად მორგებული ჰემოსტატიური თერაპიის ან თერაპიული საშუალებების კომბინაციის შერჩევა.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32. 94 WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.
12. 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(6):535-544.
13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol.* 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99(7):2337-2341.
15. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Bernthorpe E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol.* 1999;105(4):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015;21(4):444-450.
20. Gouder E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Grentenkov Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol.* 2015;169(6):777-786.
22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis among

- infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019;25(5):e33 4-e335.
 25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-1136.
 26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-2374.
 27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
 28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
 29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):864-871.
 30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
 31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769.
 32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia*. 2018;24(6):911-920.
 33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
 34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
 35. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
 36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
 37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
 38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.
 39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
 40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
 41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
 42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
 43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
 44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month lowdose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
 45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34. Chapter 6: Prophylaxis in Hemophilia 95
 46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.
 47. WAPPS-Hemo Research Network. WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo). WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
 48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
 49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
 50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
 51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
 52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
 53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
 54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
 55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
 56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
 57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396.
 58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
 59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევის მკურნალობა

ჯონი მაჰლანგუ¹ ჯერარდ დოლანი² ელისონ დუგალი³ ნიკოლას ჯ. გოდარდი⁴ ენრიკე დ. პრეზა ერნანდესი⁵ მარგარეტ ვ. რაგნი⁶ ბრედლი რეინერი⁷ ჯერზი ვინდიგა⁸ გლენ ფ. პირსი⁹ | ალოკ სრივასტავა¹⁰

- 1 მოლეკულური მედიცინისა და ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ვიტკოთერზანდის უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის ეროვნული ლაბორატორიული სერვისი, იოჰანესბურგი, სამხრეთ აფრიკა
- 2 გაის და ნმ. ტომასის ჰოსპიტლები ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურის (NHS) ნდობით აღჭურვილი ფონდი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 3 ბავშვთა და ზრდასრულთა სტომატოლოგიური ჰოსპიტლის სპეციალური სტომატოლოგიური მკურნალობის განყოფილება, სტომატოლოგიური მეცნიერების სკოლა, დუბლინის კოლეჯი სამება, დუბლინის საუნივერსიტეტო სტომატოლოგიური ჰოსპიტალი, დუბლინი, ირლანდია
- 4 ტრავმის და ორთოპედიის დეპარტამენტი, სამეფო უფასო ჰოსპიტალი, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
- 5 მეხიკო, მექსიკა
- 6 ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის სამედიცინო ცენტრის უნივერსიტეტი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 7 კეიპ ტაუნი, სამხრეთ აფრიკა
- 8 შინაგანი მედიცინისა და ჰემოსტაზის დარღვევების მეტაბოლური დარღვევების და ჰემოსტაზის ლაბორატორია, ჰემატოლოგიისა და სისხლის გადასხმის ინსტიტუტი, ვარშავა, პოლონეთი
- 9 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, კვებეკი, კანადა
- 10 ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, აღნიშნული როგორც რეკომენდაცია, არის კონსენსუსზე დაფუძნებული. ისინი აღნიშნულია ასე: CB.

7.1 | შესავალი

- ჰემოფილიისთვის დამახასიათებელი ყველაზე მნიშვნელოვანი კლინიკური ნიშანი არის გახანგრძლივებული სპონტანური და/ან ტრავმასთან დაკავშირებული სისხლდენა, უფრო ხშირად ძვალსახსროვან სისტემაში და უპირატესად დიდ სინოვიალურ სახსრებში, როგორიცაა კოჭ-წვივის, მუხლის, იდაყვის სახსრები, ასევე ხშირად ვხვდებით სისხლდენას მხრის, მაჯის, მენჯ-ბარძაყის სახსრებში. ჰემოფილური სისხლდენა ასევე ხშირია კუნთებში და ლორწოვან გარსებში, უფრო ნაკლებად სხვა რბილ ქსოვილებში, თავის ტვინში და შინაგან ორგანოებში. ადეკვატური მკურნალობის გარეშე, ასეთ შინაგან სისხლდენებს შეიძლება მოჰყვეს სერიოზული გართულებები და შესაძლოა ისინი სიცოცხლისათვის საშიშიც კი გახდნენ.
- სისხლდენითი სიმპტომები და ინტენსივობა დამოკიდებულია პაციენტის ჰემოფილიის ფორმასა და შედეგების ფაქტორის დონეზე.
- ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის მქონე პირებს უმეტესად არ აღენიშნებათ ძლიერი და გახანგრძლივებული სისხლდენები, რა დროსაც საჭირო იქნებოდა შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპია, გარდა იმ შემთხვევისა, როცა საქმე გვაქვს სერიოზულ ტრავმასთან ან ქირურგიულ ოპერაციასთან. ჰემოფილიის საშუალო სიმძიმის ფორმის პაციენტებს ზოგიერთ შემთხვევაში შესაძლოა აღენიშნებოდეთ სპონტანური სისხლდენა და/ან გახანგრძლივებული სისხლდენა მცირე

ტრავმის ან ქირურგიული ოპერაციის დროს. (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ცხრილი 2-1: სისხლდენის სიმძიმესა და შედეგების ფაქტორის დონეს შორის კავშირი.)

- ზოგადად, ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენის ეპიზოდების მკურნალობისთვის აუცილებელია დეფიციტური შედეგების ფაქტორის დროული ჩანაცვლებითი თერაპია და რეაბილიტაცია. თუმცა სისხლდენების სხვადასხვა ტიპისა და ლოკალიზაციის გათვალისწინებით, შესაძლოა საჭირო გახდეს უფრო მეტად სპეციფიკური მკურნალობა და დამატებითი ღონისძიებები. მნიშვნელოვანია, რომ სისხლდენის ლოკალიზაციიდან გამომდინარე მართვის პროცესში ჩაერთოს შესაბამისი სპეციალისტი. (კუნთში სისხლჩაქცევის შესახებ ინფორმაციისთვის ან ძვალკუნთოვანი სისხლდენების შედეგად განვითარებული მწვავე ან ქრონიკულ გართულებებთან დაკავშირებით ნახეთ თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები - კუნთში სისხლჩაქცევა.)
- სპეციფიკური სისხლდენის მართვის მიზანია არა მხოლოდ სისხლდენის შეჩერება, ასევე სისხლდენის განახლების პრევენცია, გართულებების შემცირება, ქსოვილის და/ან ორგანოს ფუნქციის აღდგენა და სისხლდენამდე არსებულ მდგომარეობამდე დაბრუნება.
- პირველ რიგში აუცილებელია სპეციფიკური სისხლდენის სათანადო დიაგნოსტიკა. ამისათვის შესაძლოა საჭირო გახდეს კლინიკური და ლაბორატორიული შეფასება, რადიოლოგიური გამოკვლევები.

- უმრავლეს შემთხვევაში ჰემოფილიის მკურნალობისას თერაპიული ინტერვენცია შეიძლება უფრო ადრე ჩატარდეს ვიდრე ინტენსიური დიაგნოსტიკური კვლევები. ადრეული ინტერვენციის მიზანია სისხლდენის ინტენსივობის და მასთან დაკავშირებული გართულებების შემცირება.
- სისხლდენის სამკურნალოდ გამოყენებული ჰემოსტატიური აგენტების რაოდენობა და მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია სისხლდენის ლოკალიზაციასა და ინტენსივობაზე.
- სულ უფრო მეტად, ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტების მკურნალობისას გამოიყენება ემიციზუმაბით პროფილაქტიკა. ამგვარი თერაპია არ ტარდება სისხლდენის მწვავე ეპიზოდებისა და ძლიერი სისხლდენის მართვის პერიოდში (სისხლდენის, რომელიც ვითარდება პროფილაქტიკური დოზების შუალედში).
- ძლიერი სისხლდენის მკურნალობისას იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ემიციზუმაბით პროფილაქტიკაზე და არ აქვთ ინჰიბიტორი, ფაქტორ VIII-ს ინფუზიები უნდა იქნეს გამოყენებული ისეთი დოზირებით, რაც ჰემოსტაზის მისაღწევად იქნება საჭირო. ასეთი მკურნალობისას თრომბოზისა და თრომბოზული მიკროანგიოპათიის არცერთი შემთხვევა ამ დრომდე არ დაფიქსირებულა.¹
- პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ინჰიბიტორები და ამასთან იმყოფებიან ემიციზუმაბით პროფილაქტიკაზე, მწვავე სისხლდენის შემთხვევაში მკურნალობა უნდა ჩატარდეს რეკომენდებული აქტივირებული ფ.VIIa-ის (rFVIIa) ისეთი დოზებით, რაც ჰემოსტაზის მისაღწევად საჭირო. აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატების (aPCC) გამოყენებისგან თავი უნდა შევიკავოთ ძლიერი სისხლდენების დროს იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ემიციზუმაბით პროფილაქტიკაზე. იმ შემთხვევაში, აუცილებლობის დროს aPCC უნდა გამოვიყენოთ დაბალი დოზებით. ამასთან უნდა მოხდეს ამ პაციენტების სათანადო მონიტორინგი, თრომბოზის და/ან თრომბოზული მიკროანგიოპათიის განვითარების რისკის არსებობის გამო.²
- ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში, რომლებიც ემიციზუმაბით პროფილაქტიკაზე არ იმყოფებიან, რ.ფ.VIIa (rFVIIa) ან aPCC-ის სტანდარტული დოზები უნდა იყოს გამოყენებული.

პაციენტის/მომვლელის განათლება

- იმდენად, რამდენადაც ჰემოფილიის დროს სისხლდენების უმრავლესი ნაწილი ვითარდება მაშინ, როცა პაციენტი იმყოფება ჰემოფილიის ცენტრის გარეთ, ამიტომ ჰემოფილიის მართვის საქმეში მნიშვნელოვანი როლია პაციენტის/მომვლელის განათლება.

- აუცილებელია, ჰემოფილიის ცენტრის სამედიცინო პერსონალმა შესაბამისი ცოდნა მისცეს პაციენტებს და მათ მომვლელებს სისხლდენის გამოცნობისა და მკურნალობის, ჰემოფილიის თვითმკურნალობისა და მართვის, სისხლდენის პოტენციური რისკებისა და იმ გართულებების შესახებ, რომლებსაც შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს სხვადასხვა გარემოებაში და განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - სახლში მკურნალობა - თვითმკურნალობა.)
- პაციენტისა და მომვლელის განათლების პროცესში ყურადღება უნდა გამახვილდეს ჰემოსტატიური აგენტების გამოყენების ჩვენებებსა და პოტენციურ გვერდით მოვლენებზე და ასევე იმაზე, თუ როდის უნდა დაუკავშირდნენ პაციენტები სამედიცინო პერსონალს კონსულტაციისთვის და შემდგომ ინტერვენციასთან დაკავშირებით ინფორმაციის მიღებისთვის.

7.2 | სისხლჩაქცევა სახსარში

- სახსარში სისხლდენის დაწყებას პაციენტები ახასიათებენ როგორც ჩხვლეტის და შებოჭილობის შეგრძნებას აღნიშნულ სახსარში, ესაა ე.წ. “აურა“, ის წინ უსწრებს კლინიკური ნიშნების გამოჩენას. სახსარში სისხლჩაქცევა (ჰემართროზი) განისაზღვრება როგორც ეპიზოდი, რომელიც ხასიათდება შემდეგი ნიშნების კომბინაციით:
 - მზარდი შეშუპება და ტემპერატურის მომატება სახსრის ირგვლივ;
 - მზარდი ტკივილი; ან
 - მოძრაობის ამპლიტუდის პროგრესირებადი შეზღუდვა ან სირთულე კიდურის მოძრაობისას, საწყის მდგომარეობასთან შედარებით.
- სახსარში სისხლჩაქცევის დროს აღინიშნება სახსარში როგორც მოხრის, ასევე გაშლის ფუნქციის შეზღუდვა.

შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია

- მწვავე ჰემართროზის დროს მკურნალობის მიზანია რაც შეიძლება სწრაფად მოხდეს სისხლდენის შეჩერება, მკურნალობა უკეთესია დაიწყოს მაშინ, როცა პაციენტი გაუჩნდება ეჭვი სისხლდენის დაწყებაზე და მანამ, სანამ გამოვლინდება სახსრის ირგვლივ აშკარა შეშუპება, სახსრის ფუნქციის შეზღუდვა და ტკივილი.⁴
- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატი (CFC) უნდა გაკეთდეს დაუყოვნებლივ იმ დოზით, რომლითაც ფაქტორის დონე აიწევს ისეთ სასურველ სიდიდემდე, რაც საკმარისი იქნება სისხლდენის შესაჩერებლად.⁵⁻⁸ (ნახეთ ცხრილი 7-2.)

- მწვავე სისხლდენის შეფასებისას მნიშვნელოვანია: სისხლდენის დაწყების მიმოხილვა, ფიზიკური გასინჯვა და ტკივილის შეფასება. ულტრაბერითი გამოკვლევა შეიძლება დაგვეხმაროს ჰემორთროზის ადრეულ ეტაპზე გამოვლენაში.⁵
- მკურნალობის დადებით შედეგზე მეტყველებს ტკივილისა და შეშუპების შემცირება, სახსრის მოძრაობის ფუნქციის გაუმჯობესება. რეკომენდებულია ცხრილში 7-1 ნაჩვენები განსაზღვრებების გამოყენება მწვავე ჰემორთროზის დროს მკურნალობზე პასუხის შესაფასებლად.³
- თუ სისხლდენა გრძელდება 6-12 საათის შემდგომაც, ხელახლა უნდა მოხდეს მდგომარეობის შეფასება და დიაგნოზის დასაზუსტებლად ხელახლა უნდა განისაზღვროს ფაქტორის აქტუოზობა და/ან უნდა მოხდეს ფაქტორ ჩანაცვლებითი თერაპიის ინტენსივობის გაზრდა.
- პირველი სამკურნალო დოზირების შედეგის მიხედვით, განმეორებითი ინფუზიის (ინფუზიების) დამატება შეიძლება გახდეს საჭირო სისხლდენის სრული კუპირებისთვის. ჰემოფილია A-ს დროს შუალედი უნდა იყოს 12 საათი (თუ ვიყენებთ სტანდარტული ნახევარდაშლის FVIII-ს), ხოლო ჰემოფილია B-ს დროს 24 საათი (თუ ვიყენებთ სტანდარტული ნახევარდაშლის FIX-ს).⁷ (ნახეთ ცხრილი 7-2.)
- გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის FVIII ან FIX-ის განმეორებითი დოზირების საჭიროება დამოკიდებულია ამ ნამლის ნახევარდაშლის პერიოდზე.
- ჩატარებულ ჰემოსტატიურ მკურნალობაზე საშუალო ან ძალიან კარგი შედეგის მიღების შემდგომ, სისხლდენა ახლად ჩაითვლება, თუ ის დაიწყო მანამდე ნამკურნალები სისხლდენიდან 72 საათის შემდგომ.³

რეკომენდაცია 7.2.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტის მკურნალობა მწვავე ჰემორთროზის დროს უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლივ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატის ინტრავენურად ჩანაცვლებითი ინფუზიით (-ებით), სანამ არ მოხდება სისხლდენის შეჩერება. CB**

რეკომენდაცია 7.2.2:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს, რომელთაც აღნიშნებათ სახსრის საშუალო ან მსუბუქი სისხლდენა, უნდა ჩატარდეთ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატის 1 ინტრავენური ინფუზია, ასევე განმეორებით, თუ იქნება ამის ჩვენება, რაც დამოკიდებულია იმაზე, მოხდება თუ არა სისხლდენის კუპირება. CB**

ცხრილი 7-1 მკურნალობაზე პასუხის შეფასებები

ძალიან კარგი	ტკივილის სრულად გაქრობა და/ან სისხლდენის ნიშნების სრული გაქრობა საწყისი ინფუზიიდან 8 საათის განმავლობაში და როცა არ არის საჭირო შემდგომი ჩანაცვლებითი თერაპიის ჩატარება სისხლდენის დაწყებიდან 72 საათის განმავლობაში
კარგი	ტკივილისა და/ან სისხლდენის სიმპტომების მნიშვნელოვანი კლება პირველი ინფუზიიდან 8 საათის განმავლობაში, თუმცა 72 საათის განმავლობაში დასჭირდა განმეორებითი 1 ან მეტი ინფუზია
საშუალო	ტკივილისა და/ან სისხლდენის ნიშნების საშუალოდ შემცირება პირველი ინფუზიიდან 8 საათის განმავლობაში და როცა 72 საათის განმავლობაში საჭირო გახდა 1-ზე მეტი ინფუზია, თუმცა სისხლდენის სრული შეწყვეტა არ მოხდა
არანაირი	არანაირი ან მინიმალური გაუმჯობესება, ან მდგომარეობა გაუარესდა, საწყისი დოზის გადასხმიდან 8 საათის განმავლობაში

შენიშვნები: ზემოთ აღნიშნული შეფასებები, რომლებიც ჩამოყალიბებულია მწვავე ჰემორთროზის მკურნალობაზე პასუხის მიხედვით, ესადაგება სტანდარტული ნახევარდაშლის პროდუქტებით მკურნალობას ინჰიბიტორის არ მქონე პაციენტებში. ეს მონაცემები შეიძლება შეიცვალოს ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებისათვის, რომელთაც მკურნალობა უტარდებათ შემოვლითი აგენტებით და პაციენტებისთვის, რომლებიც მკურნალობენ გახანგრძლივებული ნახევარდაშლის მქონე კონცენტრატებით. მოდიფიკაცია საჭიროა იმ კვლევების დროს, როცა პაციენტებს მკურნალობა უტარდებათ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების მრავლობითი ინფუზიით სახსრის/კუნთის სისხლდენის სამკურნალოდ, როგორც ინტენსიური ეპიზოდური მკურნალობის ნაწილი. ადაპტირებულია Blanchette et al. (2014)-დან³

- სამიზნეა ის სახსარი, რომელშიც 6 თვის განმავლობაში სამი ან მეტი სპონტანური სისხლდენა განვითარდა.³
- იმ შემთხვევაში, თუ ადეკვატურად ჩატარებული მკურნალობის მიუხედავად სისხლდენის ნიშნები და სიმპტომები მაინც რჩება, საჭიროა გამოირიცხოს ინჰიბიტორის არსებობა, ასევე ალტერნატიული დიაგნოზები, როგორცაა სეპტიური ართრიტი ან მოტეხილობა. (ნახეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.)

ტკივილის მართვა

- მწვავე ჰემართროზი შესაძლოა ძალიან მტკივნეული იყოს. ტკივილის მართვის ძირითადი საშუალებებია დეფიციტური ფაქტორის დროული ჩანაცვლებითი თერაპია და ეფექტური ანალგეზია.
- ჰემოფილიის მქონე პირებში გამოსაყენებელი ანალგეზიური საშუალებებია: პარაცეტამოლი/აცეტამინოფენი, სელექციური COX-2 ინჰიბიტორები (მაგრამ არა ასხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები), ტრამადოლი ან ოპიოიდები.⁹⁻¹¹ (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ტკივილის მართვა.)
- ბევრ პაციენტს შესაძლოა დასჭირდეს ოპიოიდებით ანალგეზია; ოპიოიდების გამოყენება უნდა მოხდეს ტკივილის მართვის სპეციალისტის მეთვალყურეობის ქვეშ, რამდენადაც თუნდაც მიზნობრივად დანიშნულმა მედიკამენტმა შეიძლება წამალზე დამოკიდებული გახადოს პაციენტი.
- ოპიოიდური ანალგეტიკების ხანგრძლივი გამოყენება სათანადო მეთვალყურეობის ქვეშ უნდა ხდებოდეს, თუმცა უმჯობესია, რომ თავი შევიკავოთ მათი გამოყენებისგან, რადგანაც ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენით ეპიზოდებს ქრონიკული ხასიათი აქვს და არსებობს წამალზე დამოკიდებულების ჩამოყალიბების რისკი.
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ტკივილის მართვა.

რეკომენდაცია 7.2.3:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ჰემართროზი, ტკივილის სიძლიერე შეფასებული უნდა იყოს ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმოს) ტკივილის შკალის მიხედვით. CB**

რეკომენდაცია 7.2.4:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვს ჰემართროზით გამოწვეული ტკივილი, უნდა იყოს გამოყენებული ანალგეზიური მედიკამენტები ტკივილის სიძლიერის გათვალისწინებით. CB**

რეკომენდაცია 7.2.5:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ძლიერი ტკივილი, მისიმართვისთვის შეიძლება გამოყენებული იყოს ოპიოიდებიც კლინიკური სიმპტომების გათვალისწინებით და გაგრძელდეს მანამდე, სანამ პაციენტი შეძლებს ფიზიკური დატვირთვის ატანას და სახსრის გამოყენებას ტკივილის გარეშე. CB**

დამატებითი მკურნალობა

- ჰემართროზის სიმპტომების მართვის ძირითადი კომპონენტებია RICE (rest-მოსვენება, ice-ყინული, compression-კომპრესია და elevation-ანევა). ჰემოფილიის მკურნალობაში იმობილიზაცია, დაზიანებული ადგილის დაცვა (protection) მნიშვნელოვანია, ამიტომ რეკომენდებულია მიდგომა PRICE. ნახვევის დადებით შეიძლება სისხლდენის განახლების რისკის შემცირება. თუმცა, ხანგრძლივმა მოსვენებამ შესაძლოა სახსრის ფუნქციაზე უარყოფითად იმოქმედოს, გამოიწვიოს კუნთის დასუსტება, ამიტომ უპირატესობა ენიჭება აკრონიმს POLICE, რომელშიც „დასვენება“ შეცვლილია „ოპტიმალური დატვირთვით“. ეს საშუალებას იძლევა დაცული იყოს ბალანსი მოსვენებას, ადრეულ მობილიზაციასა და სიმძიმის აწევას შორის, რათა მოხდეს არასასურველი გართულებების პრევენცია, ამასთანავე მცირდება სისხლდენის განახლების და, შედეგად სინოვიტის და ხრტილის დაზიანების ალბათობა.¹²
- ყინულის აპლიკაცია ამცირებს მწვავე ჰემართროზით გამოწვეულ ტკივილს. ამასთან გამოითქვა მოსაზრება, რომ სახსარშიდა ტემპერატურის შემცირებამ, ქსოვილის მწვავე დაზიანების არსებობისას, შესაძლოა კოაგულაციის პროცესზე უარყოფითად იმოქმედოს.^{13,14} ყინულის გამოყენება არაპირდაპირი კონაქტის გზით, დროის მცირე პერიოდებით - 15-20 წუთით სისხლდენის დაწყების დროს განიხილება მისაღებ ღონისძიებად, თუმცა ხანგრძლივობამ 6 საათს არ უნდა გადააჭარბოს.¹³ (ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - დამატებითი თერაპია.)
- სახსარში სისხლდენის დროს სახსრის ნახევრად მოხრილ მდგომარეობაში ყოფნა ყველაზე კომფორტული პოზიციაა, რომლის შეცვლის მცდელობა ხშირად ტკივილს აძლიერებს.¹⁵
- სახსარში სისხლდენის ლოკალიზაციის გათვალისწინებით, დაზიანებული სახსრის აწევამ, თუ ის ტკივილს არ იწვევს და კომფორტულია, შესაძლოა ჰემართროზით გამოწვეული შეშუპება შეამციროს.¹³
- ბარძაყის, მუხლის, კოჭ-წვივის სახსრის ჰემართროზისას რეკომენდებულია მოსვენება, ხოლო იდაყვის, მხრის და მაცის სახსარში მწვავე სის-

ხლდენისას - „იდაყვის საკიდის“ საშუალებით იმობილიზაცია იმ დრომდე, სანამ ტკივილი მოიხსნება.

- როგორც კი ტკივილი და შეშუპება მნიშვნელოვნად შემცირდება, პაციენტს შეუძლია სახსრის პოზიცია შეცვალოს და მოსვენებული მდგომარეობიდან გადავიდეს ფუნქციურად აქტიურ მდგომარეობაში, იგულისხმება სახსრის მოძრაობის ამპლიტუდის ფრთხილად და თანდათანობით მომატება.
- პაციენტებმა, რომელთაც აქვთ სისხლდენა მენჯ-ბარძაყის, მუხლის, კოჭ-წვივის სახსრებში, თავი უნდა შეიკავონ სიმძიმეების აწევისგან, სანამ დაზიანებულ სახსარი სისხლდენამდე არსებულ მდგომარეობას არ დაუბრუნდება და არ გაქრება ტკივილი და ანთებასთან დაკავშირებული სიმპტომები. რეკომენდებულია წონით დატვირთვისაგან თავის შეკავება ერთი კვირით, ამ პერიოდში სიარულისას მათ უნდა გამოიყენონ დამხმარე საშუალებები (ე.წ. ხელჯოხი, ყავარჯნები). ეს დაეხმარება პაციენტს წონით დატვირთვის თანდათანობით გაუმჯობესებაში, ამასთან ეს უნდა ხდებოდეს ჰემოფილიის კომპლექსური მართვის ცენტრის იმ წევრის მეთვალყურეობით, ვისაც აქვს ძვალსახსროვან სისტემაში სისხლდენის შემდგომი რეაბილიტაციის წარმართვის შესაბამისი კომპეტენცია.¹³
- ამ დამატებითი ზომებით სახსრში სისხლდენა ვერ შეჩერდება, თუმცა შემცირდება ტკივილის და ანთების სიმპტომები.⁷
- ნახეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - დამატებითი თერაპია.

რეკომენდაცია 7.2.6:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ჰემართროზის სამკურნალოდ გამოყენებული უნდა იყოს RICE მიდგომა (rest-მოსვენება, ice-ყინული, compression-კომპრესია და elevation-ანევა.), შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიასთან ერთად.
- შენიშვნა: ჰმფ ითვალისწინებს, რომ RICE შეიძლება მკურნალობის ერთადერთი საშუალება იყოს მსოფლიოს იმ რეგიონებში, რომლებშიც არ არსებობს შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებისა და სხვა ჰემოსტატიური აგენტების ადეკვატური მარაგი. CB

რეკომენდაცია: 7.2.7:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებმა ჰემართროზის დროს თავი უნდა შეიკავონ წონით დატვირთვისაგან მანამ, სანამ არ შეძლებენ ამას მნიშვნელოვანი ტკივილის გარეშე. CB

რეკომენდაცია: 7.2.8:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ოპიოიდური

ანალგეტიკების გამოყენების ხანგრძლივობა ტკივილის მართვის პროცესში უნდა შეიზღუდოს, რამდენადაც ეს შესაძლებელია. CB

ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტების მართვისას ფიზიკური თერაპიისა და რეაბილიტაციის პროცესი გულისხმობს მოქნილობისა და სიძლიერის მოსამატებელ, ასევე პროპრიოცეპტულ/სენსორიმოტორულ ვარჯიშებს. ასევე ბალანსისა და ფუნქციონალურ ვარჯიშებს, რითაც შენარჩუნდება და აღდგება სახსრის და კუნთის ფუნქცია.¹⁶
- სახსარში მწვავე სისხლდენის შეფასების შემდგომ, კლინიკური სურათის გათვალისწინებით, ინდივიდუალურად მორგებული ფიზიკური თერაპიის ჩატარება მნიშვნელოვანია რეაბილიტაციის პროცესში წარმატების მიღწევად.¹⁶
- უკეთესია ფიზიკური თერაპია ჩატარდეს ადეკვატური ჩანაცვლებითი თერაპიის ან ჰემოსტატიური დაცვის ფონზე. თუ ამის გაკეთება არ ხერხდება, მაშინ ფიზიკური თერაპია უნდა ჩატარდეს ფრთხილად და გონივრულად.
- მნიშვნელოვანია, რომ ფიზიკური თერაპიის პარალელურად შეფასდეს დაზიანებული სახსრის მდგომარეობა და საჭიროების შემთხვევაში, სისხლდენის განახლების პრევენციისთვის ჩატარდეს ადეკვატური ჰემოსტატიური მკურნალობა.^{7,17}
- რეაბილიტაციის პროცესი უნდა მოიცავდეს როგორც აქტიურ, ისე პასიურ მოძრაობით ვარჯიშებს.
- პაციენტმა უნდა გააგრძელოს აქტიური ვარჯიშები და პროპრიოცეპტული ტრენინგი მანამ, სანამ სახსრის მოძრაობის ამპლიტუდა და ფუნქცია არ დაუბრუნდება სისხლდენამდე მდგომარეობას.¹⁸

რეკომენდაცია 7.2.9:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებისთვის ჰემართროზის პერიოდში ფიზიკური თერაპია ტარდება ტკივილის სიმპტომის შეწყვეტისთანავე, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატით ჩანაცვლების ფონზე. CB

რეკომენდაცია 7.2.10:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ჰემართროზის დროს ფიზიკური თერაპიის მიზანია სახსრის ფუნქციის აღდგენა სისხლდენამდე არსებულ მდგომარეობამდე. CB

ართროცენტები

- ართროცენტების (სახსრიდან სისხლის ამოღება) ჩატარების საჭიროება ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში შესაძლოა განხილულ იქნას მაშინ, როცა პაციენტს აქვს სისხლდენის გახანგრძლივებისა და გაძლიერების სიმპტომები, რაც გამოვლინდება

შემდეგნაირად:

- ჰემარტოზი, რომლის დროს გამოხატულია სახსრის ძლიერი ტკივილი და შეშუპება და რომელიც არ იკლებს საწყისი ინფუზიიდან 24 საათის განმავლობაში (ეს უმეტესად ხდება მენჯ-ბარძაყის სახსრის ჰემარტოზის დროს, ამ სახსრის ანატომიური თავისებურების გამო);
- კლინიკურად ეჭვი მიტანილია ინფექციაზე/ სეპტიურ ართრიტზე.^{7,19,20}
- ინჰიბიტორების არსებობა უნდა ჩაითვალოს შესაძლო მიზეზად, როცა ადეკვატურად ჩატარებული ჩანაცვლებითი თერაპიის მიუხედავად სისხლდენა გრძელდება. ამასთან ინჰიბიტორი უნდა განისაზღვროს ართროცენტეზის ჩატარებამდე.
- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ინჰიბიტორული ფორმა, პროცედურის ჩატარებამდე სათანადო ჰემოსტაზის მისაღწევად გამოყენებული უნდა იყოს შესაბამისი ჰემოსტატიური აგენტები.⁷ (იხილეთ „სისხლდენის მართვა“ მე-8 თავში: ინჰიბიტორები შედედების ფაქტორების მიმართ.)
- ართროცენტეზი უნდა ჩატარდეს მკაცრად ასეპტიკურ პირობებში, ინტრაარტიკულარული ინფექციის თავიდან აცილების მიზნით.
- თუ ართროცენტეზის ჩატარება აუცილებელია, მანამდე უნდა მოხდეს ფაქტორ კონცენტრატის ინფუზია ისეთი დოზირებით, რომ დეფიციტური ფაქტორის აქტივობის დონე იყოს 30-50სე/დლ 48-72 საათის განმავლობაში. ართროცენტეზი არ უნდა ჩატარდეს, თუ ფაქტორით ასეთი დაცვა (ან ამის ეკვივალენტური დაცვა სხვა ჰემოსტატიური საშუალებებით) არ არის შესაძლებელი.²¹
- ამ პროცედურის ჩასატარებლად უნდა გამოვიყენოთ დიდი დიამეტრის მქონე, სულ მცირე 16-კალიბრიანი (gauge) ნემსი. ართროცენტეზის შემდგომ სახსარი უნდა იყოს იმობილიზებული ნახვევის მსუბუქად დადებით. სიარული უნდა შეიზღუდოს მანამ, სანამ სისხლი სრულად არ გაიწოვება და პაციენტი გადაადგილებისას ტკივილი აღარ ექნება.
- ართროცენტეზის შემდგომ უნდა ჩატარდეს შესაბამისი ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია.
- ასევე იხილეთ თავი 10: ძვალკუნთოვანი გართულებები.

რეკომენდაცია 7.2.11:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც არ აქვთ ინჰიბიტორული ფორმა და სახსარში სისხლჩაქცევის გამო უტარდებათ ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია, მუდმივი ტკივილის არსებობისას ართროცენტეზის ჩატარება რეკომენდებულია მხოლოდ მაშინ, როცა გამოხატულია შეშუპებული, მტკივნეული ჰემარტოზი ან არსებობს ეჭვი ინფექციაზე. რუტი-

ნულად ართროცენტეზის ჩატარება არ არის რეკომენდებული.

- **შენიშვნა:** ბევრ კლინიკაში არ აქვთ ართროცენტეზის ხშირად ჩატარების პრაქტიკა, რადგან პროცედურის შემდგომ არსებობს ინტრაარტიკულარული ინფექციის განვითარების საფრთხე. CB

7.3 | ცენტრალური ნერვული სისტემა და ინტრაკრანიალური სისხლჩაქცევა

- თავის ყველა დაზიანება, დადასტურებული თუ საეჭვო, ძლიერი თავის ტკივილი, რომელიც გრძელდება რამდენიმე საათი, ასევე ძილიანობის შეგრძნება გარკვეულ შემთხვევებში უნდა ჩაითვალოს შესაძლო ინტრაკრანიალურ სისხლდენად და უნდა ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. ნე-ლის უეცარი ძლიერი ტკივილი შეიძლება იყოს ზურგის ტვინში სისხლჩაქცევის სიმპტომი.
- თავის ძლიერი ტრავმის მიღებისას ან ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და/ან თავის ტვინში სისხლჩაქცევაზე კლინიკური ეჭვის არსებობის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს შედედების ფაქტორ კონცენტრატების ინფუზია სხვა დამატებითი სიმპტომების გამოვლენამდე და ლაბორატორიული და რადიოლოგიური გამოკვლევების ჩატარებამდე.

რეკომენდაცია 7.3.1:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სისხლჩაქცევისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები, შედედების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია დაწყებული უნდა იყოს დაუყოვნებლივ, გამოკვლევების ჩატარებამდე. CB
- მნიშვნელოვანი ტრავმის მიღების და სიმპტომების არსებობისას დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს შესაბამისი შედედების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია და ფაქტორის სათანადო დონე უნდა შენარჩუნდეს მანამდე, სანამ ეტიოლოგია არ დადგინდება. თუ სისხლდენა დადასტურდება, ფაქტორის დონე შესაბამის ნიშნულზე უნდა შენარჩუნდეს 10-14 დღის განმავლობაში.^{22,23} (იხილეთ ცხრილი 7-2.)
- საჭიროა სამედიცინო შეფასება და ჰოსპიტალიზაცია, ასევე თავის ტვინის კომპიუტერული ტომოგრაფიის და მაგნიტურ რეზონანსული გამოკვლევის, ნევროლოგიური კონსულტაციის ჩატარება რაც შეიძლება მალე.^{24,25} ბავშვებში შესაძლოა განხილული იყოს ულტრაბგერითი გამოკვლევის საჭიროება.

რეკომენდაცია 7.3.2:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სიცოცხლსათვის საშიში სისხლდენის საეჭვო სიმპტომები, შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლივ, გამოკვლევების ჩატარებამდე და უნდა გაგრძელდეს სისხლდენის შეჩერებამდე.
- შენიშვნა: ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში სისხლჩაქცევის გამო, რეკომენდებულია მეორადი პროფილაქტიკის ჩატარება, განმეორებითი სისხლდენის პრევენციის მიზნით. CB
- თავის ტვინში სისხლჩაქცევა შესაძლოა იყოს ჩვენება მეორადი პროფილაქტიკისა (მოკლევადიანი პროფილაქტიკა 3-6 თვით ან მთელი სიცოცხლის განმავლობაში), განსაკუთრებით მაშინ, როცა არსებობს სისხლდენის განახლების შედარებით მაღალი რისკი (მაგ, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) ინფიცირების შემთხვევაში).²²

7.4 | ხორხის ან კისრის არეში სისხლჩაქცევა

- ხორხის ან კისრის არეში სისხლჩაქცევა შესაძლოა გამოწვეული იყოს ადგილობრივი პათოლოგიური პროცესით, ტრავმის ან მწვავე ხველის შედეგად და გამოვლინდეს შემუშებით და ტკივილით. ეს მოითხოვს დაუყოვნებლივ სამედიცინო მეთვალყურეობას, რადგან შეიძლება სასუნთქი გზების ობსტრუქცია გამოიწვიოს. თუ უკუჩვენება არ არსებობს, უკეთესია თავის ფრთხილად ზევით წამოწევა, რაც სისხლჩაქცევის გამო სასუნთქი გზების ობსტრუქციის საფრთხეს შეამცირებს.
- ხორხის ან კისრის არეში მნიშვნელოვანი ტრავმის მიღების ან სისხლდენის სიმპტომების არსებობისას ფაქტორ კონცენტრატით მკურნალობა დაწყებული უნდა იყოს დაუყოვნებლივ, სრულყოფილი გამოკვლევის ჩატარებამდე. (იხილეთ ცხრილი 7-2.)
- დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია და ოტოლარინგოლოგიის მიერ მისი მდგომარეობის შეფასება.²⁸
- დეფიციტური ფაქტორის რაოდენობა გარკვეულ დონეზე უნდა შენარჩუნდეს მანამ, სანამ არ გაქრება სიმპტომები.²⁸⁻³⁰ (იხილეთ ცხრილი 7-2.)

რეკომენდაცია 7.4.1:

- ჰემოფილიის მქონე იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ხორხის ან კისრის არეში სისხლდენა, შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლივ და მათი მდგომარეობა სათანადოდ უნდა შეფასდეს. CB

რეკომენდაცია 7.4.2:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ხორხის ან კისრის არეში სისხლდენა, მათ შორის ენის დაზიანება, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა გაგრძელდეს მანამ, სანამ სისხლდენის სიმპტომები იარსებებს. CB
- მწვავე ტონზილიტის დროს პირის ღრუს ლორწოვანიდან სისხლდენის პრევენციისთვის რეკომენდებულია: CFC-ებით პროფილაქტიკა, დესმოპრესინის გამოყენება (ჰემოფილია A-ს საშუალო და მსუბუქი ფორმის პაციენტებში), ასევე ანტიფიბრინოლიზური პრეპარატებით (ეფსილონ ამინოკაპროის მჟავა და ტრანექსამის მჟავა) მკურნალობა. ზემოთ აღნიშნული უნდა ჩატარდეს ბაქტერიული ფლორის იდენტიფიცირების და შესაბამისი ანტიბიოტიკოთერაპიის პარალელურად.

რეკომენდაცია 7.4.3:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ხორხის ან კისრის არეში სისხლდენა, ასევე ლოკალური ინფექცია, სისხლდენის შესაჩერებლად უნდა გამოვიყენოთ ანტიფიბრინოლიზური პრეპარატები, ხოლო ინფექციისთვის - ანტიბიოტიკები. CB

7.5 | კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან/მუცლის ღრუში სისხლდენა

- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან მწვავე სისხლდენა შესაძლოა გამოვლინდეს ჰემატემეზისის (სისხლიანი ღებინება), ჰემატოხეზისის (რექტალური სისხლდენა) ან მელენას სახით.
- ღვიძლის პათოლოგიის მქონე პაციენტებში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის პირველი ნიშანი შეიძლება იყოს ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია, რადგან ღვიძლის უკმარისობისას ვერ ხერხდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენით გამოწვეულ ცილოვან დატვირთვასთან გამკლავება.
- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის, ასევე მუცლის ღრუში სისხლჩაქცევის ნებისმიერი სიმპტომის დროს საჭიროა დაუყოვნებელი სამედიცინო შემოწმება. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის მქონე ყველა პაციენტი უნდა იყოს ჰოსპიტალიზებული.

რეკომენდაცია 7.5.1:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენა, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს დეფიციტური ფაქტორის დონის გაზრდა, ასევე უნდა დადგინდეს სისხლდენის გამომწვევი მიზეზი, ჩატარდეს სათანადო მკურნალობა. CB

- კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის მკურნალობა დაწყებული უნდა იყოს დაუყოვნებლივ შედეგების ფაქტორ კონცენტრატების ჩანაცვლებით, პირველი სიმპტომების გამოვლენისთანავე. გაზრდილი ფაქტორის დონე უნდა შენარჩუნდეს იქამდე, სანამ სისხლდენის სიმპტომები შეწყდება და სისხლდენის ეტიოლოგია გაირკვევა.^{31,32} (იხილეთ ცხრილი 7-2.)

რეკომენდაცია 7.5.2:

- **კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენისას ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს დამატებით უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა ანტიფიბრინოლიზური საშუალებებით. CB**
- ანტიფიბრინოლიტიკები ეფექტური დამატებითი მედიკამენტებია როგორც ჰემოფილია A-ს, ასევე ჰემოფილია B-ს მქონე პაციენტებისთვის. ზოგიერთ პაციენტში ისინი სიფრთხილით უნდა იყოს გამოყენებული აქტივირებულ პროთრომბინულ კომპლექს კონცენტრატებთან და ასევე პროთრომბინულ კომპლექს კონცენტრატებთან (aPCC, PCC) ერთად.
- უმკურნალოთ სისხლდენის გამომწვევ მიზეზს ჩვენების მიხედვით.
- რეგულარულად შეამოწმეთ ჰემოგლობინის მაჩვენებლები. უმკურნალოთ ანემიას და ჰემორაგიულ შოკს საჭიროების დროს. კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს ენდოსკოპიური გამოკვლევა იმ პაციენტებში, რომელთაც ჰემოგლობინის მკვეთრი ვარდნა აღენიშნათ. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენისას ყველაზე ინფორმატიულია ენდოსკოპიური გამოკვლევა.
- ღვიძლის პროგრესირებადი დაავადების მქონე პაციენტებში აუცილებელია აზოტის ცვლის მაჩვენებლების მონიტორინგი და კლინიკური ენცეფალოპათიის პრევენციისთვის ლაქტულოზით ან მსგავსი მედიკამენტებით მკურნალობის დროულად დაწყება.

რეკომენდაცია 7.5.3:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენისას, მისი ლოკალიზაციის დადგენის მიზნით, უნდა ჩატარდეს ენდოსკოპიური და რადიოლოგიური გამოკვლევები. CB**

რეკომენდაცია 7.5.4:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ სისხლდენა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, ჰემოგლობინის მონიტორინგი უნდა ხდებოდეს რეგულარულად. CB**

- მუცლის ღრუში მწვავე სისხლდენა (მათ შორის რეტროპერიტონეალური) შეიძლება გამოვლინდეს მუცლის ტკივილით და დაჭიმულობით, რაც შეცდომით შეიძლება შეფასდეს როგორც ინფექციური ან ქირურგიული გენეზის პრობლემა. ის ასევე შეიძლება გამოვლინდეს პარალიზური ილუქსის სახით.
- მუცლის ღრუში სისხლდენის მკურნალობა უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლივ. უნდა გაიზარდოს და შენარჩუნდეს დეფიციტური ფაქტორის მაღალი დონე სისხლდენის მიზეზის დადგენამდე.
- პაციენტის კლინიკური შეფასებისას უნდა ჩატარდეს: ფიზიური გასინჯვა, მოხდეს ტკივილის შეფასება, გაირკვეს სისხლდენის ისტორია. ულტრაბერითი და/ან კტ კვლევით შეიძლება დადგინდეს მუცლის ღრუში სისხლდენის ადგილი და ასევე მოცულობა.
- მკურნალობის შესაბამისი გეგმის განსაზღვრა უნდა მოხდეს სპეციალისტთან კონსულტაციის გათვალისწინებით.²⁸⁻³⁰ (იხ. ცხრილი 7-2.)

7.6 | თირკმლისმიერი სისხლდენა (რენალური სისხლდენა)

- სისხლჩაქცევა თირკმლებში შეიძლება განვითარდეს სპონტანურად ან დაზიანების შედეგად.
- საშარდე ტრაქტიდან სისხლდენა ასაკოვან პაციენტებში შესაძლოა შარდის ბუშტის სიმსივნის პირველი სიმპტომი იყოს.
- სიმპტომები შეიძლება მოიცავდეს მუცლის ტკივილს, შეშუპებას, გვერდებისა და წელის მწვავე ტკივილს და ჰემატურიას.
- პაციენტებს, რომელთაც აქვთ შედარებით მსუბუქი, ნაკლებად მტკივნეული ჰემატურია, მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ წოლითი რეჟიმით და სითხით დატვირთვით (დღეში მიიღონ სითხე 3 ლ/მ² სხეულის ზედაპირი/დღე რაოდენობით), შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებასთან ერთად ან მის გარეშე, 48 საათის განმავლობაში, იმ შემთხვევაში, თუ არ არსებობს თირკმლის ან კარდიოლოგიური პრობლემები. არ არის რეკომენდებული დესმოპრესინის (DDAVP) გამოყენება ინტენსიური რეჰიდრატაციის დროს.³³
- ყველა თირკმლისმიერი სისხლდენის მკურნალობა უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ.

რეკომენდაცია 7.6.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ საშარდე ტრაქტის სისხლდენა, დაუყოვნებლივ უნდა დადგინდეს სისხლდენის ადგილი და ჩატარდეს შესაბამისი ჩანაცვლებითი თერაპია ფაქტორ კონცენტრატით. CB**

რეკომენდაცია 7.6.2:

- **რენალური სისხლდენისას ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ ადეკვატური სითხით დატვირთვა (ჰიდრატაცია) და დაენიშნოს ნოლითი რეჟიმი სისხლდენის შეჩერებამდე. CB**
- იმ შემთხვევაში, თუ გამოხატულია ტკივილი ან ძლიერი ჰემატურია (მაკროჰემატურია), მნიშვნელოვანია, გამოირიცხოს კოლტის არსებობა და შარდის გამოყოფის შეფერხება.^{33,34} არ არის რეკომენდებული ამ დროს ანტიფიბრინოლიზური აგენტების გამოყენება.³³

რეკომენდაცია 7.6.3:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში თირკმლისმიერი სისხლდენისას ანტიფიბრინოლიზური აგენტები არ გამოიყენება. CB**

რეკომენდაცია 7.6.4:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში თირკმლისმიერი სისხლდენისას შედეგების ფაქტორ კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა გაგრძელდეს სისხლდენის შეწყვეტამდე. CB**
- პაციენტმა უნდა გაიაროს კონსულტაცია უროლოგთან ჰემატურიის მიზეზის დასადგენად (ძლიერი/მაკროსკოპული ან მიკროსკოპული ჰემატურია) იმ შემთხვევაში, თუ ჰემატურია გრძელდება ან აქვს მორეციდივე ხასიათი. (იხ. ცხრილი 7-2.)

7.7 | სისხლჩაქცევა თვალში

- თვალში სისხლდენა (თვალში სისხლჩაქცევა) იშვიათია და დაკავშირებულია თვალის ტრამვასთან ან ინფექციასთან.
- თვალში სისხლდენის მკურნალობა უნდა დაიწყოს დაუყოვნებლივ შედეგების ფაქტორის დონის გაზრდით და გარკვეულ სიდიდეზე შენარჩუნებით მანამ, სანამ სისხლდენის მიზეზი დადგინდება. ამის შემდგომ უნდა ჩატარდეს სპეციალისტის მიერ დანიშნული შესამაბამისი მკურნალობა.²⁸⁻³⁰

რეკომენდაცია 7.7.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ სისხლდენა თვალში, დაუყოვნებლივ უნდა გაიზარდოს შედეგების ფაქტორის დონე და პაციენტი უნდა შეფასდეს ოფთალმოლოგის მიერ. CB**

რეკომენდაცია 7.7.2:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს, რომელთაც აქვთ სისხლდენა თვალში, რეგულარული ფიზიკური შემოწმება უნდა ჩაუტარდეთ 6-8 საათში ერთხელ**

სისხლდენის პერიოდში.

- **შენიშვნა: კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში ასევე შეიძლება ჩატარდეს რადიოლოგიური გამოკვლევა. CB**

რეკომენდაცია 7.7.3:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში თვალში სისხლდენისას მკურნალობა და მონიტორინგი უნდა გაგრძელდეს სისხლდენის შეწყვეტამდე. CB**
- პაციენტს რაც შეიძლება მალე უნდა ჩაუტარდეს ოფთალმოლოგის კონსულტაცია. (იხ. ცხრილი 7-2.)

7.8 | სისხლდენა პირის ღრუში

- პირის ღრუში სისხლდენის ყველაზე ხშირი მიზეზია კბილის ექსტრაქცია, ღრძილიდან სისხლდენა (რაც ხშირად პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენის შედეგად ვითარდება) და ტრავმა.
- ღრძილიდან სისხლდენა ღრძილის ანთებითი დაავადების (გინგივიტის) ნიშანია, რომლის პრევენცია და მკურნალობა სავსებით შესაძლებელია ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში და ის არ არის გამოწვეული რაიმე თანდაყოლილი სისხლდენითი დაავადებით.
- სტომატოლოგთან ადრეული ვიზიტი და შესაბამისი პერიოდონტალური მკურნალობის ჩატარება შეამცირებს კბილების გახეხვის შემდგომ სისხლდენას და ღრძილების დაზიანების პროცესს, შედეგად შემცირდება კბილების ადრეულად დაკარგვის ალბათობა და თანმხლები სისტემური ეფექტების რისკი.
- პირის ღრუს ლორწოვანიდან სისხლდენის სხვა შედარებით იშვიათი მიზეზები არის: თვითდაზიანება, სარძევე კბილების მოცვლა, ასევე ქირურგიული მანიპულაცია, რომელიც ჩატარდა სათანადო ჰემოსტატიური საშუალებების გამოყენების გარეშე.
- სარძევე კბილის ამოღების შემდგომი სისხლდენა არ გახანგრძლივდება, თუ დროულად ჩატარდება მკურნალობა. უნდა მოხდეს პირდაპირი ზეწოლა კბილის ფოსოზე ნოტიო მარლის ტამპონის გამოყენებით, სულ მცირე 15-30 წუთის განმავლობაში. მშობლებს/მომვლელებს უნდა ვურჩიოთ, რომ თუ სისხლდენა გრძელდება 6 საათზე მეტხანს, მათ უნდა მიმართონ ჰემოფილიის ცენტრს დახმარებისთვის.
- იმისთვის, რომ ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ჩატარებული პირის ღრუს ოპერაციების ან ინვაზიური სტომატოლოგიური პროცედურების შემდგომ პერიოდში არ განვითარდეს სისხლდენა, საჭიროა გულმოდგინებით შედგენილი პრეოპერაციული ჰემოსტატიური გეგმის არსებობა.

რეკომენდაცია 7.8.1:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ სისხლდენა პირის ღრუში, საჭიროა, დადგინდეს სისხლდენის ადგილი და მოხდეს მასზე პირდაპირი ზეწოლა და/ან ქირურგიული ნაკერის დადება, თუ ამის ჩვენებაა. CB**

რეკომენდაცია 7.8.2:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს პირის ღრუში სისხლდენისას უნდა დაენიშნოთ ანტიფიბრინო-ლიზური აგენტები შესაბამისი დოზირებით. CB**
- საჭიროა სიფრთხილე ანტიფიბრინოლიზური აგენტების გამოყენებისას ჰემოფილია B-ს მქონე ისეთ პაციენტებში, რომლებიც სამკურნალოდ იყენებენ პროთრომბინულ კომპლექს კონცენტრატებს დიდი დოზებით ან რომელთაც აქვთ ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმა და მკურნალობა უტარდებათ აქტივირებული პროთრომბინული კომპლექს კონცენტრატებით (aPCC). 35,36

რეკომენდაცია 7.8.3:

- **ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ხანგრძლივი სისხლდენა პირის ღრუში, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიასთან ერთად სისხლდენის შესაჩერებლად გამოყენებული უნდა იყოს ისეთი ადგილობრივი ღონისძიებები, როგორიცაა ნაკერის დადება ან ადგილობრივად ადრენალინის აპლიკაცია. CB**
- პაციენტებმა, რომელთაც აქვთ პირის ღრუს ლორწოვანიდან გახანგრძლივებული სისხლდენა, უნდა მიმართონ ჰემოფილიის ცენტრის სამედიცინო პერსონალს, ასევე სტომატოლოგს და/ან ყბა-სახის ქირურგს კონსულტაციისთვის. ერთობლივად უნდა განისაზღვროს სისხლდენის ადგილი და სირთულე.
- თუ ინვაზიური პროცედურის წინ სათანადოდ ჩატარებული ღონისძიებების მიუხედავად მოულოდნელად განვითარდა სისხლდენა, ამ დროს, მკურნალობის პარალელურად, სისხლდენის სავარაუდო მიზეზის დასადგენად უნდა ჩატარდეს შესაბამისი გამოკვლევები, მაგ. განისაზღვროს ინჰიბიტორი ან გამოირიცხოს წამლის ზემოქმედებით გამოწვეული თრომბოციტების ფუნქციის დარღვევა.
- პერსისტული ორალური სისხლდენა უნდა იმართოს ლოკალური და/ან სისტემური ზომების გამოყენებით, როგორიცაა:
 - პირდაპირი ზეწოლა სისხლდენის ადგილზე ნოტიო მარლის ტამპონის გამოყენებით, მინიმუმ 15-30 წუთის ხანგრძლივობით;
 - ლოკალური ანესთეზია ადრენალინი/ეპინეფრინით, ადგილობრივი ვაზოკონსტრიქციის

ხელშეწყობისთვის;

- ნაკერის დადება ქრილობაზე;
- ლოკალური ჰემოსატიური აგენტების გამოყენება, როგორიცაა: ოქსიცელულოზა, თრომბინი, ფიბრინის წებო ან მსგავსი;
- ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების გამოყენება სავლების ან ფხვნილის სახით^{29,30}
- სისტემური მკურნალობა, მაგ, შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია, დესმოპრესინის ან ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების გამოყენება, რომლებიც ინიშნება ჰემოფილიის ცენტრის გუნდის მიერ; და
- საჭიროა ასევე ვიტალური ნიშნების მონიტორინგი და ანემიის მკურნალობა, თუ ამის ჩვენებაა.
- ჰემოსტაზის მიღწევის შემდგომ, სათანადო პოსტოპერაციული მართვა შეამცირებს სისხლდენის განახლების რისკს.
- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია:
 - გამოიყენონ სისტემური და/ან ადგილობრივი ანტიფიბრინოლიზური აგენტები 5-7 დღის განმავლობაში;
 - სპორტისა და ინტენსიური ვარჯიშებისგან თავი შეიკავონ 3-5 დღის განმავლობაში;
 - მიიღონ რბილი საკვები, 3-5 დღის განმავლობაში თავი შეიკავონ პირის ღრუს ხანგრძლივად განმენდისგან;
 - უარი თქვან ან შეამცირონ სიგარეტის მოწევა სულ მცირე 24 საათით; და
 - განიხილონ რბილი კაპის გამოყენება ქრილობის დიდი ხნით დასაცავად, თუ კი ეს საჭიროა.
- იხ. ასევე თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - დენტალური მკურნალობა და მართვა.

7.9 | ეპისტაქსისი

- ცხვირიდან სისხლდენა, ეპისტაქსისი, შეიძლება განვითარდეს ცხვირის ლორწოვანი გარსის დაზიანების ან გაღიზიანების შედეგად.
- ჰემოფილიის მქონე პირებს შეიძლება აღენიშნებოდეთ ხშირი და გახანგრძლივებული სისხლდენები ცხვირიდან, რაც გამოვლინდება მცირე სისხლის ჟონვით ან ინტენსიური სისხლდენით, რაც მოითხოვს სამედიცინო მეთვალყურეობას საავადმყოფოში ან გადაუდებელი დახმარების ოთახში.
- შედეგების ფაქტორ კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია საჭიროა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა სისხლდენა არის მწვავე ან მორეცდივი.^{28,29}

რეკომენდაცია 7.9.1:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს ეპისტაქსისის დროს თავი უნდა ჰქონდეთ წამოწეული და ცხვირზე, კისელობახის წნულის არეში (Little's area), უნდა მოთავსდეს ცივი საფენი. CB

რეკომენდაცია 7.9.2:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებისთვის ეპისტაქსისის დროს ცხვირში ტამპონის გამოყენება არ არის რეკომენდებული, რადგან მისი გამოღებისას შეიძლება სისხლდენა განახლდეს. მიხედვად ამისა ცხვირის ტამპონადას ხშირად მიმართავენ პრაქტიკაში. CB

რეკომენდაცია 7.9.3:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ეპისტაქსისის დროს შედეგების ფაქტორ კონცენტრატით ჩანაცვლებით თერაპიასთან ერთად შეიძლება გამოყენებული იყოს ანტიფიბრინოლიზური პრეპარატის ხსნარით გაჟღენთილი მარლის ტამპონი. CB
- მწვავე ეპისტაქსისის მქონე პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ პირველადი სამედიცინო დახმარება, რაც გულისხმობს:
 - პაციენტს თავი უნდა ჰქონდეს წინ გადმოწეული, რათა თავიდან ავიცილოთ სასუნთქ გზებში სისხლის მოხვედრა და ასევე უნდა მოხდეს სისხლის კოაგულაციის გარეთ ფრთხილად გამოდევნა.
 - ყინულიანი წყლით გაჟღენთილი ბამბის ტამპონით უნდა განვახორციელოთ ძლიერი, ხანგრძლივი ზეწოლა ცხვირის წინა ძგიდესთან ე.ი. კისელობახის წნულის არეში (Little's area) 5-10 წუთის განმავლობაში.
 - ანტიფიბრინოლიზური მედიკამენტით დასველებული ტამპონი უნდა იყოს გამოყენებული ადგილობრივად.
- ცხვირის ტამპონადა არ არის რეკომენდებული, ვინაიდან ტამპონის გამოღებისას ზიანდება სისხლძარღვის ენდოთელური შრე, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლდენის განახლება. კავთერიაზაცია არის ეფექტური ალტერნატიული საშუალება.
- თუ ეპისტაქსისი გამოწვეულია ალერგიით, ზედა სასუნთქი გზების ინფექციით ან სეზონური ცვლილებებით, რეკომენდებულია ანტიჰისტამინური საშუალებების და ასევე დეკონგესტანტების გამოყენება, თუ არსებობს ამის ჩვენება.
- თუ ეპისტაქსისის მიზეზი ინფექციაა, რეკომენდებულია ანტიბიოტიკის დანიშვნა ჩვენების მიხედვით.
- თუ ეპისტაქსისი გახანგრძლივდა ან მორეციდივე ხასიათი მიიღო, პაციენტს უნდა ჩაუტარდეს გამოკ-

ვლევა ანემიის გამოსავლენად და საჭიროების შემთხვევაში ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა.

- მწვავე ან მორეციდივე ეპისტაქსისის მქონე პაციენტების მკურნალობის პროცესში საჭიროა ოტოლარინგოლოგიის ჩართვა და ასევე პრევენციული ღონისძიებების გატარება.
- მწვავე და ხანგრძლივად მიმდინარე ეპისტაქსისის დროს შესაძლოა საჭირო გახდეს ცხვირის მკვებავი არტერიის თერაპიული ოკლუზია.
- ეპისტაქსისის პრევენციის მიზნით ჩასატარებელი ღონისძიებებია:
 - ჰაერის ტენიანობის გაზრდა იმ გარემოში, რომელშიც პაციენტი იმყოფება;
 - ცხვირის ლორწოვანზე სამედიცინო ვაზელინის ან მარილოვანი ხსნარის წვეთების/გელის აპლიკაცია ან მარილოვანი ხსნარის სპრეის ადმინისტრირება;
 - ანტიჰისტამინური პრეპარატების, დეკონგესტანტებისა და ანტიბიოტიკების საჭირო დოზებით მიღება, თუ არსებობს შესაბამისი ჩვენება.

რეკომენდაცია 7.9.4:

- პერსისტიული ეპისტაქსისის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პირების ვიტალური ნიშნებისა და ჰემოგლობინის შემოწმება უნდა ხდებოდეს სისხლდენის შეწყვეტამდე (ჩვეულებრივ 24-48 საათი). CB

რეკომენდაცია 7.9.5:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აქვთ მორეციდივე ეპისტაქსისი, დაუყოვნებლივ უნდა დადგინდეს თანმხლები პათოლოგიური მდგომარეობები და ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. დეკონგესტანტები და ანტიჰისტამინური საშუალებების გამოყენება მიზანშეწონილია იმ შემთხვევაში, თუ სისხლდენა დაკავშირებულია ალერგიასთან, ხოლო ანტიბიოტიკებისა - თუ სისხლდენა დაკავშირებულია ინფექციასთან. CB

7.10 | ჭრილობები და ნაკანრები

- ჭრილობები და ნაკანრები არის გარეგანი სისხლდენები, რომლებიც გამოწვეულია კანის ზედაპირული ან ღრმა ჭრილობით ან კანის ზედაპირის გაკანვრით.
- ზედაპირული ჭრილობების მკურნალობა უნდა მოხდეს პირველადი სამედიცინო დახმარების ფარგლებში.
- ღრმა ჭრილობების შემთხვევაში პირველ რიგში უნდა გაიზარდოს პაციენტის ფაქტორის დონე, შემდეგ კი უნდა მოხდეს ქირურგიული ნაკერის დადება, თუ არის ამის საჭიროება. 28-30 (იხ. ცხრილი 7-2.)

რეკომენდაცია 7.10.1:

- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ნაკანრები ან ჭრილობები, შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლების შემდგომ უნდა მოხდეს ქირურგიული ნაკერის დადება, შესაბამის ქირურგებთან კონსულტაციის შემდეგ. CB
- ნაკერის მოხსნის პერიოდში შეიძლება საჭირო გახდეს ჰემოსტაზის კორექტირება, თუ არსებობს სისხლდენის განახლების მაღალი რისკი.

7.11 | რბილ ქსოვილში სისხლჩაქცევა

- რბილ ქსოვილში სისხლჩაქცევა (ჰემატომა) ვითარდება კუნთებში, იოგებში, მყესებში და კანქვეშა სივრცეებში.
- რბილი ქსოვილის დაზიანება ხშირად გამოწვეულია გაჭიმვით ან განვლით, დარტყმით, სხეულის რომელიმე ნაწილის ზედმეტი ფიზიკური დატვირთვით. სიმპტომები დამოკიდებულია სისხლჩაქცევის ადგილზე.
- ზედაპირული სისხლჩაქცევების უმრავლესობას არ ესაჭიროება შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია. შესაძლოა შედეგიანი იყოს ზეწოლა და ყინულის მოთავსება.
- ღია ანატომიურ არეებში სისხლჩაქცევამ, როგორცაა სისხლჩაქცევა რეტროპერიტონეალურ სივრცეში, სათესლე პარკში, დუნდულების ან ბარდაყის არეში, შესაძლოა გამოიწვიოს სისხლის დიდი რაოდენობით დაკარგვა. ასეთ სიტუაციაზე ეჭვის მიტანის შემთხვევაში აუცილებელია შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპიის

ჩატარება სისხლდენის შესამცირებლად, ასევე საჭიროა ყინულისა და სხვა დამატებითი საშუალებების გამოყენება, რათა შემცირდეს ტკივილი, ქსოვილის მეტაბოლიზმი, შეშუპება და ანთება.¹³

- შეაფასეთ სისხლჩაქცევის სიმძიმე და დისტალური ნეიროვასკულური დაზიანების არსებობა. გამორიცხეთ შესაძლო ტრავმა სასიცოცხლო მნიშვნელობის ორგანოების, კერძოდ, თავისა და მუცლის არეში.
- კომპარტმენტ სინდრომის თავიდან ასაცილებლად საჭიროა ხანგრძლივი მეთვალყურეობა.^{28,29}
- აწარმოეთ ჰემოგლობინის რაოდენობის და სასიცოცხლო ნიშნების რეგულარული მონიტორინგი მანამ, სანამ სისხლდენა შეწყდება და/ან ფუნქცია აღდგება.
- იხ. ასევე თავი 10: ძვალკუნთოვანი გართულებები.

7.12 | CFC-ით ჩანაცვლებითი თერაპიის პრაქტიკა

- ფაქტორის რაოდენობის სასურველი პიკური სიდიდეები პლაზმაში, რომლებიც ნაჩვენებია ცხრილში 7-2, ასახავს დამკვიდრებულ პრაქტიკას და გვხვდება ჰმფ გაიდლაინებში 2005 წლიდან. ამ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ეს გაიდლაინები ეხმარებოდა და ეხმარება ექიმებს ეფექტურ მკურნალობაში, აგრეთვე კვლევაში, განსაკუთრებით ქირურგიული ჰემოსტაზის მიღწევაში და მათ წინააღმდეგ არ გამოთქმულა უარყოფითი აზრი. ამ პრაქტიკის უკეთ შესაფასებლად საჭიროა შემდგომი კვლევა.

ცხრილი 7-2 მკურნალობის სტანდარტი: პლაზმაში ფაქტორის პიკური დონეები და ადმინისტრირების ხანგრძლივობა

სისხლ- დენის ტიპი	ჰემოფილია A				ჰემოფილია B			
	დაბალდოზიანი პრაქტიკული მოდელი		მაღალდოზიანი პრაქტიკული მოდელი		დაბალდოზიანი პრაქტიკული მოდელი		მაღალდოზიანი პრაქტიკული მოდელი	
	ფაქტორის პიკური დონე (სე/დლ)	მკურნალობის ხანგრძლივობა	ფაქტორის პიკური დონე (სე/დლ)	მკურნალობის ხანგრძლივობა	ფაქტორის პიკური დონე (სე/დლ)	მკურნალობის ხანგრძლივობა	ფაქტორის პიკური დონე (სე/დლ)	მკურნალობის ხანგრძლივობა
სახსარი	10-20	1-2a	40-60	1-2a	10-20	1-2a	40-60	1-2a
ზედაპირული კუნთი/ ნეიროვასკულური დაზიანების გარეშე (თეძო-სუკის კუნთის გამოკლებით)	10-20	2-3a	40-60	2-3a	10-20	2-3a	40-60	2-3a
თეძო-სუკის ან ღრმა კუნთი ნეიროვასკულური დაზიანებით ან სისხლის მნიშვნელოვანი დანაკარგით								
საწყისი	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
შემანარჩუნებელი	10-20	3-5b	30-60	3-5b	10-20	3-5b	30-60	3-5b
ქალასშიგა								
საწყისი	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
შემანარჩუნებელი	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	–	–	30-50	4-7	–	–
ხორხი და კისერი								
საწყისი	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
შემანარჩუნებელი	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
კუჭ-ნაწლავი								
საწყისი	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
შემანარჩუნებელი	10-20	4-7	50	10-20	4-7	30		
თირკმლისმიერი	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
ღრმა წრილობა	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
ქირურგიული ოპერაცია (დიდი)								
პროტოპერაციული	60-80	80-100	50-70	60-80				
პოსტოპერაციული ^d	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6	
10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14	
ქირურგიული ოპერაცია (მცირე)								
პროტოპერაციული	40-80	50-80	40-80	50-80				
პოსტოპერაციული ^d	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

შენიშვნები: ამ ცხრილში წარმოდგენილი CFC-ის ჩანაცვლებითი თერაპიით მიღწეული ფაქტორის სასურველი პიკური დონეები წარმოადგენს იმ დიაპაზონს, რაც მსოფლიოში გამოიყენება, რესურსების გათვალისწინებით. მნიშვნელოვანია იმის აღნიშვნა, რომ ამგვარი მკურნალობის მიზანია სისხლდენის ეფექტური კონტროლი და ეს მიზანი უნდა ვრცელდებოდეს ყველგან მსოფლიოში. CFC-ების მცირე რაოდენობით გადასხმისას საჭიროა ბევრად უფრო ინტენსიური დაკვირვება მათ ეფექტურობაზე სისხლდენის კონტროლის თვალსაზრისით, რადგან პოტენციურად შესაძლოა საჭირო გახდეს უფრო მეტის გადასხმა პლაზმაში ფაქტორის სამიზნე დონის მისაღწევად და აგრეთვე იმისთვის, რომ მივიღოთ სასურველი ჰემოსტატიური და ძვალკუნთოვანი სისტემის შედეგები.

a შესაძლებელია უფრო ხანგრძლივად, თუ პასუხი არ არის ადეკვატური.

b ზოგიერთ შემთხვევაში უფრო ხანგრძლივად, როგორც მეორადი პროფილაქტიკა ფიზიკური თერაპიისას.

c მკურნალობის ხანგრძლივობაში იგულისხმება ქირურგიული ოპერაციის შემდგომი დღეები. მხედველობაში უნდა იყოს მიღებული CFC-ს ტიპი და პაციენტის ორგანიზმის პასუხი CFC-ების ჩანაცვლებაზე d დამოკიდებულია პროცედურაზე; დოზირების რაოდენობა დამოკიდებული იქნება გამოყენებული CFC-ების ნახევარდაშლის პერიოდზე.

გამოყენებული ლიტერატურა

- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
- Berntorp E. Importance of rapid bleeding control in hemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia*. 2011;17(1):11-16.
- Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartledge 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):157-163.
- 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;1(8161):169-171.
- Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
- Ratray 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):514-517.
- 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):1785-1790.
- 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 antiinflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
- Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
- Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
- Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
- Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia*. 2000;6(Suppl 1):34-37.
- 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):136-145.
- 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.
- 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):513-517.
- Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1972;31(5):423.
- Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
- 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;17:383-392.
- Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378-384.
- 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):625-631.
- 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):406-410.
- Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*. 2007;13(5):552-559.
- Patioglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(11):1963-1966.
- Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2012;18(1):39-45.
- Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
- Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs*. 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.
- Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med*. 1980;9(9):476-479.
- Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):360-362.
- Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology*. 1985;88(2):515-522.
- Quon DV, Konkole BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(4):683-685.
- Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*. 2003;70(6):410-412.
- Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1988;85(6):861-863.
- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები

მარგარეტ ვ. რაგნი¹ | ერიკ ბერნტორპი² | მანუელ კარკაო³ | კარმენ ესკურიოლა ეტინგჰაუსენი⁴ | ავგუსტას ნეძინსკასი⁵ | მარგარეტ ც. ოზელო⁶ | ენრიკე დ. პრეზა ერნანდესი⁷ | ენდრიუ სელვაჯი⁸ | ჰ. მარიკე ვან დენ ბერგი⁹ | გლენ ფ. პირსი¹⁰ | ალოკ სრივასტავა¹¹

- 1 ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 2 მალმოს თრომბოზისა და ჰემოსტაზის ცენტრი, ლუნდის უნივერსიტეტი, მალმიო, შვედეთი
- 3 პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, ავადმყოფი ბავშვების საავადმყოფო, ტორონტო, ON, კანადა
- 4 ჰემოფილიის ცენტრი რაინ მაინი, ფრანკფურტ-მორფელდენი, გერმანია
- 5 არიოგალა, ლიეტუვა
- 6 INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, კამპინასის უნივერსიტეტი, კამპინასი, SP, ბრაზილია
- 7 მექსიკო ქალაქი, მექსიკა
- 8 მელბურნი, ავსტრალია
- 9 PedNet ჰემოფილიის კვლევის ფონდი, ბაარნი, ნიდერლანდები
- 10 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა
- 11 ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, აღნიშნული როგორც რეკომენდაცია, არის კონსენსუსზე დაფუძნებული. ისინი აღნიშნულია ასე: CB.

ამ თავში აღწერილია ჰემოფილიის ერთერთი ყველაზე სერიოზული გართულება - ინჰიბიტორების წარმოქმნა კოაგულაციური ფაქტორების მიმართ. მოცემულია ძირითადი განმარტებები და მითითებები ინჰიბიტორების სკრინინგის, ტესტირებისა და მკურნალობის შესახებ. ჰემოფილიის A-ს და ჰემოფილიის B ინჰიბიტორების მართვა განხილულია ცალკე-ცალკე, ინჰიბიტორების სიხშირისა და მკურნალობის განსხვავებების გათვალისწინებით. პროდუქტის გამოყენების შესახებ ყველა რეკომენდაცია მოცემულია იმის გათვალისწინებით, რომ კონკრეტული პროდუქტი ხელმისაწვდომია კონკრეტულ ქვეყანაში, რეგიონში ან ჯანდაცვის სისტემაში.

8.1 | შესავალი

- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის დროს ორგანიზმში წარმოიქმნება IgG ალოანტისხეულები შედეგების ეგზოგენური VIII ან IX ფაქტორის მიმართ. ისინი თრგუნავენ ფაქტორ-კონცენტრატების (CFCs) ფუნქციას, რომლის ინფუზიაც ხდება მკურნალობის მიზნით.¹ ინჰიბიტორის ტიტრის განსაზღვრა ხდება Bethesda-ს მეთოდით, Nijmegen-ის მოდიფიკაციით.
- ეჭვი ინჰიბიტორის არსებობის შესახებ წარმოიქმნება იმ შემთხვევაში, როცა ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია არ იძლევა შედეგს, განსაკუთრებით მაშინ თუ ადრე ამ პაციენტებში ჩანაცვლებითი თერაპია შედეგს იძლეოდა. (იხილეთ 8.2 ინჰიბიტორების სკრინინგი).
- ინჰიბიტორები უფრო ხშირად გვხვდება ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში, ვიდრე საშუალო ან მსუბუქი ჰემოფილიის დროს. ის გაცილებით უფრო ხშირია A ჰემოფილიით დადავადებულ, ვიდრე B ჰემოფილიით დადავადებულ პაციენტებში. სისხლდენის კონტროლი გაცილებით

ბით რთულია ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის დროს, ვიდრე ინჰიბიტორის გარეშე. ინჰიბიტორები VIII ან IX ფაქტორების მიმართ ასოცირდება დაავადების უფრო სერიოზულ გართულებებთან, მათ შორის ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გართულებებთან, ტკივილთან, ფიზიკური შეზღუდვების და მკურნალობის გამოწვევებთან, რამაც შეიძლება გავლენა იქონიოს პაციენტის ფიზიკური აქტივობის უნარზე და ცხოვრების ხარისხზე.

- VIII და IX ფაქტორ-კონცენტრატებზე იმუნური პასუხი არაა საკმარისად შესწავლილი, და ზოგ შემთხვევაში ვხვდებით ურთიერთგამომრიცხავ ინფორმაციას ინჰიბიტორების მართვის შესახებ.
- მიუხედავად იმისა, რომ მოწოდებულია ინჰიბიტორების მკურნალობისა და ელიმინაციის ახალი სტრატეგიები, რომლებმაც შეიძლება მოიტანონ სარგებელი, გრძელვადიანი კლინიკური შედეგები ჯერ კიდევ უცნობია.
- ჰემოფილია A-სა და B-ს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებები არსებობს ინჰიბიტორების სიხშირის, მართვის, იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის (ITI) და ალტერნატიული ჰემოსტატიკური აგენტების შედეგების მიმართ. ამიტომ, ამ თავში, ჰემოფილია A-ს და ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორები განიხილება ცალკე-ცალკე.

პაციენტის/მომვლელის განათლება

- პაციენტისა და მისი მომვლელის მუდმივი განათლება და ფსიქო-სოციალური მხარდაჭერა არის ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმით დაავადებულ პაციენტთა მართვის აუცილებელი კომპონენტები, სერიოზული გართულების და გამოწვევების გათვალისწინებით. კლინიკისტებისთვის, პაციენტისთვის, მისი მომვლელისთვის და ჰემო-

ფილიის სამკურნალო ცენტრის გუნდისთვის სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია კარგი კომუნიკაციის არსებობა, მართვის კარგად კოორდინირებული გეგმის მეშვეობით.

8.2 | ინჰიბიტორის სკრინინგი

- ინჰიბიტორის ტიტრის განსაზღვრა ხდება Bethesda-ს მეთოდით, ან Bethesda-ს მეთოდის Nijmegen-ის მოდიფიკაციით.^{2,3}
- ინჰიბიტორისთვის დადებით მაჩვენებლად ითვლება ტიტრი >0.6 Bethesda ერთეული (BU) VIII ფაქტორისთვის და ≥0.3 BU IX ფაქტორისთვის.^{1,4}
- ინჰიბიტორის ტესტირება შეიძლება ჩატარდეს ჩანაცვლებითი თერაპიის დროს თერმული დამუშავების ტექნიკის გამოყენებით.⁵ (იხ. თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - ლაბორატორიული კოაგულაციის ტესტირება - ინჰიბიტორების ტესტირება).
- დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი არის ინჰიბიტორი <5.0 BU, ხოლო მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორი არის ინჰიბიტორი ≥5.0 BU.
- დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორები, როგორც წესი, გარდამავალია; გარდამავალი ინჰიბიტორი განისაზღვრება, როგორც დადებითი ინჰიბიტორი, რომელიც ეცემა განსაზღვრის ზღურბლს ქვემოთ თავდაპირველი გამოვლინებიდან 6 თვის განმავლობაში მკურნალობის რეჟიმის ცვლილების გარეშე და CFC-ით ანტიგენების წარმოქმნის მიუხედავად.¹ ექვი ინჰიბიტორის არსებობის შესახებ უნდა დადასტურდეს განმეორებითი ლაბორატორიული ტესტირებით, რომელიც მიუთითებს ფაქტორის დონის არასაკმარის გამოსწორებაზე და/ან ფაქტორის ნახევრადდაშლის პერიოდის ($t_{1/2}$) შემცირებაზე - 6 საათზე ნაკლები ჰემოფილია A-ს შემთხვევაში (FVIII CFC-ის სტანდარტული ნახევრადდაშლის შემთხვევაში⁶) და 9 საათზე ნაკლები ჰემოფილია B-ს შემთხვევაში.⁷
- მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორები, როგორც წესი, მდგრადია. CFC-ს ზემოქმედების გარეშე შესაძლოა ტიტრი დაეცეს ან გახდეს უმნიშვნელო ხანგრძლივი პერიოდის შემდეგ; თუმცა, ის კვლავ იმატებს CFC-ის ხელახალი ინფუზიიდან 3-5 დღის შემდეგ.⁸
- შესაბამისი მკურნალობის უზრუნველსაყოფად მნიშვნელოვანია ინჰიბიტორის დროული გამოვლენა. ინჰიბიტორების შემთხვევათა მინიმუმ ნახევარი გამოვლენილია ფაქტორ-კონცენტრატის თავდაპირველი ინფუზიის შემდეგ, ინჰიბიტორის რუტინული სკრინინგით, ხოლო დანარჩენი გამოვლენილია მხოლოდ მას შემდეგ, როცა სისხლდენების მკურნალობის ან პრევენციის დროს ფაქტორ-კონცენტრატის ჩანაცვლებით თერაპია არ იძლევა დადებით შედეგს (ანუ, როდესაც ფაქტორის

დონის აღდგენა და/ან მისი ნახევრადდაშლის პერიოდი არ არის ისეთი, როგორც მოსალოდნელი იყო).⁹

- ინჰიბიტორების ტესტირება უნდა ჩატარდეს ოპერაციამდე და თუ პოსტოპერაციულ პერიოდში ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე არაა ოპტიმალურ პასუხი,^{7,10,11} ასევე ყველა იმ პაციენტზე, სადაც CFC ჩანაცვლებით თერაპია ვერ იძლევა ადექვატურ შედეგს. (იხ. ცხრილი 8-1.)^{7,12-14}

ცხრილი 8-1. ინჰიბიტორების ტესტირების ჩვენებები

ფაქტორ-კონცენტრატის პირველი ინფუზიის შემდეგ;
ფაქტორ-კონცენტრატის ინტენსიური ზემოქმედების შემდეგ, მაგ., ყოველდღიური ინფუზია 5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში; ^{7,15}
განმეორებითი სისხლდენის ან სახსრების სისხლდენის დროს, ფაქტორ-კონცენტრატებით ადექვატური ჩანაცვლებითი თერაპიის მიუხედავად; ^{7,12-14}
ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე შედეგის არ მიღების დროს; ^{7,12,14}
ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის შემდეგ ფაქტორის გამოსწორების ან ნახევრადდაშლის პერიოდის მოსალოდნელზე დაბალი მაჩვენებლის დროს; ⁹
ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე არაოპტიმალური კლინიკური ან ლაბორატორიული პასუხის დროს.
ქირურგიულ ჩარევამდე; ^{1,7,11}
ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიაზე პოსტოპერაციული არაოპტიმალური პასუხის დროს. ^{7,12-14}

- განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ინჰიბიტორების რუტინული სკრინინგის ჩატარება ინჰიბიტორის განვითარების ყველაზე დიდი რისკის დროს, ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპიის დაწყებიდან მინიმუმ ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ და შემდგომ ყოველწლიურად. მიუხედავად იმისა, რომ მკვლევართა ნაწილო მხარს უჭერს უფრო ხშირ სკრინინგს⁸, ეს საკითხი ჯერ საკამათოა, რადგან არ არსებობს საკმარისი მონაცემები, რომელიც დაასაბუთებს ამ მიდგომის უპირატესობას.

- სკრინინგი უნდა ჩატარდეს ნებისმიერ პაციენტს, ასაკისა და დაავადების სიმძიმის მიუხედავად, რომელიც ინტენსიურ მკურნალობას გადის (ანუ მკურნალობა გრძელდება 5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში)⁷¹⁵ ბოლო ინფუზიიდან 4 კვირის განმავლობაში.
- იხილეთ ასევე თავი 8.3 „ჰემოფილია A და ინჰიბიტორი VIII ფაქტორის მიმართ – ინჰიბიტორის გავრცელების სიხშირე“, თავი 8.4 - „ჰემოფილია B და ინჰიბიტორი IX ფაქტორის მიმართ – ინჰიბიტორის გავრცელების სიხშირე“, და თავი 3: ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა და მონიტორინგი - კოაგულაციის ლაბორატორიული კვლევები - ინჰიბიტორის ტესტირება.

რეკომენდაცია 8.2.1:

- WFH-ის რეკომენდაციით, პაციენტებს, ჰემოფილია A-ს ახლად დადასტურებული დიაგნოზით, უნდა ჩატარდეთ ინჰიბიტორების სკრინინგი ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, შემდეგ კი ყოველწლიურად.
- შენიშვნა: ზოგადად, სკრინინგის უფრო ხშირი ჩატარების საკითხი განიხილება მორეციდივე სისხლდენების დროს, რომლებსაც ადგილი აქვს ფაქტორ-კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპიის მიუხედავად.
- შენიშვნა: ამ რეკომენდაციის მიხედვით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ინჰიბიტორების ადრეულ დიაგნოსტიკას ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში და დიაგნოზს ზრდასრულ ასაკში ჰემოფილიის ნაკლებად მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში, შედეგების ფაქტორის-კონცენტრატის ინტენსიური ინფუზიების შემდეგ, მაგალითად პოსტოპერაციულ პერიოდში.
- შენიშვნა: სისხლის ხშირი ალების საჭიროება განიხილება უკონტროლო ან სიცოცხლისათვის საშიში სისხლდენების შემთხვევაში. CB

რეკომენდაცია 8.2.2:

- WFH-ის რეკომენდაციით, A ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებიც იღებენ შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატს ზედიზედ 5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში, უნდა ჩატარდეს ინჰიბიტორების სკრინინგი ბოლო ინფუზიიდან 4 კვირის განმავლობაში. CB

რეკომენდაცია 8.2.3:

- WFH-ია რეკომენდაციით, A ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომელთაც ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე არ აქვთ დამაკმაყოფილებელი შედეგი ან საერთოთ არ აქვთ შედეგი, როცა ფაქტორის დონის აღდგენა ან ნახევრადდაშლის პერიოდი შემცირებულია, უნდა ჩატარდეთ ინჰიბიტორების სკრინინგი. CB

რეკომენდაცია 8.2.4:

- WFH-ის რეკომენდაციით, A ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, ოპერაციამდე უნდა ჩატარდეთ ინჰიბიტორის სკრინინგი. ინჰიბიტორის არსებობის შემთხვევაში, შეიძლება საჭიროი გახდეს არა FVIII-ის შემცველი თერაპია. CB

რეკომენდაცია 8.2.5:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ პაციენტებს, ჰემოფილია B-ს ახლად დადასტურებული დიაგნოზით, ჩატარდეთ ინჰიბიტორების სკრინინგი ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, შემდეგ კი ყოველწლიურად.
- შენიშვნა: ზოგადად, სკრინინგის უფრო ხშირი ჩატარების საკითხი განიხილება მორეციდივე სისხლდენების დროს, რომლებსაც ადგილი აქვს ფაქტორ-კონცენტრატით ჩანაცვლებითი თერაპიის მიუხედავად.
- შენიშვნა: იმის გამო, რომ ინჰიბიტორების სიხშირე B ჰემოფილიაში გაცილებით დაბალია, ვიდრე A ჰემოფილიაში, გამოცდილება და მტკიცებულებები შეზღუდულია.
- შენიშვნა: ამ რეკომენდაციის მიხედვით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ინჰიბიტორების ადრეულ დიაგნოსტიკას, რათა თავიდან იქნას აცილებული უკონტროლო სისხლდენა და სისხლდენითი გართულებები. ხშირი სისხლის ალების მოთხოვნა განიხილება უკონტროლო ან სიცოცხლისთვის საშიში სისხლდენების დროს. CB

რეკომენდაცია 8.2.6:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობენ ფაქტორ-კონცენტრატით ზედიზედ 5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში, ჩატარდეთ ინჰიბიტორის სკრინინგი ბოლო ინფუზიიდან 4 კვირის განმავლობაში. CB

რეკომენდაცია 8.2.7:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებიც ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე არ აქვთ ადეკვატური შედეგი, ფაქტორის დონის გამოსწორება მოსალოდნელზე დაბალია და შემცირებულია ნახევრადდაშლის პერიოდი, ჩატარდეთ ინჰიბიტორების სკრინინგს. CB

რეკომენდაცია 8.2.8:

- WFH-ს რეკომენდაციით B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებსაც უვითარდებათ ალერგიული რეაქცია FIX თერაპიაზე, ანაფილაქსიის ან ნეფროზული სინდრომის ჩათვლით, უნდა ჩატარდეთ ინჰიბიტორის სკრინინგი. CB

რეკომენდაცია 8.2.9:

- WFH-ი რეკომენდაციით, ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, ოპერაციამდე უნდა ჩაუტარდეთ ინჰიბიტორის სკრინინგი. CB

8.3 | ჰემოფილია A და ინჰიბიტორები VIII ფაქტორის მიმართ.

გენეტიკური და ეკოლოგიური რისკ-ფაქტორები

- ინჰიბიტორი უფრო ხშირად გვხვდება ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში, ვიდრე დაავადების საშუალო და ან მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებში.
- ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში ინჰიბიტორების წარმოქმნის რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება ინჰიბიტორის ოჯახური ისტორია, შავკანიანი აფრიკელი წარმოშობა, ესპანური წარმოშობა, გენეტიკური ვარიანტები, როგორიცაა მუტაციის და პოლიმორფული იმუნური მარეგულირებელი გენების ტიპი, მაღალი ინტენსივობის ფაქტორების ინფუზია (მაგ. ფაქტორ-კონცენტრატებით ინტენსიური ჩანაცვლებითი თერაპია მძიმე ადრეული სისხლდენის, ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენის, ოპერაციის ან ტრავმის დროს).^{6,9,10,12,14-20} (იხ. ცხრილი 8-2.)

ცხრილი 8-2. ინჰიბიტორის წარმოქმნის პოტენციური რისკ-ფაქტორები

რასა^{9,10,15}

ოჯახური ისტორია^{9,10,15}

გენოტიპი, იმუნომარეგულირებელი გენები^{9,16,17,20,25}

ჰემოფილიის სიმძიმე^{9,10,12,14,19,25}

CFC-ით ჩანაცვლების ინტენსივობა^{9,12,14-16,18,20}

CFC-ს ტიპი^{6,16,21}

აბრევიატურა: CFC, კოაგულაციის ფაქტორ-კონცენტრატი.

- პროდუქტის ტიპმა (მაგ. პლაზმიდან მიღებული FVIII CFC-ები ფონ ვილბრანდის ფაქტორით ან მის გარეშე ან რეკომბინანტული FVIII CFC) შეიძლება ხელი შეუწყოს ინჰიბიტორის წარმოქმნას A ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, თუმცა ეს საკითხი ჯერ კიდევ არაა საკმარისად შესწავლილი და კვლავაც სადავო თემას წარმოადგენს.^{6,16,21}

ინჰიბიტორების გავრცელების სიხშირე

- A ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, ინჰიბიტორული ანტისხეულები ვითარდება კუმულაციური სიხშირით დაახლოებით 30%-ში, თუ ის

ადრე არ ყოფილა ნამკურნალევი.^{16,22} მათ შორის 79% ვითარდება პირველი 20 ექსპოზიციის, დანარჩენი 21% კი პირველი 75 ექსპოზიციის ფარგლებში.²² ექსპოზიცია განისაზღვრება, როგორც ყოველი 24-საათიანი პერიოდი, როდესაც პაციენტს ეძლევა VIII/IX ფაქტორების შემცველი პროდუქტი.^{1,22}

- სხვადასხვა კვლევის მიხედვით ინჰიბიტორების სიხშირე განსხვავდება. ეს მონაცემები ყოველთვის არაა სარწმუნო, რადგან კვლევის ქვეშ მყოფი პაციენტი შეიძლება ადრე იყოს ნამკურნალევი და ამიტომ შემდგომი დაკვირვება არასრულფასოვანი იქნება.⁶
- ჰემოფილია A-ს მსუბუქი და საშუალო ფორმის მქონე პაციენტებში ინჰიბიტორების განვითარების სიხშირე 5%-10%-ით დაბალია, ვიდრე მძიმე ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში. ეს ინჰიბიტორი, როგორც წესი, ჩნდება ხანდაზმულ ასაკში და ხშირად VIII ფაქტორის ინტენსიური ზემოქმედების შემდეგ, მაგ., ქირურგიული ჩარევის ან მძიმე სისხლდენის დროს.^{12,23} უმეტეს შემთხვევაში, ეს არის დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორები; ასეთ პაციენტებში ნაკლებად ხშირია მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორები.²⁴
- ჰემოფილია A-ს მსუბუქი და საშუალო ფორმის შემთხვევების უმეტესობა გამომწვეულია mis-sense-მუტაციებით, რომლებიც ზოგადად ასოცირდება ინჰიბიტორების განვითარების დაბალ სიჩქარესთან, თუმცა იშვიათად არის გამონაკლისიც.²⁵

დაავადების სიმძიმე

- ბავშვებსა და მოზრდილებს, რომლებსაც მუდმივად აქვთ ინჰიბიტორი VIII ფაქტორის მიმართ, ჩვეულებრივ აქვთ ჰოსპიტალიზაციის უფრო მაღალი მაჩვენებლები,²⁵ მკურნალობის უფრო მაღალი ხარჯები¹⁹ და უფრო მაღალი სიკვდილიანობა, ვიდრე პაციენტებს ინჰიბიტორების გარეშე.²⁶ ახალი თერაპიის შემუშავებამ, რომელიც არ შეიცავს კოაგულაციურ ფაქტორებს, შესაძლოა მომავალში შეამსუბუქოს ეს მდგომარეობა.
- ჰემოფილია A-ს მსუბუქი და საშუალო ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენები უპირატესად არის ლორწოვანი გარსიდან, უროგენიტალური და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან, რაც ანალოგიურია შეძენილი A ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში სისხლდენითი სიმპტომებისა (VIII ფაქტორის მიმართ აუტოანტისხეულების განვითარებისას).¹⁹ შესაბამისად, მწვავე სისხლდენების და ამით გამომწვეული სიკვდილიანობის რისკიც კი ასეთ პაციენტებში მაღალია. სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ჰემოფილია A-ს მსუბუქი და საშუალო ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში ხუთჯერ მეტია, ვიდრე პაციენტებში ინჰიბიტორის გარეშე.²⁶

- მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის ხელმისაწვდომია თერაპიის ახალი მეთოდი, რომელიც არ შეიცავს კოაგულაციურ ფაქტორებს, მეცნიერთა შორის არსებობს კონსენსუსი იმის შესახებ, რომ ამ პაციენტებმა ინჰიბიტორის აღმოსაფხვრელად უნდა გაიარონ ITI თერაპიის კურსი, როდესაც ეს შესაძლებელია.²⁷
- არაფაქტორების შემცველი ჩანაცვლებითი თერაპიის ხელმისაწვდომობა (მაგ., ემიციზუმები), რომლებიც ეფექტურია სისხლდენის პროფილაქტიკაში VIII ფაქტორის ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებში, აჩენს კითხვებს იმის შესახებ, უნდა იქნას გამოყენებული ასეთი საშუალებები ITI-ის წინ, ITI-ის დროს, შემდეგ თუ მის ნაცვლად. თუმცა, ეს საკითხი ჯერ კიდევ არაა საბოლოოდ გადწყვეტილი, რადგან ამის შესახებ ჯერჯერობით არ არსებობს საკმარისი მონაცემები.

სისხლდენების მართვა

- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმით დაავადებულ პაციენტებში სისხლდენის მართვა უნდა განხორციელდეს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში და ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მკურნალობაში გამოცდილ პერსონალთან კონსულტაციით.^{7,28} (იხ. ცხრილი 8-3.)

ცხრილი 8-3. მწვავე სისხლდენების მკურნალობა A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში.

ჰემოფილია A	დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორები	მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორები
აგენტი	FVIII ^{31,a}	rFVIIa ან aPCC ^{33,40,47, b} ან FVIII ^{39,c}
მონიტორინგი	FVIII აქტივობა (FVIII:C)	თრომბოელას-ტოგრაფია ან თრომბინის გენერაციის ტესტი.

აბრევიატურები:

aPCC - გააქტიურებული პროთრომბინის კომპლექსის კონცენტრატი;

FVIII - VIII ფაქტორი;

FVIII:C - VIII ფაქტორის აქტივობა;

rFVIIa - რეკომბინანტული გააქტიურებული VII ფაქტორი.

a თუ ნახევრადდაშლის პერიოდი შემცირებულია, მაშინ საჭიროა უფრო მაღალი დოზა და უფრო ხშირი გადასხმა;

b პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებიან ემიციზუმების პროფილაქტიკურ მკურნალობაზე, უნდა მოვერიდოთ aPCC-ს გამოყენებას ან უნდა გამოვიყენოთ დიდი სიფრთხილით - დაბალი დოზებით, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის გამო (შავი ყუთის გაფრთხილება). ასევე დიდი სიფრთხილეა საჭირო ემიციზუმებზე მყოფ პაციენტებში rFVIIa-ს გამოყენების დროს, რომლებსაც აქვთ თრომბოზის მაღალი რისკი

მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ფილტვის ემბოლიის რისკის გამო.

c პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორები, ინჰიბიტორის დაბალი ტიტრით, VIII ფაქტორი შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც ანამნეზური პასუხის მონიტორინგი.

d თრომბინის გენერაციის ტესტი არ არის თანამედროვე მეთოდი და ლაბორატორიათა უმრავლესობისთვის ეს მეთოდი არაა ხელმისაწვდომი, მაგრამ ბოლო დროს სულ უფრო ხშირად გამოიყენება პასუხის შესაფასებლად.

- სამკურნალო პროდუქტის შერჩევა უნდა ეფუძნებოდეს ინჰიბიტორის ტიტრს, პროდუქტზე კლინიკურ პასუხს, სისხლდენის ადგილსა და ბუნებას^{7,29} და პროდუქტის ხელმისაწვდომობას ქვეყანაში.

რეკომენდაცია 8.3.1:

- ჰემოფილია A-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც უვითარდებათ მწვავე სისხლდენა, WFH რეკომენდაციას უნევს მკურნალობას იმის გათვალისწინებით, ინჰიბიტორი დაბალი რეაგირებისაა თუ მაღალი რეაგირების. CB

თერაპიული ვარიანტები ჰემოფილია A-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისათვის

CFC ჩანაცვლებითი თერაპია

- დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორებისთვის FVIII CFC ჩანაცვლებითი თერაპია სასურველია მწვავე სისხლდენის დროს იმ შემთხვევაში, თუ მიიღწევა ფაქტორების გაზომვადი დონეები.^{7,29,30} აუცილებელია კლინიკური ეფექტურობის მკაცრი მონიტორინგი, რადგან ჰემოსტაზის მისაღწევად ზოგ შემთხვევაში შესაძლოა საჭირო იყოს უფრო მაღალი დოზები.
- რაციონალური და დადასტურებული დოზირების ალგორითმის არარსებობის შემთხვევაში, VIII-ის დოზა, რომელიც საჭიროა დატვირთვის სახით ინჰიბიტორის გასანეიტრალებლად,³¹ ისაზღვრება შემდეგი ფორმულით:
 - [სხეულის წონა (კგ) × 80 × [(1 - ჰემატოკრიტი) × ანტისხეულების ტიტრი (BU)]
- VIII ფაქტორის მეტი გაზომვადი აქტივობის მისაღწევად გამოთვლილი დატვირთვის დოზას ემატება 50 სე/კგ-ს.
- VIII ფაქტორის დონე უნდა განისაზღვროს ბოლუსის (bolus) დასრულებიდან 15 წუთის შემდეგ. სამიზნე დონის მისაღწევად კორექტირება აუცილებელია, რადგან მიღებული შედეგი ინდივიდუალურია.
- მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორებისთვის, სისხლდენის სამკურნალოდ გამოყენებული უნდა იქნას შემოვლითი აგენტებით თერაპია (რეკომბინანტული გააქტიურებული ფაქტორი VIIa [rFVIIa], გააქტიურებული პროთრომბინის კომპლექსის კონცენტრატი [aPCC]) ან ღორის FVIII)

რეკომენდაცია 8.3.2:

- WFH-ს რეკომენდაციით, ჰემოფილია A-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ მწვავე სისხლდენა, დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორის არსებობის შემთხვევაში უნდა მიეცეს VIII ფაქტორ-კონცენტრატი და მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორის არსებობის შემთხვევაში კი შემოვლითი აგენტები (რეკომბინანტული ფაქტორი VIIa [rFVIIa] ან გააქტიურებული პროთრომბინის კომპლექსის კონცენტრატი [aPCC])
- შენიშვნა: იმ პირებში, ვინც პროფილაქტიკისთვის იტარებს არაფაქტორულ თერაპიას (მაგ., ემიციზუმაბი), WFH თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის თავიდან აცილების მიზნით უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს, aPCC-სთან შედარებით.
- შენიშვნა: WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ემიციზუმაბს, და ამასთან ერთად იღებენ VIII ფაქტორ-კონცენტრატს, პლაზმაში FVIII:C აქტივობა და ინჰიბიტორის ტიტრი განისაზღვროს ქრომოგენული მეთოდით, მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტების გამოყენებით. (მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის X ფაქტორის რეაგენტების ნაკრები.)
- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმაბს, rFVIIa-ს გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე, განსაკუთრებით პაციენტებში, რომელთაც აქვთ თრომბოზის განვითარების მაღალი რისკი (მაგ., წარსულში ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მონევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) მიოკარდიუმის ინფარქტის (ST სეგმენტის მომატების გარეშე - არა-STEMI) და ფილტვის ემბოლიის რისკი. CB
- მაღალი რეაგირების მქონე ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის, რომელთა ტიტრი დაეცა განუსაზღვრელ ან დაბალ დონემდე, გადაუდებელ შემთხვევებში შეიძლება გამოყენებულ იქნას სტანდარტული FVIII CFC-ით ჩანაცვლებითი თერაპია, 3-5 დღის განმავლობაში, უფრო ხშირი დოზებით, ხანმოკლე ნახევრადდაშლის პერიოდის გამო, ანამნეზური შედეგის მიღებამდე. ამის შემდეგ FVIII CFC-ით ჩანაცვლებითი თერაპია, როგორც წესი, აღარ არის ეფექტური,^{7,29} და საჭიროა შემოვლითი აგენტებით თერაპია. ეს ხაზს უსვამს FVIII-ის მონიტორინგის აუცილებლობას.
- ემიციზუმაბი, სულ უფრო ხშირად გამოიყენება VIII ფაქტორის მიმართ ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის.^{32,33} ეს მედიკამენტი ეფექტურია სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, მაგრამ არ არის ნაჩვენები სისხლდენის სამკურნალოდ. ამრიგად, როგორც ზემოთაა აღნიშნული, დაბალი რეაგირების

ინჰიბიტორის არსებობისას, სისხლდენის მკურნალობა ხდება FVIII CFC-ით, ხოლო მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორისთვის ჰემოსტატიკური შემოვლითი აგენტებით), როგორც აღწერილია ქვემოთ. ჩვეულებრივ შემოვლითი აგენტები - rFVIIa და aPCC ეფექტურია როგორც პროფილაქტიკის,^{34,35} ასევე სისხლდენის სამკურნალოდ.

ჰემოსტატიკური შემოვლითი აგენტები

- შემოვლითი აგენტებით მკურნალობა ჩვეულებრივ შედგება aPCC-ის ერთი დოზისაგან ან rFVIIa-ს ორი დოზისაგან. rFVIIa-ს ორი დოზის (90-270 მკგ/კგ) ან aPCC-ის ერთი დოზის (75-85 ერთეული/კგ) ეფექტურობა შედარებულია შედეგებით სახსრების სისხლდენების მართვისას.³⁶ აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ პაციენტი უკეთესად რეაგირებს ერთ აგენტზე, სხვა პაციენტი კი მეორეზე. ეს ფაქტი მიუთითებს იმაზე, რომ თერაპიის კურსი უნდა შეირჩეს ინდივიდუალურად.^{30,36} (იხ. ცხრილი 8-3)
- თუ rFVIIa-ით ან aPCC-ით მონოთერაპიისას ჰემოსტაზი არადამაკმაყოფილებელია, შესაძლებელია მათი მონაცვლეობა ყოველ 6 საათში.^{37,38} (იხ. ცხრილი 8-4.)

ცხრილი 8-4. შემოვლითი აგენტებით თერაპია. rFVIIa-ს და aPCC-ის მონაცვლეობა

6:00 სთ	90 მკგ/კგ rFVIIa
9:00 საათი	50 ერთ/კგ aPCC
12:00	90 მკგ/კგ rFVIIa
15:00	50 ერთ/კგ aPCC
18:00	90 მკგ/კგ rFVIIa
21:00	50 ერთ/კგ aPCC
24:00 სთ	90 მკგ/კგ rFVIIa
3:00 სთ	50 ერთ/კგ aPCC
6:00 სთ	90 მკგ/კგ rFVIIa

აბრევიატურები: aPCC, - გააქტიურებული პროთრომბინის კომპლექსის კონცენტრატი;
rFVIIa - რეკომბინანტული ფაქტორი VIIa.

- კომბინირებული/მონაცვლეობითი შემოვლითი აგენტებით მკურნალობა უნდა მოხდეს მხოლოდ სამკურნალო ცენტრებში, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მართვის გამოცდილება; საჭიროა თრომბოზისა და დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულაციის მონიტორინგი.
- aPCC იწვევს ანამნეზურ პასუხს VIII ფაქტორის მიმართ ინჰიბიტორების მქონე პაციენტთა დაახლოებით 30%-ში, aPCC-ში FVIII-ს არსებობის გამო.

- თუმცა rFVIIa ან aPCC შეიძლება გამოყენებულ იქნას სისხლდენის სამკურნალოდ როგორც A, ასევე B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, aPCC-ის გამოყენება B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში გარკვეულ რისკთანაა დაკავშირებული, თუ პაციენტს აქვს ანაფილაქსიური რეაქცია FIX-ზე, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს. თუმცა, ეს არ არის პრობლემა VIII ფაქტორის მიმართ ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის.
- გაფრთხილება: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, რომლებიც ასევე იღებენ aPCC-ს, შეიძლება განვითარდეს თრომბოზი ან თრომბოზული მიკროანგიოპათია. ამიტომ უნდა მოვერიდოთ aPCC-ის გამოყენებას პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, გარდა იმ პაციენტებისა, რომლებიც არ რეაგირებენ rFVIIa-ზე ან როდესაც rFVIIa არაა ხელმისაწვდომი. aPCC-ს დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 50 სე/კგ-ს და დღეში 100 სე/კგ-ს.

რეკომენდაცია 8.3.3:

- **პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი და რომლებსაც უვითარდებათ მწვავე სისხლდენა, WFH რეკომენდაციას უწევს FVIII-ს შემცველ პროდუქტებს. თუ ჰემოსტატიკური შედეგი არა-დამაკმაყოფილებელია, WFH რეკომენდაციას უწევს rFVIIa-ს ან aPCC-ს გამოყენებას. ამასთან პაციენტებისთვის, ვინც პროფილაქტიკის მიზნით იღებს ემიციზუმებს და რომლებსაც უვითარდებათ მწვავე სისხლდენა, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის თავიან აცილების მიზნით, WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს aPCC-სთან შედარებით.**
- **შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მონევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) rFVIIa გამოყენებისას დიდი სიფრთხილეა საჭირო არტერიული თრომბოემბოლიის რისკის გამო, მაგ. როგორიცაა მწვავე არა-STEMI და ფილტვის ემბოლია.**
- **შენიშვნა: WFH პლაზმაში FVIII:C აქტივობისა და ინჰიბიტორის ტიტრის დონის განსაზღვრისათვის რეკომენდაციას უწევს მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტზე დაფუძნებულ ქრომოგენურ FVIII ანალიზებს (მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის FX ნაკრები). CB**

რეკომენდაცია 8.3.4:

- **ჰემოფილია A-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და რომელთაც უვითარდებათ მწვავე სისხლდენა, WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს aPCC-სთან შედარებით, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის პრევენციის მიზნით.**
- **შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მონევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება), rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე, რათა თავიდან ავიცილოთ არტერიული თრომბოემბოლიის რისკი (მაგ. მწვავე არა-STEMI და ფილტვის ემბოლია).**
- **შენიშვნა: WFH პლაზმაში FVIII:C აქტივობისა და ინჰიბიტორის ტიტრის განსაზღვრისათვის რეკომენდაციას უწევს მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტზე დაფუძნებულ ქრომოგენურ FVIII ანალიზებს (მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის FX ნაკრები). CB**

ემიციზუმები

- ჩანაცვლებითი თერაპია, ემიციზუმები, ბისპეციფური მონოკლონური ანტისხეულები და VIII ფაქტორის მიმეტური ანალოგები ლიცენზირებულია სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში, როგორც ინჰიბიტორული ფორმის მქონე, ასევე ინჰიბიტორის გარეშე. პაციენტები, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და რომლებსაც აქვთ მწვავე სისხლდენა, საჭიროებენ ეპიზოდურ მკურნალობას FVIII CFC-ით ან ჰემოსტატიკური შემოვლითი აგენტებით, როგორც ეს აღწერილია ზემოთ.
- რამოდენიმე ფაზიანმა სამმა კლინიკურმა კვლევამ და პოსტ-მარკეტინგულმა გამოცდილებამ აჩვენა, რომ ემიციზუმები არის ეფექტური პროფილაქტიკური საშუალება ინჰიბიტორების მქონე მოზრდილებში და ბავშვებში.^{33,41-43} ვინაიდან ემიციზუმები კანქვეშ შეჰყავთ ყოველ 1, 2 ან 4 კვირაში, პროფილაქტიკის სიმძიმე გაცილებით ნაკლებია, ვიდრე შემოვლითი აგენტებით მკურნალობისას. ემიციზუმები ამცირებს ავადობას, გართულებებს და ჰოსპიტალიზაციას და არის ეკონომიურად ეფექტური.⁴¹
- ემიციზუმების პროფილაქტიკური დოზა მოიცავს ინდუქციურ პერიოდს - 3.0 მგ/კგ/კვირაში - 4 კვირის განმავლობაში კანქვეშა ინექციის სახით, ამის შემდეგ 1.5 მგ/კგ/კვირაში ან ალტერნატიული დოზირების სქემა, მათ შორის 3 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში ან 6 მგ/კგ ყოველ 4 კვირაში.⁴¹⁻⁴⁴
- ვინაიდან ემიციზუმები ხელს უშლის FVIII:C და FVIII ინჰიბიტორების ტესტირებას ერთეულებიანი მეთოდის გამოყენებით, ტესტირებისთვის გამოიყენება

მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტებზე და-
ფუძნებული ქრომოგენური მეთოდი.^{45,46}

რეკომენდაცია 8.3.5:

- A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, ინჰიბიტორების დონის მონიტორინგისთვის WFH რეკომენდაციას უწევს ქრომოგენური მეთოდის გამოყენებას მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტების გამოყენებით. CB
- ემიციზუმებზე კლინიკური პასუხის მონიტორინგისთვის ინჰიბიტორის ტიტრის დონის განსაზღვრა რეკომენდებულია ქრომოგენური Bethesda-ს მეთოდით მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვის რეაგენტების გამოყენებით.
- პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და რომელთაც აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები, (წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მოწევა, ქრონიკული ინფექცია ან ანთება), rFVIIa სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული მწვავე არა-STEMI და ფილტვის ემბოლიის პოტენციური რისკის გამო.⁴⁷

რეკომენდაცია 8.3.6:

- ჰემოფილია A-ს და ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს, WFH რეკომენდაციას უწევს თრომბოზის, გვერდითი რეაქციების და თრომბოზული მიკროანგიოპათიის მკაცრ კლინიკურ მონიტორინგს.
- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მოწევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე, მწვავე არა-STEMI-ს და ფილტვის ემბოლიის რისკის გამო. CB

რეკომენდაცია 8.3.7:

- ვინაიდან A ჰემოფილიისა და ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში ემიციზუმები გამოიყენება მწვავე სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის, მაგრამ არა სამკურნალოდ, WFH რეკომენდაციას უწევს მწვავე სისხლდენის დროს შედედების ფაქტორის ჩანაცვლებით თერაპიას. CB

რეკომენდაცია 8.3.8:

- A ჰემოფილიისა და ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და რომლებსაც აქვთ მწვავე სისხლდენა, დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორის არსებობის შემთხვევაში WFH რეკომენდაციას უწევს შედედების ფაქტორების შემცვლელ თერაპიას, მათ შორის FVIII-ს, ხოლო

მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორის შემთხვევაში WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს aPCC-თან შედარებით, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის არსებობის გამო.

- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მოწევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე მწვავე არა-STEMI და ფილტვის ემბოლიის რისკის არსებობის გამო. CB

რეკომენდაცია 8.3.9:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A და ინჰიბიტორი, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ მწვავე სისხლდენა, WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს aPCC-სთან შედარებით, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის არსებობის გამო.
- შენიშვნა: WFH მოგინოდებთ დაიცვათ შავი ყუთის გაფრთხილებები ემიციზუმების შესახებ და იყოთ ყურადღებით ახალი ნიშნის გამოვლენისას.
- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმებს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მოწევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე მწვავე არა-STEMI და ფილტვის ემბოლიის რისკის არსებობის გამო. თრომბოზის რისკები შეიძლება გაგრძელდეს 6 თვემდე. ამ პერიოდში პლაზმაში ემიციზუმების დონე შეიძლება შენარჩუნდეს. CB

თერაპია კლინიკურ კვლევებში

- rFVIIa-ის ნახევრადდაშლის პერიოდს გახანგრძლივებამ შეიძლება ითამაშოს გარკვეული როლი ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენის მართვაში, თუმცა გამოკვლევები ჩატარდა in vitro და კლინიკურ კვლევების ადრეულ ეტაპზე.^{48,49}
- არის კლინიკურ კვლევები ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენის პრევენციის მიზნით პაციენტებში არაფაქტორული თერაპიის, კერძოდ ფიტუსირანის გამოყენების შესახებ. ფიტუსირანი არის საკვლევი რნმ-ის ინტერფერენციული აგენტი, რომლის სამიზნეა ანტი-თრომბინი (siRNA-AT),⁵⁰ და ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი (ანტი-TFPI),⁵¹ სავარაუდოდ ეს არ იქნება ეფექტური სისხლდენის ეპიზოდური მკურნალობისთვის.

ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები

- ოპერაციამდე და ინვაზიურ პროცედურებამდე რეკომენდებულია ყველა ტიპის ჰემოფილიის მქონე

პაციენტებს ჩაუტარდეთ ინჰიბიტორის ტესტირება. განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები უნდა იქნას მიღებული ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორებით, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია: ფაქტორების ჩანაცვლება, შემოვლითი აგენტით მკურნალობა და შემდგომი დაკვირვება წინასწარ უნდა იყოს დაგეგმილი.

- საჭიროა შემოვლითი აგენტებით თერაპიაზე კლინიკური პასუხის მკაცრი მონიტორინგი, განსაკუთრებით უსაფრთხოების მონიტორინგი, თრომბოზისა ან მოხმარებითი კოაგულოპათიის თავიდან აცილების მიზნით.
- ჰემოსტაზის მიღწევის და 3-5 დღის განმავლობაში შენარჩუნების შემდეგ, ეს საშუალებები შეიძლება თანდათან შემცირდეს 1-3 კვირის განმავლობაში. თუმცა, აღიარებულია, რომ დოზა და შემცირების გრაფიკი უნდა იყოს ინდივიდუალური თითოეული პაციენტისთვის, რადგან შემოვლითი აგენტებით თერაპიის შედეგი სხვადასხვა პაციენტში სხვადასხვაა.
- შერჩეული დოზის უწყვეტი ინფუზია არის კიდევ ერთი ვარიანტი ქირურგიისა და ინვაზიური პროცედურების დროს, რომლის კლირენსი გამოთვლილი უნდა იქნას ყოველდღე დოზის შესაბამისი კორექტირებით.⁵²
- შემოვლითი აგენტებით კომბინირებული/მონაცვლეობითი მკურნალობა განიხილება იმ პაციენტისთვის, რომელთაც ერთ შემოვლით აგენტზე აქვთ არადაამაკმაყოფილებელი შედეგი. შემოვლითი აგენტების მონაცვლეობა (ანუ rFVIIa-ს და aPCC-ს მონაცვლეობა ყოველ 3 საათში) გაცილებით ეფექტურია ერთი შემოვლითი აგენტით, თერაპიასთან შედარებით და ამასთანავე იძლევა aPCC-ს მთლიანი დღიური დოზის შემცირების საშუალებას,^{37,38} რაც ამცირებს თრომბოზის რისკს. ასეთი სქემები გამოყენებული უნდა იქნას მხოლოდ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებში, სადაც მედპერსონალს აქვს ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტთა მართვის დიდი გამოცდილება. აუცილებელია თრომბოზისა და დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულაციის მკაცრი მონიტორინგი. (იხილეთ ცხრილი 8-4.)

რეკომენდაცია 8.3.10:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი VIII ფაქტორის მიმართ, და უტარდებათ ოპერაცია ან ინვაზიური პროცედურა, WFH რეკომენდაციას უწევს VIII ფაქტორის პროდუქტის ჩვეულებრივზე მაღალ, უფრო ხშირ დოზირებას, რადგან VIII ფაქტორის ნახევრადდაშლის პერიოდი ხანმოკლეა.
- შენიშვნა: WFH ასევე აღიარებს VIII ფაქტორის

შერჩეული დოზის უწყვეტ ინფუზიას, როგორც ერთ-ერთ ვარიანტს. CB

რეკომენდაცია 8.3.11:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი VIII ფაქტორის მიმართ, და რომელთაც უტარდებათ ოპერაცია ან ინვაზიური პროცედურა, WFH რეკომენდაციას უწევს შემოვლითი აგენტით თერაპიას (rFVIIa ან aPCC) კლინიკისტის შეხედულების მიხედვით. თუ ერთკომპონენტური შემოვლითი თერაპია შედეგს არ იძლევა, ამ შემთხვევაში საჭიროა კომბინირებული/მონაცვლეობითი ჩანაცვლებითი თერაპია (ანუ rFVIIa-ს და aPCC-ს მონაცვლეობა). WFH ასევე რეკომენდაციას უწევს თრომბოზის მკაცრ კლინიკურ მონიტორინგს. CB

რეკომენდაცია 8.3.12:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი VIII ფაქტორის მიმართ, რომლებიც იღებენ ემიციზუმაბს და რომელთაც უტარდებათ ოპერაცია ან ინვაზიური პროცედურა, WFH რეკომენდაციას უწევს VIII ფაქტორის შემცველი პროდუქტების გამოყენებას.. მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონეთათვის კი WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს aPCC-თან შედარებით, თრომბოზული მიკროანგიოპათიის რისკის არსებობის გამო. WFH არ იძლევა რეკომენდაციებს კონკრეტულ დოზაზე, სიხშირეზე ან ხანგრძლივობაზე, რადგან ამის შესახებ არ არსებობს საკმარისი მონაცემები.
- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმაბს და აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში გადატანილი ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მონევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება), rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე, მწვავე არა-STEMI-ს და ფილტვის ემბოლიის რისკის არსებობის გამო. CB

რეკომენდაცია 8.3.13:

- პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ჰემოფილია A და ინჰიბიტორი, რომლებიც არიან ემიციზუმაბით თერაპიაზე და უტარდებათ ქირურგიული ჩარევა ან ინვაზიური პროცედურები, WFH ურჩევს ჩანაცვლებით თერაპიას შედეგების ფაქტორების დაბალი დოზით ან ფაქტორების გარეშე.
- შენიშვნა: პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ემიციზუმაბს, რომლებსაც აქვთ თრომბოზის განვითარების რისკ-ფაქტორები (მაგ., წარსულში ვენური თრომბოემბოლია, სიმსუქნე, მონევა, ქრონიკული ინფექცია, ანთება) rFVIIa გამოყენებისას საჭიროა სიფრთხილე, მწვავე არა-STEMI-ს და ფილტვის ემბოლიის რისკის არსებობის გამო. CB

რეკომენდაცია 8.3.14:

- ჰემოფილია A-ს და ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც არიან ემიციზუმებით თერაპიაზე, თუ მათ უტარდებათ მძიმე ოპერაცია ან ინვაზიური პროცედურა, WFH რეკომენდაციას იძლევა მათ ჩაუტარდეთ თრომბოზის, მოხმარებითი კოაგულოპათიის ან თრომბოზული მიკროანგიოპათიის მკაცრი კლინიკურ მონიტორინგი. CB

რეკომენდაცია 8.3.15:

- A ჰემოფილიის და ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებს, რომლებიც არიან შემოვლითი აგენტებით თერაპიაზე, WFH რეკომენდაციას უწევს კლინიკურ მონიტორინგს და ასევე ლაბორატორიულ მონიტორინგს თრომბინის გენერაციით და სხვა კოაგულაციური ტესტებით, მაგრამ ამ უკანასკნელის რეკომენდაციისთვის საჭიროა მეტი მონაცემები. CB

იმუნური ტოლერანტობის ინდუქცია

- იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციური თერაპიით ინჰიბიტორების ერადიკაცია წარმატებულია მძიმე A ჰემოფილიით დაავადებულთა 70%-80%-ში.⁵³⁻⁵⁵
- პასუხი ITI თერაპიაზე შეიძლება ნაკლებად დამაკმაყოფილებელი იყოს ჰემოფილია A-ს საშუალო ან მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებში.⁷⁷

რეკომენდაცია 8.3.16:

- A ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომელთაც უვითარდებათ დაბალი რეაგირების მყარი ინჰიბიტორი, WFH გვთავაზობს იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის (ITI) გამოყენებას. CB
- ITI ითვლება წარმატებულად, თუ Bethesda-ს მეთოდით განსაზღვრული ინჰიბიტორის ტიტრი მუდმივად უარყოფითია ნორმალური ფარმაკოკინეტიკის პირობებში, თუ ფაქტორის აღდგენა >66% და ნახევრადდაშლის პერიოდი >6 სთ-ზე სტანდარტული VIII ფაქტორის CFC-ისთვის. წარმატებული ITI მიღწევის შემდეგ, შეიძლება დაიწყოს ან განახლდეს FVIII პროფილაქტიკა.
- არსებობს კონსენსუსი იმის შესახებ, რომ ITI თერაპიის წარუმატებლობა არის სასურველი ტოლერანტობის ვერ მიღწევა ITI-ს თერაპიის დაწყებიდან 2-3 წლის განმავლობაში.²⁷

რეკომენდაცია 8.3.17:

- ჰემოფილია A-ს და ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის, რომლებშიც (ITI) თერაპიით ვერ იქნა მიღწეული სასურველი შედეგი, ან არასდროს ჩაუტარებიათ ITI თერაპია, WFH რეკომენდაციით უპირატესობა ენიჭება ემიციზუმებით პროფილაქტიკას შემოვლითი აგენტის (rFVIIa ან aPCC) პროფილაქტიკასთან შედარებით, რადგან ემიცი-

ზუმები უფრო ეფექტურია სისხლდენის პროფილაქტიკაში და ამასთან უფრო მარტივია მისი გამოყენება, რადგანაც ის კეთდება კანქვეშ კვირში ერთხელ. CB

- საკითხი იმის შესახებ, თუ როდის უნდა დაიწყოს ITI თერაპია, ჯერ კიდევ სადავოა. 1990-2000-იანი წლების რეესტრის მონაცემებმა აჩვენა, რომ ITI თერაპიის შედეგი ყველაზე ეფექტური იყო პაციენტებში ინჰიბიტორის დაბალი ტიტრით (<10 BU). ამიტომ, კლინიკისტები მხარს უჭერდნენ ლოდინის პოლიტიკას და ITI თერაპიას იწყებდნენ მხოლოდ მაშინ, როცა ინჰიბიტორის ტიტრი შემცირდებოდა <10 BU-მდე; თუმცა, დღეისათვის, კლინიკისტები ITI თერაპიას იწყებენ ინჰიბიტორის გამოვლენისთანავე, ინჰიბიტორის ტიტრის მიუხედავად, და იღებენ კარგ შედეგს.⁵⁶
- ITI თერაპიის ოპტიმალური რეჟიმი (პროდუქტი ან დოზა) ჯერ კიდევ არ არის განსაზღვრული. ჩატარებულია საერთაშორისო კვლევა ITI თერაპიაზე, რომლის მიხედვითაც დაბალი დოზის/დაბალი სიხშირის რეჟიმს (50 სე/კგ FVIII 3-ჯერ კვირაში) და მაღალი დოზების/მაღალი სიხშირის რეჟიმს (200 სე/კგ დღეში) შორის ეფექტურობის მხრის განსხვავება არ იყო, მაგრამ დაბალი დოზის/დაბალი სიხშირის რეჟიმს სჭირდებოდა უფრო მეტი დრო ტოლერანტობის მისაღწევად და მეტ სისხლდენას ჰქონდა ადგილი ამ პერიოდში, განსაკუთრებით ITI თერაპიის დაწყებიდან პირველ 3-6 თვეში. ამ მიზეზით, კვლევა ადრე შეწყდა⁵⁷ და უპირატესობა მიენიჭა მაღალი დოზების/მაღალი სიხშირის რეჟიმს.
- ITI თერაპიაზე ყოფნისას, თუ პაციენტებს აღენიშნებათ ხშირი სისხლდენა, შეიძლება დაინიშნოს პროფილაქტიკური მკურნალობა შემოვლითი აგენტებით (rFVIIa, aPCC) ან ემიციზუმებით. ემიციზუმები გაცილებით ეფექტურად ამცირებს სისხლდენების სიხშირეს, ვიდრე შემოვლითი აგენტები.³³
- ემიციზუმებით პროფილაქტიკური მკურნალობის საშუალებით შესაძლოა ITI-თერაპიის თავიდან აცილება ან გადადება, ემიციზუმებით მკურნალობისას სისხლდენის ძალიან დაბალი სიხშირის გათვალისწინებით, მაგრამ ეს საკითხი ჯერ კიდევ სადავოა, რადგან არ არსებობს საკმარისი მონაცემები ამ საკითხის შესახებ. (იხილეთ ზემოთ „თერაპიული ვარიანტები VIII ფაქტორის ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებისთვის – ემიციზუმები“).
- ITI თერაპიისთვის ნახევრადდაშლის გახანგრძლივებული პერიოდის მქონე ფაქტორების ან დამხმარე არაფაქტორული თერაპიის გამოყენების შესახებ მონაცემები ძალიან მწირია. წინასწარი მონაცემებით, რომელიც მიღებულია მცირერიცხოვან სერიებზე დაკვირვებით, ნაჩვენებია,

რომ CFC გახანგრძლივებული ნახევრადდაშლის პერიოდით ეფექტურია ზოგიერთ პაციენტში, რომელთაც აქვთ ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმა, მათ შორის მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორის არსებობისას, ასევე პაციენტებში, ვისაც ადრე წარუმატებლად ჩაუტარდა ITI თერაპია სტანდარტული ნახევრადდაშლის პერიოდის CFC-ით, ან არასოდეს ყოფილა ტოლერანტული და შეიძლება შემცირდეს ITI-ს ხანგრძლივობა.^{17,59,60} მცირერიცხოვანი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ პროფილაქტიკა - VIII ფაქტორით, 100 სე/კგ კვირაში სამჯერ პლუს ემიციზუმები უსაფრთხოა და ამცირებს ინჰიბიტორის ტიტრს.⁶¹ თუმცა ამ დასკვნის დასადასტურებლად საჭიროა უფრო ფართო, რანდომიზებული კვლევები.

- იმის გამო, რომ ITI საჭიროებს ხშირ ინფუზიას (დღეში ერთხელ), ის ზოგადად მოითხოვს კარგ ვენურ წვდომას. მცირეწლოვანი ბავშვებისთვის, რომელთაც აქვთ პატარა ვენები, აუცილებელია სპეციალური ცენტრალური ვენური წვდომის მოწყობილობა (CVAD), თუმცა, CVAD გამოყენება დაკავშირებულია ისეთ გართულებებთან, როგორიცაა ინფექცია და/ან თრომბოზი. ამ მიზეზით, ემიციზუმები, რომელიც კეთდება კანქვეშ, განიხილება უფრო მარტივ ვარიანტად, ვიდრე სტანდარტული ITI. შეიძლება გამოყენებული იქნას VIII ფაქტორის CFC ინფუზიები დაბალი დოზით/დაბალი სისხირით ITI-სთან ერთად ან ITI-ის ნაცვლად, თუმცა ეს ჯერ კიდევ არ არის დადასტურებული, რადგან არ არსებობს მონაცემები ინჰიბიტორების რისკის შესახებ, თუკი საჭიროა ეპიზოდური CFC ჩანაცვლებითი თერაპია ემიციზუმების პროფილაქტიკისას ძლიერი სისხლდენის დროს.
- საკითხი იმის შესახებ, ემიციზუმებით თერაპია უნდა დაიწყო ITI თერაპიამდე, მის დროს, მის შემდეგ თუ ITI თერაპიის ნაცვლად, უცნობია⁶² და ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად საჭიროა ჩატარდეს კლინიკური კვლევები. იმის გამო, რომ ემიციზუმები ბიოქიმიურად განსხვავდება FVIII-სგან, რჩება მრავალი კითხვა მის გრძელვადიან ზემოქმედებასთან დაკავშირებით სახსრების პათოლოგიაზე, იმუნოგენურობასა და ხარჯთეფექტურობაზე ინჰიბიტორის არ მქონე პაციენტებში.
- მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს ინტერესი ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში იმუნოსუპრესორული და იმუნომოდულატორული თერაპიის გამოყენების მიმართ, ამ აგენტების როლი ჯერ არ არის განსაზღვრული, რადგან არ არსებობს კონსენსუსი ამ აგენტებთან დაკავშირებით ინჰიბიტორის მქონე პაციენტების მართვაში. საჭიროა ჩატარდეს კლინიკური კვლევები.

FVIII პროფილაქტიკა იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის შემდეგ

- A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში წარმატებული ITI თერაპიის შემდეგ, უნდა დაიწყოს FVIII პროფილაქტიკა კლინიკური შედეგების მკაცრი მონიტორინგით.
- მინიმუმ ერთი CFC, ნახევრადდაშლის გახანგრძლივებული პერიოდით, rFVIIIc, შეფასებული იქნა ინჰიბიტორების წარმოქმნის პრევენციაში მისი ტოლერგენული პოტენციალისა და იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის მიხედვით. დღეისათვის, მონაცემები ნახევრადდაშლის გახანგრძლივებული პერიოდის თერაპიის ეფექტის შესახებ შეზღუდულია.^{58,60,63}

პროდუქტის შეცვლა

- მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა CFC პროდუქტების შეცვლის დროს ინჰიბიტორების განვითარებასთან დაკავშირებით, იშვიათი შემთხვევების ჩათვლით, დიდი კვლევების მონაცემები მიუთითებს, რომ არ არსებობს ამ შემთხვევაში გაზრდილი რისკის დამადასტურებელი მტკიცებულება.⁶⁴⁻⁶⁶

რეკომენდაცია 8.3.18:

- **A ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებიც გადადიან სხვა ტიპის ან ბრენდის ფაქტორული პროდუქტებით მკურნალობაზე, WFH-ს არ ანიჭებს უპირატესობას კონკრეტული ტიპის თერაპიას, რადგან არსებული მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ პროდუქტის შეცვლა არ ზრდის ინჰიბიტორების განვითარების რისკს.**
- **შენიშვნა: WFH მხარს უჭერს პროდუქტის არჩევას პოტენციურ უპირატესობებზე დაყრდნობით, როგორიცაა უფრო მარტივი ადმინისტრირება, უსაფრთხოება, ეფექტურობა და პირადი არჩევანი.**
- **შენიშვნა: WFH მხარს უჭერს პერსპექტიული მონაცემების შეგროვებას პროდუქტის მიერ ინჰიბიტორების წარმოქმნის შესახებ, განსაკუთრებით პროდუქტების გამოცვლამდე და მის შემდეგ. CB**

რეკომენდაცია 8.3.19:

- **ჰემოფილია A-ს მძიმე ფორმის და ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, სისხლდენის ეპიზოდების შესამცირებლად WFH რეკომენდაციას უწევს ემიციზუმებს შემოვლითი აგენტებით პროფილაქტიკასთან შედარებით, რადგან, როგორც ჩანს, ემიციზუმები უფრო ეფექტურია შემოვლითი აგენტებით პროფილაქტიკასთან შედარებით. CB**

8.4 | ჰემოფილია B და ინჰიბიტორი IX ფაქტორის მიმართ

გენეტიკური და ეკოლოგიური რისკ-ფაქტორები

- ინჰიბიტორი IX ფაქტორის მიმართ თითქმის ექსკლუზიურად გვხვდება ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში და ძალიან იშვიათად უფრო მსუბუქი ფორმების დროს.⁶⁷
- ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებში ინჰიბიტორები იშვიათია და ყველაზე ხშირად გვხვდება ნულოვანი ვარიანტების მქონე პაციენტებში, რომლებშიც არ წარმოიქმნება ენდოგენური შედედების ფაქტორი, უმეტეს შემთხვევაში დიდი დელეციის, ჩარჩოს ცვლის (frame-shift) და ნონსენს-ვარიანტის გამო.⁶⁷⁻⁶⁸ არ არის ცნობილი ინჰიბიტორების განვითარებისადმი მემკვიდრული განწყობის არსებობა ჰემოფილია B-ს დროს.
- ჰემოფილია B-ს დროს ინჰიბიტორის წარმოქმნა არ არის დაკავშირებული IX ფაქტორის CFC-ის ტიპთან. ეს ფაქტი დადასტურდა იმ პაციენტებზე, ვინც ერთნაირად იღებდა პლაზმიდან წარმოებულ და რეკომბინანტულ IX ფაქტორის CFC-ებს.

ინჰიბიტორების გავრცელების სიხშირე

- B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორების წარმოქმნა ხდება იშვიათად, 5%-მდე კუმულაციური სიხშირით.⁶⁹⁻⁷⁰
- ინჰიბიტორის წარმოქმნა IX ფაქტორის მიმართ განიხილება, როგორც ყველაზე სერიოზულ გართულება B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში,⁹ არა მხოლოდ IX ფაქტორით ჩანაცვლებით თერაპიაზე შედეგის არქონის გამო, არამედ იმის გამო, რომ არსებობს ანაფილაქსიისა და ნეფროზული სინდრომის რისკი.⁶⁷
- B ჰემოფილიის დროს ინჰიბიტორების გამოვლენა ისეთივეა, როგორც ჰემოფილია A-ს დროს; ინჰიბიტორის გამოვლენა უმეტესად ხდება მე-9 - მე-11 ექსპოზიციიდან 20-ე ექსპოზიციამდე, ძირითადად 2 წლის ასაკამდე.¹⁸
- მკურნალობის სტრატეგია IX ფაქტორის ინჰიბიტორისთვის იგივეა, რაც VIII ფაქტორის ინჰიბიტორისთვის; კერძოდ, ის მიმართულია ჰემოსტაზის კონტროლზე და ინჰიბიტორის აღმოფხვრაზე.
- გართულებების სიმძიმის გამო რეკომენდირებულია B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებზე დაკვირვება და ინჰიბიტორის სკრინინგის ჩატარება CFC ჩანაცვლებითი თერაპიის დაწყებიდან ყოველ 6-12 თვეში ერთხელ, შემდეგ კი წელიწადში ერთხელ.

დაავადების ტვირთი

ანაფილაქსია IX ფაქტორზე

- B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორის წარმოქმნა ზოგადად დაკავშირებულია ისეთივე პრობლემებთან, როგორც A ჰემოფილიის დროს, მაგრამ ეს ასევე შეიძლება ასოცირებული იყოს IX ფაქტორის CFC-ზე ალერგიულ რეაქციის არსებობასთან. ანაფილაქსია გვხვდება B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტთა 50%-ში, და უფრო ხშირად ნულოვანი მუტაციების მქონე პაციენტებში. ასეთი რეაქციები შეიძლება იყოს IX ფაქტორის ინჰიბიტორის წარმოქმნის პირველი სიმპტომი.⁶⁷
- ჰემოფილია B-ს მძიმე ფორმის მქონე ახლად დიაგნოზირებული პაციენტებს, განსაკუთრებით მათ, ვისაც აქვს მძიმე ოჯახური ისტორია, ჰემოფილია B ინჰიბიტორით და/ან გენეტიკური ვარიანტებით, რომლებიც მიდრეკილნი არიან ინჰიბიტორების განვითარებისკენ, მკურნალობა უნდა უტარდებოდეთ კლინიკაში, სადაც შესაძლებელია მძიმე ალერგიული რეაქციების მართვა ანაფილაქსიის სამკურნალოდ ხელმისაწვდომი გადაუდებელი აღჭურვილობით,⁶⁷ განსაკუთრებით FIX CFC-ის პირველი 10 -20 ექსპოზიციის დროს. რეაქციას შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ასევე მოგვიანებითაც, თუმცა ის სავარაუდოდ ნაკლებად მწვავე იქნება.^{20,71}

რეკომენდაცია 8.4.1:

- B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც უვითარდებათ ანაფილაქსია IX ფაქტორით თერაპიის მიმართ, WFH რეკომენდაციას უწევს ჩაუტარდეთ IX ფაქტორის ინჰიბიტორის სკრინინგი, რადგან ალერგიული რეაქცია შეიძლება იყოს ინჰიბიტორის განვითარების პირველი ნიშანი. CB

რეკომენდაცია 8.4.2:

- B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომელთაც აქვთ ინჰიბიტორის ოჯახური ისტორია ან ინჰიბიტორების განვითარების რისკ-ფაქტორები, WFH რეკომენდაციას უწევს საწყისი ინფუზიების მონიტორინგის ჩატარებას კლინიკაში, სადაც შეუძლიათ მძიმე ალერგიული რეაქციების მართვა. CB

რეკომენდაცია 8.4.3:

- B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც უვითარდებათ ანაფილაქსია FIX თერაპიის მიმართ, WFH რეკომენდაციას უწევს

ნეფროზული სინდრომის სკრინინგს, რადგან ის ხშირია IX ფაქტორის ინჰიბიტორის და IX ფაქტორის თერაპიაზე ალერგიული რეაქციების მქონე პაციენტებში. CB

რეკომენდაცია 8.4.4:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორული ფორმა და აქვთ ალერგიული რეაქცია/ანაფილაქსია FIX თერაპიაზე, მწვავე სისხლდენის სამკურნალოდ WFH რეკომენდაციას უწევს rFVIIa-ს და ენინაალმდეგება aPCC-ს გამოყენებას, რადგან ის შეიცავს IX ფაქტორს და შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული რეაქცია.
- შენიშვნა: პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმა და ალერგიული რეაქცია FIX თერაპიაზე, WFH მიუთითებს, რომ არ არის საკმარისი მონაცემები იმისათვის, რომ რეკომენდაცია გაუწიოს დესენსილიზაციას FIX-ის მცირე, განმეორებითი დოზებით, ინტრავენურად ან კანქვეშ. ზოგიერთ პაციენტში ამ მიდგომამ შეიძლება გააუარესოს ალერგიული რეაქცია ან გამოიწვიოს ანაფილაქსია. თუ ჩატარდა FIX დესენსილიზაცია, ის უნდა ჩატარდეს დიდი სიფრთხილით და მხოლოდ ექსპერტების მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ. CB

რეკომენდაცია 8.4.5:

- B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც უვითარდებათ ანაფილაქსია FIX თერაპიის მიმართ, WFH ურჩევს შემოვლითი თერაპია ჩატარდეს rFVIIa-ით და არა aPCC-ით, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს და მან შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული რეაქცია. CB

სისხლდენის მართვა

- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენის მართვა უნდა ხდებოდეს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში, ინჰიბიტორის მკურნალობაში გამოცდილ პერსონალთან კონსულტაციით.^{7,28}
- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმით დაავადებულ პაციენტებში სისხლდენის მართვა უნდა იყოს ინდივიდუალური. სამკურნალო პროდუქტის არჩევანი უნდა ეფუძნებოდეს ინჰიბიტორის ტიტრს, პროდუქტზე კლინიკურ პასუხს, წინა ინფუზიის რეაქციებს, სისხლდენის ადგილსა და ბუნებას.^{7,29} ასევე მოცემულ ქვეყანაში პროდუქტის ხელმისაწვდომობას.

რეკომენდაცია 8.4.6:

- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ მწვავე სისხლდენა, WFH რეკომენდაციას უწევს მკურნალობას იმის მიხედვით, არის ინჰიბიტორი დაბალი თუ მაღალი რეაგირების და არის თუ არა ანამნეზში ალერგიული რეაქციების ისტორია. CB

თერაპიული ვარიანტები პაციენტებისთვის FIX ინჰიბიტორებით

CFC ჩანაცვლებითი თერაპია

- დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებს, სპეციფიკური FIX CFC ჩანაცვლებითი თერაპია შეიძლება დაენიშნოს, თუ ინჰიბიტორის ადექვატური ნეიტრალიზაცია საკმარისია სისხლდენის გასაკონტროლებლად. იმის გამო, რომ ალერგიული რეაქციები და ანაფილაქსია შეიძლება ქონდეს B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმით დაავადებულ პაციენტთა 50%-მდე, 20 აუცილებელია მკაცრი მონიტორინგი.

რეკომენდაცია 8.4.7:

- ჰემოფილია B და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებს მწვავე სისხლდენის სამკურნალოდ WFH რეკომენდაციას უწევს FIX-ის შემცველი პროდუქტის გამოყენებას, თუ არ არის ალერგიული რეაქცია FIX-ზე. CB
- B ჰემოფილიის როგორც მაღალი, ასევე დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის, რომლებსაც უვითარდებათ ალერგიული რეაქციები ან ანაფილაქსია, სისხლდენის გასაკონტროლებლად შეიძლება გამოყენებულ იქნას შემოვლითი აგენტი - rFVIIa, ვინაიდან aPCC შეიცავს FIX-ს და მან შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული ან ანაფილაქსიური რეაქცია; ამ მიზეზით, არ უნდა გამოვიყენოთ aPCC B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში. თუმცა, ასეთი რეაქციის არარსებობის შემთხვევაში, aPCC ისეთივე ეფექტურია მწვავე სისხლდენის კონტროლისთვის.²⁷

რეკომენდაცია 8.4.8:

- B ჰემოფილიისა და IX ფაქტორის მიმართ მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის, მწვავე სისხლდენის სამკურნალოდ WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს და არა aPCC-ის გამოყენებას, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს და შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული რეაქცია. CB

ჩვეულებრივი ჰემოსტატიკური შემოვლითი აგენტები

- ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სპონტანური ან ტრავმული სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის ალტერნატიული ჰემოსტატიკური საშუალებაა rFVIIa, ხოლო IX ფაქტორზე ალერგიული/ანაფილაქსიური რეაქციის არარსებობის შემთხვევაში - aPCC.^{34,47,60,72,73}
- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში პროფილაქტიკა შემოვლითი აგენტით არ არის ისეთი ეფექტური და არც ისეთი მოსახერხებელი, როგორც ინჰიბიტორის არ მქონე პაციენტებში ფაქტორ-კონცენტრატით სტანდარტული პროფილაქტიკა.⁷²
- ჰემოსტაზის დარღვეულობისთვის სტანდარტულ მიდგომად ითვლება თერაპია შემოვლითი აგენტით - rFVIIa-ით. ზოგადად, aPCC-მ შეიძლება გაზარდოს ანაფილაქსიის რისკი FIX შემცველობის გამო. ამიტომ ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში მისი გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული (იხ. ზემოთ). ეს ორივე პრეპარატი ეფექტურია ძვალ-კუნთოვანი სისხლდენების სამკურნალოდ პაციენტთა 90%-ში და შეიძლება გამოყენებულ იქნას დიდი და მცირე პროფილაქტიკისთვის.^{34,72} (იხ. ცხრილი 8-5.)

ცხრილი 8-5. მწვავე სისხლდენის მკურნალობა B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში

ჰემოფილია B	დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორი	მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორი
აგენტი	FIX ^{20,a}	rFVIIa ან aPCC ^{27, b} ან ღორის FVIII
მონიტორინგი	FIX აქტივობის (FIX:C) ანალიზი	თრომბოელასტოგრაფია ან თრომბინის გენერაციის ანალიზი ^{46,c}

შენიშვნა

აბრევიატურები: aPCC - აქტივირებული

პროთრომბინის კომპლექსის კონცენტრატი;

FIX - IX ფაქტორი;

FVIII - VIII ფაქტორი;

rFVIIa - რეკომბინანტული აქტივირებული ფაქტორი VIIa.

a - ნახევრადდაშლის პერიოდის შემცირებისას

საჭიროა უფრო მაღალი/ხშირი დოზირება.

b - FIX ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებში FIX-ის

შემცველი პროდუქტების ზემოქმედებისას არსებობს

ალერგიული რეაქციისა და ნეფროზული სინდრომის

მაღალი რისკი, მაგ., aPCC-ს ზემოქმედებისას. ამიტომ

საჭიროა სიფრთხილე; IX ფაქტორის შემცველ

პროდუქტებზე ალერგიული რეაქციის ან ნეფროზული

სინდრომის მქონე პაციენტებში aPCC-ს მოხმარება

თავიდან უნდა იქნას აცილებული, რადგან ის შეიცავს FIX-ს.

c - თრომბინის გენერაციის არ არის მონიტორინგს

თანამედროვე მეთოდი და ის ყველა ლაბორატორიისთვის

არაა ხელმისაწვდომი, თუმცა დღეისათვის სულ უფრო ხშირად

გამოიყენებენ შედეგის შესაფასებლად.

- ვინაიდან არ არსებობს სანდო ლაბორატორიული ანალიზები შემოვლითი აგენტებით თერაპიის მონიტორინგისთვის, რეკომენდებულია ჰემოგლობინის დონის, სისხლის დაკარგვის, ჭრილობის შეხორცების და მკურნალობაზე კლინიკური პასუხის მკაცრი მონიტორინგი, პაციენტის მიერ მოწოდებული ინფორმაციის ჩათვლით.

რეკომენდაცია 8.4.9:

- **B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, რომელთაც უტარდებათ შემოვლითი აგენტებით თერაპია, WFH რეკომენდაციას უწევს კლინიკურ და ლაბორატორიულ მონიტორინგს, თრომბინის გენერაციითა და სხვა კოაგულაციური ტესტებით, თუმცა ამ უკანასკნელი რეკომენდაციისთვის საჭიროა მეტი მონაცემები. CB**

თერაპია კლინიკურ კვლევებში

- მიმდინარეობს კლინიკური კვლევები B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის რამდენიმე ახალი არაფაქტორული აგენტის, მათ შორის ფიტუსირანისა (siRNA-AT3)⁵⁰ და ანტი-TF-PI-ს^{51,74} გამოყენებაზე. ამ თერაპიამ შეიძლება უზრუნველყოს ნაკლებად ინვაზიური გზა და/ან დოზირების უფრო დაბალი სიხშირე. თუ კვლევებმა დაადასტურა ამ აგენტების უსაფრთხოობა და ეფექტურობა, ისინი შეიძლება დანერგული იქნას პრაქტიკაში.
- მიმდინარეობს ადრეული კლინიკური კვლევები B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმი მქონე პაციენტებში სისხლდენის პროფილაქტიკისთვის⁴⁹ გახანგრძლივებული ნახევრადდაშლის პერიოდის მქონე rFVIIa-ის გამოყენებისას ინ ვიტრო ჰემოსტაზში.⁴⁸ ამ თერაპიამ შეიძლება შეამციროს დოზირების სიხშირე. თუ დადასტურდა, რომ ის უსაფრთხო და ეფექტურია, შეიძლება გამოყენებულ იქნას პრაქტიკაში.⁴⁹

იმუნური ტოლერანტობის ინდუქცია

- იმის გამო, რომ B ჰემოფილიისას ინჰიბიტორი იშვიათია, ამ დროს ITI თერაპიის გამოყენების გამოცდილება შეზღუდულია. მკურნალობის პრინციპები ისეთივეა, როგორიც A ჰემოფილიის დროს, მაგრამ B ჰემოფილიის დროს წარმატების მაჩვენებელი უფრო დაბალია, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ალერგიული რეაქცია IX ფაქტორზე. შესაძლებელია ITI თერაპიის დაწყებამდე საჭირო გახდეს IX ფაქტორის დესენსიტილიზაცია, თუმცა ამ მიდგომის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით არ არსებობს საკმარისი მონაცემები.

- ჰემოფილია B-ს ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც ანამნეზში აქვთ მძიმე ალერგიული რეაქციები IX ფაქტორზე, შეიძლება განვითარდეთ ნეფროზული სინდრომი, რომელიც შეიძლება იყოს შეუქცევადი. ზოგიერთ პაციენტში, რომლებსაც უტარდებათ ITI თერაპია, შეიძლება განვითარდეს ნეფროზული სინდრომი; საჭიროა მკაცრი მონიტორინგი ITI თერაპიის დასრულების შემდეგაც, რადგან ნეფროზული სინდრომი შეიძლება შემდგომშიც გაგრძელდეს.
- მცირეა მტკიცებულება იმის შესახებ, B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორის გამოვლენისას უნდა დაიწყოს თუ არა ITI თერაპია და როდის; მეცნიერთა ნაწილი მხარს უჭერს მაღალი დოზების/მაღალი სიხშირის FIX რეჟიმს მანამ, სანამ არ მიიღწევა ტოლერანტობა ანუ ინჰიბიტორის ტიტრი მუდმივად უარყოფითი არ გახდება, არ მოხდება ფაქტორების აღდგენა და ნახევრადდაშლის პერიოდი ნორმას არ დაუბრუნდება. თუმცა, B ჰემოფილიისთვის არ არსებობს ამის დამადასტურებელი მტკიცებულება და ეს მიდგომა ეფუძნება A ჰემოფილიის ინჰიბიტორის მართვის გამოცდილებას. მნიშვნელოვანია კლინიკური და ლაბორატორიული მონიტორინგი, განსაკუთრებით ალერგიული რეაქციების ან ნეფროზული სინდრომის განვითარების შემთხვევაში.
- ცოტა რამ არის ცნობილი B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში იმუნოსუპრესიული აგენტების როლის შესახებ, რადგან ლიტერატურაში ამის შესახებ მონაცემებია ძალიან მცირე; მეცნიერთა შორის არ არსებობს კონსენსუსი ამ პაციენტებში მათი გამოყენების შესახებ.

რეკომენდაცია 8.4.10:

- **WFH-ს არ შეუძლია რეკომენდაცია გაუნიოს B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის გამოყენებას, რადგან B ჰემოფილიის დროს ITI თერაპიის გამოცდილება შეზღუდულია.**
- **შენიშვნა: B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, რომელთაც ენიშნებათ ITI თერაპია, ფაქტორის მაღალი დოზებით ჩანაცვლებითი თერაპიის პროტოკოლები უნდა იყოს A ჰემოფილიის დროს რეკომენდირებული პროტოკოლების ანალოგიური. განსაკუთრებული ყურადღებით უნდა მოხდეს იმუნოსუპრესორების გამოყენება. უნდა აღინიშნოს, რომ მაღალი დოზით ITI თერაპიამ შეიძლება გაზარდოს ნეფროზული სინდრომის რისკი. CB**

FIX პროფილაქტიკა იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის შემდეგ

- წარმატებული იმუნური ტოლერანტობის ინდუქციის შემდეგ B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორებით (მუდმივი უარყოფითი ინჰიბიტორის ტიტრის დაბრუნება), უნდა დაიწყოს FIX პროფილაქტიკა კლინიკური პასუხის მკაცრი მონიტორინგით.

ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები

- როგორც თავში - „სისხლდენის მართვა“ აღინიშნა, B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორის ტესტირება რეკომენდებულია ოპერაციისა და ინვაზიური პროცედურების დაწყებამდე. განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში; აუცილებელია ალერგიული რეაქციებისა და ნეფროზული სინდრომის მონიტორინგი.
- პაციენტებში დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორებით, სტანდარტული FIX CFC დაფარვა შეიძლება განიხილებოდეს, თუ საკმარისად მაღალი დოზე იქნა მიღწეული. მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებში, ან მათში, ვისაც ანამნეზში აქვს ალერგიული რეაქციები FIX CFC-ზე, რეკომენდებულია შემოვლითი აგენტით, rFVIIa-ით მკურნალობა, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს და მისი გამოყენებისას არსებობს ალერგიული რეაქციის განვითარების ან ასეთი რეაქციის გაუარესების რისკი.
- თუ rFVIIa-ის ან aPCC-ის ცალკე-ცალკე გამოყენების შემდეგ ჰემოსტაზის გამოსწორება არააღმავლადი, ეს აგენტები შეიძლება მიცემული იქნეს მონაცვლეობით,³⁷ თუმცა ეს რეკომენდაცია ეფუძნება მცირერიცხოვან კვლევებს და ასევე ალერგიული რეაქციის განვითარების ან ალერგიული რეაქციის გაუარესების რისკს aPCC-ი გამოყენებისას მასში IX ფაქტორის შემცველობის გამო.
- აუცილებელია შემოვლითი აგენტებით თერაპიაზე კლინიკური პასუხის მკაცრი პერიოპერაციული მონიტორინგი, განსაკუთრებით თრომბოზის ან მოხმარებითი კოაგულოპათიისთვის. (იხ. რეკომენდაცია 8.4.9 შემოვლითი აგენტებით თერაპიის კლინიკური მონიტორინგის შესახებ, ზემოთ.)
- შემოვლითი აგენტის 3-5 დღიანი რეჟიმით ჰემოსტაზის მიღწევის და შენარჩუნების შემდეგ, ამ აგენტების გამოყენება შეიძლება შემცირდეს ერთი კვირის ან მეტი ხნის განმავლობაში.

რეკომენდაცია 8.4.11:

- B ჰემოფილიის და დაბალი რეაგირების ინჰიბიტორის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, WFH-ს არ ანიჭებს უპირატესობას IX ფაქტორის რომელიმე ტიპს, მაგრამ იძლევა რეკომენდაციას გამიყენებული იქნას IX ფაქტორის უფრო ხშირი დოზირება, მისი ნახევრადდაშლის ხანმოკლე პერიოდის გამო. CB

რეკომენდაცია 8.4.12:

- B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, WFH რეკომენდაციას უწევს rFVIIa-ს და არა aPCC-ს გამოყენებას, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს და შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული რეაქცია. CB

რეკომენდაცია 8.4.13:

- პაციენტებისთვის, რომლებსაცაქვთ B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმა და ალერგიული რეაქცია IX ფაქტორზე, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, WFH უპირატესობას ანიჭებს rFVIIa-ს გამოყენებას, რადგან aPCC შეიცავს IX ფაქტორს და შეიძლება გამოიწვიოს ან გააუარესოს ალერგიული რეაქცია. CB

რეკომენდაცია 8.4.14:

- B ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია ან ინვაზიური პროცედურა, WFH რეკომენდაციით უნდა ჩაუტარდეთ მკაცრი კლინიკური მონიტორინგი თრომბოზის ან მოხმარების კოაგულოპათიის რისკის არსებობის გამო. CB

პრეპარატის შეცვლა

- მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს აზრთა სხვადასხვაობა B ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში FIX CFC პრეპარატის ცვლის დროს ინჰიბიტორის განვითარების რისკთან დაკავშირებით, ამ საკითხის შესახებ არ არსებობს საკმარისი მტკიცებულებები.⁶⁴

რეკომენდაცია 8.4.15

- B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებიც გადადიან სხვა ტიპის ან ბრენდის ფაქტორულ პრეპარატებზე, WFH-ს არ ანიჭებს უპირატესობას კონკრეტული ტიპის თერაპიას, რადგან არსებული მტკიცებულებები მიუთითებენ, რომ პროდუქტის შეცვლა არ ზრდის ინჰიბიტორების განვითარების რისკს, თუმცა ამ საკითხის შესახებ არ არსებობს საკმარისი მკაცრად კონტროლირებადი კვლევები. CB

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. 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):786-793.
3. 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):752-759.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen--Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
6. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-2064.
7. 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(6):591-605.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow--up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
9. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case--control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
10. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non--genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
11. 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):227-239.
12. 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):2224-2231.
13. 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-e210.
14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. 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):344-348.
15. 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):1228-1236.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014;124(15):2333-2336.
18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four--year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968-975.

19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate--severity haemophilia A. *Haemophilia*. 1998;4(4):558-563.
20. 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):1027-1031.
21. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia*. 2016;22(1):22-31.
22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
23. 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(6):930-937.
24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):227-233.
25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
26. Eckhardt CL, Loomans JI, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non--severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1217-1225.
27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180(4):501-510.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
29. Teitel J, 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(3):256-263.
30. 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.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-17.
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open--label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127-2138.
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open--label, non--randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
34. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health--related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
35. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti--idiotype monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
36. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
37. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST--segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.
38. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD--5014, a novel long--acting carboxy--terminal peptide (CTP)--modified activated FVII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
39. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single--dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
40. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
41. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
42. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
43. 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):515-528.
44. 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.
45. Naker C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
46. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First--line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
47. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
48. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half--life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2018;379(9):811-822.
49. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.
50. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open--label, non--randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
51. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health--related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
52. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti--idiotype monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
53. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
54. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST--segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.
55. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD--5014, a novel long--acting carboxy--terminal peptide (CTP)--modified activated FVII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
56. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single--dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
57. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
58. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
59. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
60. 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):515-528.
61. 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.
62. Naker C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
63. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First--line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
64. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
65. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half--life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2018;379(9):811-822.

- philia. 2016;22(6):e552-e554.
59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245-252.
 60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):747-755.
 61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(5):789-796.
 62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 2018;2(20):2783-2786.
 63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
 64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200-206.
 65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2018;24(2):236-244.
 66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):563-576.
 67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589.
 68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
 69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361(9371):1801-1809.
 70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
 71. 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;17(3):494-499.
 72. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood*. 2015;126(2):153-159.
 73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(1):65-72.
 74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):743-754.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები

ჯერზი ვინდიგა¹ | ჯერარდ დოლანი² | ქეით ქეარი³ | ჯონი მაჰლანგუ⁴ | რიჩა მოჰანი⁵ | მარგარეტ ვ. რაგნი⁶ | აბდელაზიზ ალ შარიფი⁷ | ლიზა ბეგლი⁸ | რ. სათიანარაიანანი⁹ | გლენ ფ. პირსი¹⁰ | ალოკ სრივასტავა¹¹

- 1 ჰემოსტაზის დარღვევებისა და შინაგანი მედიცინის განყოფილება, ჰემოსტაზისა და მეტაბოლური დაავადებების ლაბორატორია, ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიური მედიცინის ინსტიტუტი, ვარშავა, პოლონეთი.
- 2 გაის და ნმ, თომასის ჰოსპიტალები NHS Foundation Trust, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი.
- 3 ბავშვთა ჯანმრთელობის, ავადობისა და ინვალიდობის კვლევის განყოფილების შედეგებისა და გამოცდილების კვლევის ცენტრი (ORCHID) და ბავშვების დიდი ორმონდის ქუჩის ჰოსპიტალი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი
- 4 მოლეკულური მედიცინისა და ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ვიტვატერსრანდის უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის ეროვნული ლაბორატორია, იოჰანესბურგი, სამხრეთ აფრიკა
- 5 გონების გაძლიერების საზოგადოება კვლევისა და განვითარებისთვის, ნიუ დელი, ინდოეთი
- 6 ჰემატოლოგია/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 7 ამანი, იორდანია
- 8 ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი
- 9 ჩენაი, ინდოეთი
- 10 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა
- 11 ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, რომელიც იდენტიფიცირებულია რეკომენდაციებად, ეფუძნება კონსენსუსს და აღინიშნება შემდეგნაირად: CB

9.1 | შესავალი

- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს და მათ ოჯახის წევრებს ცხოვრების მანძილზე შეიძლება ჰქონდეთ ჯანმრთელობის ან ჰემოფილიასთან დაკავშირებული სხვა მრავალი პრობლემა. ეს შეიძლება იყოს სისხლდენა, რეპროდუქციული გართულებები, რაც შეიძლება ჰქონდეს ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს, ქირურგიული და სხვა ინვაზიური პროცედურების სპეციფიკურ მოთხოვნები, ფსიქოსოციალური საკითხები, ცხოვრების სტილი, დაბერება და სხვა საკითხები.
- ვინაიდან ამ მდგომარეობების მართვა ზოგჯერ შეიძლება იყოს რთული, სწავლება, მიმართული ამ თავში განხილული საკითხების პრევენციასა და/ან სათანადო მკურნალობაზე, უნდა იყოს ჰემოფილიით დაავადებულთა, მათი ოჯახის წევრების და მულტიდისციპლინურ ჯანდაცვის გუნდს შორის თანამშრომლობის ძირითადი მიზანი.

9.2 | ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები

- ჰემოფილიის მძიმე ფორმები, როგორც წესი, აღენიშნებათ მამაკაცებს; ქალები კი წარმოადგენენ პათოლოგიური გენის მატარებლებს.
- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს ჩვეულების არ აღენიშნებათ ჰემოფილიის სიმპტომები, რადგან, მიუხედავად იმისა, რომ მათ აქვთ პათოლოგიური F8 ან F9 გენი ერთ X ქრომოსომაზე,

მათი მეორე X ქრომოსომა შეიცავს ნორმალურ F8 ან F9 გენს, რომელიც მუშაობენ ჩვეულებრივ და უზრუნველყოფენ ფაქტორის გამომუშავება ნორმალური დიკაპზონის ქვედა ზღვრამდე.

- პათოლოგიური გენის მატარებლების ნაწილს აქვს VIII ან IX ფაქტორის დაბალი დონე ლიონიზაციის (li-onization) გამო (ორი X ქრომოსომიდან ერთ-ერთის შემთხვევითი დათრგუნვა; ასევე X ქრომოსომის ინაქტივაცია), რამაც შეიძლება გამოიწვიოს მსუბუქი, ზომიერი ან იშვიათ შემთხვევაში მძიმე ჰემოფილიაც კი. სიმპტომატური მდებარეობითი სქესის წარმომადგენლებში უნდა განისაზღვროს ჰემოფილიის სიმძიმე ისევე, როგორც ჰემოფილიით დაავადებული მამაკაცები.

ჰემოფილიის დამემკვიდრება

- ქალს, რომელსაც აქვს F8 ან F9 პათოლოგიური გენი, ჰემოფილიის ობლიგატორულ მატარებელს უწოდებენ. ობლიგატორული მატარებლები შეიძლება გამოვლინდეს ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მქონედ ჰემოფილიის მათი ოჯახური ისტორიის ანალიზის საფუძველზე.
- ობლიგატორულ მატარებლები არიან:
 - ჰემოფილიით დაავადებული მამის ნებისმიერი ბიოლოგიური ქალიშვილი;
 - ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვის ნებისმიერი ბიოლოგიური დედა, რომელსაც ასევე ჰყავს ჰემოფილიით დაავადებული ოჯახის ერთი წევრი მაინც (მაგ. ძმა, დედის ბაბუა, ბიძა, ძმისშვილი ან მამრობითი სქესის ბიძაშვილი) ან ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ცნობილი მატარებელი (მაგ. დედა. და, დედის

ბებია, დეიდა, მდედრობითი სქესის ძმიშვილი, დისშვილი ან ბიძაშვილი);

- ჰემოფილიით დაავადებული ორი ან მეტი ბავშვის ნებისმიერი ბიოლოგიური დედა.
- პოტენციური მატარებლები არიან:
 - ჰემოფილიის მატარებლის ნებისმიერი ბიოლოგიური ქალიშვილი, და, დედა, დედის ბებია, დეიდა, მდედრობითი სქესის ძმიშვილი, დისშვილი ან ბიძაშვილი;
 - ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვის ბიოლოგიური დედა, ჰემოფილიის ან ჰემოფილიის მატარებლობის უცნობი ოჯახური ისტორიით.

ფაქტორის დონე პათოლოგიური გენის მატარებლებში

- პათოლოგიური გენის მატარებლებს, რომლებსაც VIII/IX ფაქტორების დონე აქვთ ნორმის ფარგლებში, შეიძლება არასოდეს არ დაჭირდეთ ჩანაცვლებითი თერაპია. თუ პათოლოგიური გენის მატარებლის ფაქტორების დონე ნორმის ქვედა ზღვარზე ნაკლებია (ანუ 50 სე/დლ-ზე ნაკლები), მათ აქვთ ისეთივე სისხლდენითი პრობლემები, როგორც ჰემოფილიის მსუბუქი ფორმის მქონე მამაკაცებს (მაგ., სისხლდენა კბილის ამოღების, ოპერაციის ან ტრავმის შემდეგ), ასევე პრობლემები, რომლებიც სპეციფიკურია ქალებისთვის, როგორიცაა გახანგრძლივებული ან მძიმე მენსტრუალური სისხლდენა.¹
- პათოლოგიური გენის მატარებლებს, რომლებსაც აქვთ უფრო მწვავე სისხლდენები, ვიდრე მოსალოდნელი იყო მათი ფაქტორების დონის მიხედვით, ისევე, როგორც მამაკაცებში, შეიძლება ჰქონდეთ კოაგულაციის სხვა დეფექტიც, მაგ. როგორიცაა ფონ ვილებრანდის ფაქტორის (VWF) დეფიციტი ან თრომბოციტების თანდაყოლილი დეფექტი.

რეკომენდაცია 9.2.1:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები, ფაქტორების დონის მიუხედავად, უნდა დარეგისტრირდნენ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში. **CB**

რეკომენდაცია 9.2.2:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს, რომელთაც აქვთ ფაქტორების დაბალი დონე, უნდა უმკურნალონ და მართონ ისევე, როგორც ჰემოფილიით დაავადებულ მამაკაცებს. **CB**

პათოლოგიური გენის მატარებლის ფაქტორი დონის ტესტირება

- ჰემოფილიით დაავადებული პირის ყველა უახლოეს ნათესავ ქალს (დედა, და ან ქალიშვილი) უნდა გაეზომოს ფაქტორების დონე, განსაკუთრებით

ნებისმიერი ინვაზიური პროცედურამდე, მშობიარობამდე ან რაიმე პათოლოგიური სისხლდენის სიმპტომების გამოვლენისთანავე.^{1,2}

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის პოტენციურ მატარებლების დიაგნოზი უნდა დადასტურდეს გენეტიკური ტესტირებით, თუ ეს შესაძლებელია, რადგან ფაქტორების დონე შეიძლება იყოს 50 სე/დლ-ზე მეტი.^{3,4}
- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ზოგიერთ მატარებელში, ლიონიზაციის შედეგად ტესტირებისას შეიძლება გამოვლინდეს ფაქტორების დონე, რაც შეესაბამება საშუალო ან თუნდაც მძიმე ჰემოფილიას.⁵ (იხ. თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ცხრილი 2-1.)

რეკომენდაცია 9.2.3:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ყველა პოტენციურ და ობლიგატორულ მატარებელს უნდა გაეზომოს VIII/IX ფაქტორების დონე, მნიშვნელოვანი პროცედურების, ოპერაციის წინ ან ორსულობამდე, რათა დადგენილი იქნას ფაქტორების საწყისი დონე. **CB**

სისხლდენითი სიმპტომები

- პათოლოგიური გენის სიმპტომურ მატარებლებში ყველაზე გავრცელებული სიმპტომებია:
 - მენორაგია (მძიმე მენსტრუალური სისხლდენა);
 - დისმენორეა (ტკივილი მენსტრუალური სისხლდენის დროს);
 - მშობიარობის შემდგომი სისხლდენა;
 - პერიმენოპაუზური სისხლდენა (პათოლოგიური სისხლდენა მენოპაუზის წინ გარდამავალ პერიოდში);
 - პათოლოგიური სისხლდენა ტრავმის ან სამედიცინო ჩარევის შემდეგ (მაგ. კბილის ამოღება ან ოპერაცია).
- ჰორმონალური თერაპია კარგ შედეგს იძლევა მძიმე მენსტრუალური სისხლდენების დროს.^{6,7} ვარიანტები მოიცავს:
 - ესტროგენის/პროგესტერონის/პროგესტინის შემცველი ორალური, კანქვეშა ან ტრანსდერმული პრეპერატები;
 - ლევონორგესტრელის საშვილოსნოსშიდა სპირალი (IUD).
- პერორალური ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები, მაგ., ტრანექსამის მჟავა (15-25 მგ/კგ ყოველ 6-8 საათში), ასევე შეიძლება ეფექტური იყოს მძიმე მენსტრუალური სისხლდენის მართვაში.⁸

გენეტიკური კონსულტაცია

- ჰემოფილიით დაავადებულ პირთათვის და მათი ოჯახების რისკის ქვეშ მყოფ წევრთათვის გენეტიკური კონსულტაცია არის კომპლექსური ზრუნვის

აუცილებელი, მაგრამ რთული კომპონენტი.⁹

- მომსახურების ხელმისაწვდომობა განსხვავდება სხვადასხვა ქვეყნებში¹⁰ და ჰემოფილიის სამკურნალო ცალკეულ ცენტრებში,¹¹ კომპლექსური გენეტიკური კონსულტაცია ზოგადად მოიცავს:⁹
 - სამედიცინო ანამნეზის და ოჯახური ისტორიის შეგროვება და ანალიზი დაავადების გამოვლენის შესაძლებლობის შესაფასებლად;
 - სწავლება მემკვიდრეობის, გენეტიკური ტესტირების, მკურნალობის, პრევენციისა და ხელმისაწვდომი რესურსების შესახებ;
 - კონსულტაცია ინფორმირებული არჩევანის გასაუმჯობესებლად და შესაძლო რისკთან ადაპტაციისთვის.
- გენეტიკური კონსულტაცია უნდა ითვალისწინებდეს ინდივიდის გამოცდილებას და აღქმას, ასევე სოციალურ, კულტურულ და რელიგიურ ფაქტორებსა და კონტექსტებს, რომლებმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს მათ გენეტიკურ სტატუსთან დაკავშირებულ გადაწყვეტილებებზე და ვარიანტებზე.
- გენეტიკურ კონსულტანტებს შეუძლიათ დაეხმარონ ჰემოფილიის როგორც ობლიგატურ, ისე პოტენციურ მატარებლებს გააცნობიერონ თავიანთი სისხლდენა ან გენეტიკური რისკები და თავისი გენეტიკური სტატუსის შესაბამისად მოახდინონ ადაპტირება სამედიცინო, ფსიქოლოგიურ, ოჯახურ და გენეტიკური სტატუსის შედეგებთან.⁹
- გენეტიკური კონსულტანტების ძირითადი ფუნქცია არის მიაწოდონ ადამიანებს ინფორმაცია ჰემოფილიის ბუნებრივი მიმდინარეობის შესახებ, შეადგინონ მათი გენიალოგიური ხეები, შეაფასონ ჰემოფილიის მემკვიდრეობასთან დაკავშირებული რისკები, მოახდინონ გენეტიკური ტესტირების ხელშეწყობა, დახმარება გაუწიონ გენეტიკური ინფორმაციის დამუშავებასა და ინტეგრირებაში.⁹
- იქ, სადაც პროფესიონალი გენეტიკოს-კონსულტანტები არ არიან, ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრი და კომპლექსური მოვლის ჯგუფის წევრები, განსაკუთრებით ექიმები, ექთნები და/ან ფსიქოსოციალური პროფესიონალები,⁹ ხშირად იღებენ პასუხისმგებლობას მნიშვნელოვანი გენეტიკური ინფორმაციის მიწოდებაზე.²

ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა

- პათოლოგიური გენის მატარებლებზე კომპლექსურ ზრუნვაში იგულისხმება მუდმივი ფსიქოსოციალური შეფასება და კონსულტაცია. პათოლოგიური გენის მატარებლებისთვის შეიძლება საჭირო გახდეს ფსიქოსოციალური პროფესიონალების (მაგ., ფსიქოლოგების) დახმარება ფსიქოლოგიური ან ემოციური საკითხების გადასაჭრელად, რომლებიც შეიძლება წარმოიშვას გენეტიკური კონსულტაციის

პროცესში ან ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპზე.

- ფსიქოსოციალურ პროფესიონალებსა და გენეტიკოს-კონსულტანტებს შორის თანამშრომლობამ შეიძლება გააუმჯობესოს პაციენტზე ზრუნვა.
- პათოლოგიური გენის მატარებლებმა შეიძლება განიცადონ ემოციური და ფსიქოსოციალური ზემოქმედების ფართო სპექტრი, მათ შორის დანაშაულის გრძნობა, მწუხარება და საკუთარი თავის დადანაშაულება, რომელიც დაკავშირებულია რეპროდუქციულ არჩევანთან ან ისეთ მოვლენასთან, როგორიცაა მათი გენეტიკური ვარიანტის გადაცემა. ასეთი გრძნობები ვრცელდება ოჯახის თაობებზე და შესაძლოა ამას განიცდიდნენ მაგ. ბებიები, რომლებიც არიან ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლები.¹²
- მნიშვნელოვანია, ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებმა და ჯანდაცვის პროვაიდერებმა (განსაკუთრებით გენეტიკოს-კონსულტანტებმა და კლინიცისტ გენეტიკოსებმა), ოჯახებმა და პაციენტების ორგანიზაციებმა იცოდნენ, რომ ჰემოფილიის მატარებლის გამოცდილება შეიძლება შეიცვალოს ცხოვრების სხვადასხვა ეტაპთან ერთად და პათოლოგიური გენის მატარებლებს შეიძლება დასჭირდეთ გენეტიკური და/ან ფსიქოსოციალური კონსულტაცია არაერთხელ მათი სიცოცხლის განმავლობაში.¹²
- უნდა განხორციელდეს კომპლექსური გენეტიკური კონსულტაცია, რომელიც მოიცავს პათოლოგიური გენის მატარებლების სწავლებას, მენეჯმენტის, შემდგომი დაკვირვების და გრძელვადიანი სამედიცინო და ფსიქოსოციალური მხარდაჭერის სისტემის ჩათვლით.¹⁰

გენეტიკური ტესტირება

- გენეტიკური ტესტირება ხელს უწყობს პათოლოგიური გენის მატარებლების იდენტიფიკაციას და პრენატალურ დიაგნოსტიკას. გენეტიკური ტესტირება უნდა შესთავაზონ პათოლოგიური გენის პოტენციურ მატარებლებს, როდესაც ისინი ფსიქოლოგიურად მზად იქნებიან, რომ გაიგონ დიაგნოზის შედეგები და მისცენ თანხმობა.¹³
- მნიშვნელოვანია იმ კანონების ცოდნა და დაცვა, რომლებიც არეგულირებს გენეტიკური ტესტირებისა და პრენატალური დიაგნოსტიკის პროცედურებს იმ ქვეყანაში, სადაც სერვისი ხორციელდება.
- იხილეთ თავი 4: გენეტიკური შეფასება.

რეკომენდაცია 9.2.4:

- **ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებს უნდა შესთავაზონ კონსულტაცია, რომელიც მოიცავს რეპროდუქციულ ასპექტებს და არჩევანს. CB**

პრენატალური დიაგნოსტიკა

- პრენატალურ დიაგნოსტიკას ჩვეულებრივ სთავაზობენ რეპროდუქციული დაგეგმვისა და რისკის შეფასების მიზნით. იმის დადგენა, არის თუ არა მამრობითი სქესის ნაყოფი ჰემოფილიით დაავადებული, ეხმარება მშობლებსა და ჯანმრთელობის მუშაკებს მიიღონ გადაწყვეტილება ორსულობის მართვასთან დაკავშირებით, როგორიცაა მაგ. საკეისრო კვეთა დაავადების მძიმე ფორმის დროს, ნაყოფის ინტრაკრანიალური სისხლდენის (ICH) თავიდან ასაცილებლად და მშობიარობის დროს დედის ანესთეზიის შესამცირებლად. (იხ. თავი 4: გენეტიკური შეფასება.)

ორსულობა და პრენატალური დაგეგმვა

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებელი ყველა ორსულის მოვლის მენეჯმენტი უნდა მოიცავდეს მჭიდრო თანამშრომლობას ჰემოფილიის და მეანობის გუნდებს შორის. მნიშვნელოვანია გქონდეთ მშობიარობის მკაფიო გეგმა, რომელიც შეთანხმებულია პათოლოგიური გენის მატარებელთან და ჩანერილია მის სამედიცინო ანკეტაში.

ფაქტორების დონე ორსულობის დროს

- ორსულობის დროს VIII ფაქტორის დონე შეიძლება მნიშვნელოვნად გაიზარდოს პათოლოგიური გენის მატარებლებში და შეიძლება შემდგომ ეტაპებზე მთლიანად ნორმალიზდეს, მაშინ როცა IX ფაქტორის დონე, როგორც წესი, მნიშვნელოვნად არ იცვლება.¹⁴
- ორსულობის მესამე ტრიმესტრში, 50 სე/დლ-ზე მეტი ფაქტორის დონის შემთხვევაშიც კი, პათოლოგიური გენის მატარებლებმა შეიძლება განიცადონ არანორმალური სისხლდენა მშობიარობის დროს; ამიტომ, მეტად მნიშვნელოვანია ასეთი პაციენტის სისხლდენის ისტორიის, ქულათა სისტემით შეფასების, სისხლდენის ოჯახური ისტორიის, წინა მშობიარობის სისხლდენის ისტორიის ინფორმაციის ქონას მშობიარობამდე და,¹⁵ თუ შესაძლებელია, ორსულობამდე.

რეკომენდაცია 9.2.5:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის ორსულმა მატარებლებმა ორსულობის მესამე ტრიმესტრში უნდა ჩაიტარონ VIII/IX ფაქტორების ტესტირება, რათა შეფასდეს სისხლდენის რისკი მშობიარობის დროს და მშობიარობის შემდგომ პერიოდში. CB

მშობიარობა

- რეგიონული ბლოკური ანესთეზია (ეპიდურალური) ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებში არ არის უკუნაჩვენები, თუ კოაგულოგრამა

ნორმალურია და შესაბამისი ფაქტორის დონე 50 სე/დლ-ზე მეტია ან პროფილაქტიკური მკურნალობით 50 სე/დლ-მდეა ანეული.¹⁶ ანესთეზია უნდა ჩაატაროს გამოცდილმა ანესთეზიოლოგმა, პაციენტის კოაგულაციის პარამეტრების და ფაქტორების დონის გათვალისწინებით, საჭიროების შემთხვევაში, მკურნალობის შესაბამისი დროის შეთანხმებით.

- საჭიროების შემთხვევაში, ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა ჩატარდეს ისე, რომ მშობიარობისა დროს ფაქტორების დონის 50 სე/დლ-ზე ზემოთ იყოს შენარჩუნებული, ბუნებრივი მშობიარობიდან მინიმუმ 3 დღის განმავლობაში და საკეისრო კვეთის შემდეგ არანაკლებ 5 დღის განმავლობაში.^{16,17} ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებისთვის, რომელთა ნაყოფი ჯანმრთელია, მშობიარობა უნდა დაიგეგმოს სამეანო ჩვენებების მიხედვით. მედიკოსთა ნაწილის აზრით, თუ ნაყოფს აქვს ჰემოფილიის მძიმე ფორმა, უპირატესობა ენიჭება საკეისრო კვეთას ინტრაკრანიალური სისხლდენის თავიდან ასაცილებლად.¹⁸
- თუ ცნობილია, რომ ნაყოფს აქვს ჰემოფილია ან არსებობს ეჭვი ჰემოფილიაზე, მშობიარობა უნდა იყოს ატრავმული, მიუხედავად იმისა, იქნება ეს ბუნებრივი მშობიარობა თუ საკეისრო კვეთა, რათა შემცირდეს სისხლდენითი გართულებების რისკი.¹⁴
- ვაგინალური მშობიარობის დროს ვაკუუმის ან მაშების გამოყენება, ისევე როგორც ნაყოფის ინვაზიური პროცედურები, როგორიცაა ნაყოფის თავის ქალის კანიდან სისხლის სინჯის აღება და ნაყოფის თავის ქალის კანის შიდა ელექტროდები, თავიდან უნდა იქნას აცილებული.¹⁹
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - CFC ჩანაცვლებითი თერაპიის ცხრილი 7-2, დიდი და მცირე ქირურგიული ჩარევის დროს.

რეკომენდაცია 9.2.6:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლის მშობიარობა უნდა მოხდეს კლინიკებში, სადაც არის წვდომა ჰემოფილიის სპეციალისტებთან, სადაც მშობიარობის გართულებები შეიძლება მოგვარდეს სწრაფად, დედისა და ბავშვის უსაფრთხოების შესანარჩუნებლად. CB

რეკომენდაცია 9.2.7:

- WFH რეკომენდაციით, ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლის მშობიარობისას არ უნდა მოხდეს ინსტრუმენტული ჩარევა. CB

მშობიარობის შემდგომი მოვლა

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლებში მშობიარობის შემდეგ FVIII-ს და VWF დონეები საკმაოდ სწრაფად ეცემა⁵ და ჩვეულებრივ უბრუნდება სანყის დონეს 7-10 დღეში, ზოგ შემთხვევაში უფრო ადრე.²⁰
- მნიშვნელოვანია ფაქტორების დონის მშობიარობის შემდგომი მონიტორინგი და შენარჩუნება, რადგან პათოლოგიური გენის მატარებლებს აქვთ მშობიარობის შემდგომი პირველადი და მეორადი სისხლდენის გაზრდილი რისკი.²¹ თუ მშობიარობის შემდგომ დაიწყო სისხლდენა, მისი მართვისთვის ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია, ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები (ტრანექსამის მჟავა) და ჰორმონოთერაპია პირველი რიგის პრეპარატებია.⁵
- პათოლოგიური გენის იმ მატარებლებში, რომელთაც აქვთ სისხლდენის მაღალი რისკი, პროფილაქტიკური ჰორმონალური თერაპია შეიძლება დაიწყოს მშობიარობისთანავე და გაგრძელდეს ერთი თვის განმავლობაში.⁵
- A ჰემოფილიის დროს⁵ მშობიარობის შემდგომ პერიოდში ზოგჯერ გამოიყენება დესმოპრესინი (DDAVP) (იხ. თავი 5: ჰემოსტატიკური საშუალებები - სხვა ფარმაცოლოგიური ვარიანტები - დესმოპრესინი [DDAVP]).
- მშობიარობის შემდგომი გვიანი სისხლდენის რისკის მქონე პათოლოგიური გენის მატარებლებში ჰემოგლობინის დონე უნდა შემოწმდეს საავადმყოფოდან გაწერამდე.²²
- დაგვიანებული სისხლდენა შესაძლებელია მშობიარობიდან 35 დღემდე; პათოლოგიური გენის მატარებლები უნდა იყვნენ ინფორმირებული ამ რისკის შესახებ და უნდა გაისინჯონ მშობიარობიდან 2 კვირის შემდეგ. მშობიარობის შემდგომი სისხლდენის მონიტორინგი მიზანშეწონილია მშობიარობიდან დაახლოებით 1-2 თვის განმავლობაში.²²

რეკომენდაცია 9.2.8:

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებლების მონიტორინგი უნდა მოხდეს როგორც პირველადი, ასევე მეორადი მშობიარობის შემდგომი სისხლდენის გამო, რომლის მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეთ შესაბამისი ჰემოსტატიკური საშუალებებით. CB

ახალშობილთა ტესტირება

- ჰემოფილიის პათოლოგიური გენის მატარებელთა ყველა მამრობითი სქესის ახალშობილიდან ფაქტორების დონის ტესტირებისთვის აღებული უნდა იქნას ჭიპლარის სისხლი, რათა მოხდეს ჰემოფილიის ადრეული იდენტიფიკაცია და მართვა. ტესტის შედეგები ჰემოფილიის ჯგუფის შესაბამისი ნევრის მიერ უნდა მიეწოდოს მშობლებს.
- ჩვეულებრივ ჰემოფილიის არ მქონე ახალშო-

ბილებში და დღენაკლულ ჩვილებში, დაბადებისას FVIII დონე ნორმალური ზრდასრულის ნორმის ფარგლებში ან ცოტა მომატებულია. ამიტომ ჰემოფილია A -ს დიაგნოსტიკა უმეტესი შემთხვევაში შესაძლებელია დაბადებისთანავე; გამონაკლისი არის მხოლოდ ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმები, როდესაც VIII ფაქტორის დონე ნორმის ქვედა ზღვართან არის ახლოს. ასეთ შემთხვევაში VIII ფაქტორის ტესტირება უნდა განმეორდეს 6 თვის ასაკში.²³

- VIII ფაქტორისგან განსხვავებით, IX ფაქტორის დონე დაბადებისას ჯანმრთელ ახალშობილებში, განსაკუთრებით დღენაკლულებში, ზრდასრულების ნორმაზე გაცილებით დაბალია. ახალშობილებს, რომელთაც სავარაუდოდ აქვთ ჰემოფილია B-ს მსუბუქი ფორმა, განმეორებითი სკრინინგი უნდა ჩაუტარდეთ 3-6 თვის ასაკში.

რეკომენდაცია 9.2.9

- ჰემოფილიის ცნობილი ან პოტენციური მატარებლების მამრობითი სქესის ჩვილებს ჭიპლარიდან აღებულ სისხლზე უნდა ჩაუტარდეთ გააქტიურებული ნაწილობრივი თრომბოპლასტინის დროის (APTT) ან ფაქტორის დონის ტესტირება. CB

სპონტანური აბორტის მართვა

- სპონტანური აბორტი გულისხმობს ორსულობის სპონტანურ შეწყვეტას გესტაციის 20 კვირამდე,^{24,25} საშვილოსნოდან ჩასახვის პროდუქტების სრული ან არასრული გამოდევნას, ემბრიონის განვითარების შეფერხების ან საშვილოსნოში ნაყოფის სიკვდილის შედეგად.²⁵
- მას შემდეგ რაც დადგინდება, რომ ორსულობა შეწყვეტილია ემბრიონის ან ნაყოფის სიკვდილის ან სპონტანური აბორტის გამო, მეანი ელოდება ჩასახვის პროდუქტების სპონტანურ გამოდევნას ან ქირურგიულად აცილებს მას.
- სპონტანური აბორტის ქირურგიული მართვა საჭიროა პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰემოსტატიკური ანომალია, როგორიცაა მემკვიდრეობითი სისხლდენითი პათოლოგიები.²⁴ ასეთ შემთხვევებში საჭიროა პერიოპერაციული პროტოკოლებით რეკომენდებული ადეკვატური ჰემოსტატიკური მკურნალობა. (იხ. 9.5 ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები; თავი 7: სპეციფიური სისხლდენების მკურნალობა - ცხრილი 7-2 ფაქტორკონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია დიდი და მცირე ქირურგიული ჩარევის დროს.)
- რამდენადაც ორსულობის დროს სისხლდენა თითქმის ყოველთვის დაკავშირებულია სამეანო პრობლემებთან, საჭიროა ადეკვატური სამეანო მკურნალობა. პათოლოგიური გენის ორსულ მატარებელში სისხლდენის შემთხვევაში შესაძლოა

საჭირო გახდეს შესაბამისი ჰემოსტატიკური მკურნალობა.

- ჰემოსტატიკური მენეჯმენტი გულისხმობს შედეგების დეფიციტური ფაქტორის ჩანაცვლებას ან მკურნალობის სხვა მეთოდებს, რომლებიც მოწოდებულია ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტთა სისხლდენითი გართულებების მართვის პროტოკოლებით.

9.3 | წინადაცვეთა

- წინადაცვეთა ფართოდ გავრცელებული ქირურგიული პროცედურაა; მსოფლიოში მამრობითი სქესის მოსახლეობის 30%-ს უკეთდება წინადაცვეთა.^{26,27}
- წინადაცვეთას სამედიცინო სარგებელი მოიცავს სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების შემცირებულ რისკს, პენისის კარცინომის შემცირებულ რისკს და საშვილოსნოს ყელის კიბოს შემცირებულ რისკს წინადაცვეთილი მამაკაცების სექსუალურ პარტნიორებში.²⁸
- მიღებული სამედიცინო ჩვენებები მოიცავს ფიმოზის, პარაფიმოზის, მორეციდივე ბალანტიტის და მორეციდივე ბალანოპოსტიტის მკურნალობას.^{27,29} არასამედიცინო მიზეზები და ჩვენებები შეიძლება იყოს სოციალური, კულტურული, პირადი ან რელიგიური.
- ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში წინადაცვეთა ასოცირდება უამრავ გართულებასთან, მათ შორის გახანგრძლივებულ სისხლდენასთან, ინფექციასთან, კანის დაგვიანებულ შეხორცებასთან/გაზრდილ ავადობასთან, განგრენასთან, ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსთან (აივ) და ჰეპატიტთან, რომლითაც შესაძლებელია პაციენტი დასნებოვანდეს სისხლდენის სამკურნალოდ გამოყენებული დაბინძურებული სისხლის პროდუქტებით. არსებობს ახალშობილებში ინჰიბიტორების განვითარების და სიკვდილის რისკი.^{29,30}
- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინადაცვეთასთან დაკავშირებული პრობლემები მოიცავს პაციენტის ინდივიდუალურ ფაქტორებს, როგორიცაა ინჰიბიტორის განვითარება, წვდომა ვენებზე და ქრილობის მოვლა, ასევე საავადმყოფო/სამკურნალო ცენტრში არსებული ექსპერტიზა და რესურსები. ნაკერების მოხსნისას პაციენტებს აუცილებლად ექნებათ სისხლდენა და ამის მკურნალობა უნდა მოხდეს ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით. (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლდენების მკურნალობა - ცხრილი 7-2 CFC შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია მცირე ქირურგიული ჩარევის დროს.)
- რისკისა და სარგებლის თანაფარდობის შეფასება

და განხილვა უნდა მოხდეს პაციენტის ოჯახის წევრებსა და მომვლელებთან ერთად.

რეკომენდაცია 9.3.1:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინადაცვეთის პროცედურა უნდა ჩატარდეს გამოცდილი ქირურგისა და ჰემატოლოგიური ჯგუფის მიერ, რესურსებით აღჭურვილი ჰემატოლოგიური სამკურნალო ცენტრში, რომელსაც აქვს წვდომა შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატებზე. CB

რეკომენდაცია 9.3.2:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, უშუალოდ პროცედურის დაწყებამდე პლაზმური ფაქტორის დონე უნდა გაიზარდოს 80-100 სე/დლ-მდე. CB

რეკომენდაცია 9.3.3:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ წინადაცვეთა, ოპერაციის დროს უნდა მოხდეს ყველა სისხლმდენი სისხლძარღვის მონვა. CB

რეკომენდაცია 9.3.4:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ წინადაცვეთა, WFH ურჩევს ფიბრინის ადგილობრივი გერმენტიკის გამოყენებას, როგორც დამხმარე თერაპიას, ვირუსის ძლიერი ინაქტივაციით წარმოებული პროდუქტის გამოყენებას, თუ ეს ხელმისაწვდომია, რათა მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი ინფექციების სისხლით გადაცემის რისკი. CB

რეკომენდაცია 9.3.5:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომელთაც უტარდებათ წინადაცვეთა, WFH რეკომენდაციას უწევს შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებით თერაპიას, რომლის მიზანია ფაქტორების დონის შენარჩუნება 50 სე/დლ-ზე ზემოთ პირველი 3 დღის განმავლობაში და 30 სე/დლ-ზე ზემოთ მომდევნო 4-8 დღის განმავლობაში. CB

რეკომენდაცია 9.3.6:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინადაცვეთას შემდგომ თუკი ჩანაცვლებით თერაპია და ადგილობრივი ჰემოსტატიკური საშუალებები არ იძლევა სასურველ შედეგს და სისხლდენა გრელდება, განმეორებით უნდა მოხდეს ინჰიბიტორის ტესტირება. CB

რეკომენდაცია 9.3.7:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინადაცვეთას შემდგომი ნაკერები, რომლებიც არ

გაინოვება, უნდა მოიხსნას ოპერაციიდან 10-14 დღის შემდეგ; ამ დროს სისხლდენის მართვა ხდება შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიით. CB

რეკომენდაცია 9.3.8:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც წინადაცვეთის შემდეგ უვითარდებათ ძლიერი სისხლდენა, გასათვალისწინებელია ყველა ასპექტი, მათ შორის სისხლმდენი სისხლძარღვები, შედეგების ფაქტორის დეფიციტი და თრომბოციტული რგოლის დარღვევები. CB

რეკომენდაცია 9.3.9:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ წინადაცვეთის შემდგომი სისხლდენა, უნდა იქნას გამოყენებული დამხმარე თერაპია; ეს მოიცავს ტრანსფუზიას და ადგილობრივ ჰემოსტატიკურ საშუალებებს. CB

9.4 | ვაქცინაციები

- ინფექციური დაავადებების საწინააღმდეგო ვაქცინაციას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს დაავადების პრევენციისთვის. ჰემოფილიით დაავადებულმა ადამიანებმა უნდა ჩაიტარონ ყველა იმუნიზაცია, რომელიც რეკომენდებულია მათი ასაკობრივი ჯგუფისთვის.
- ვაქცინაციასთან დაკავშირებული გამონევენებია:
 - ვაქცინის შეყვანის გზა;
 - დაქვეითებული იმუნიტეტის მქონე პაციენტების ვაქცინაცია (მაგ., აივ ინფექციის მქონე პირებში)
- ცოცხალი ვირუსის შეყვანა შეიძლება უკუნაჩვენებ იყოს დასუსტებული იმუნიტეტის მქონე პირებისთვის.
- არ არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ ვაქცინაცია იწვევს ინჰიბიტორების განვითარებას.³¹

რეკომენდაცია 9.4.1:

- ჰემოფილიით დაავადებულ ბავშვებსა და მოზრდილებს უნდა გაუკეთდეთ იგივე ვაქცინები, როგორც ზოგადად მოსახლეობას; თუმცა, სასურველია მათ ვაქცინა გაუკეთდეთ კანქვეშ, და არა კუნთში ან ინტრადერმალურად, რადგან ის არის უსაფრთხო და ისეთივე ეფექტურია, როგორც ეს უკანასკნელი და ამასთანავე არ საჭიროებს შედეგების ფაქტორის ინფუზიას.
- შენიშვნა: თუ ინექცია კეთდება კუნთში, მაშინ პაციენტს უნდა გადაეხსას კოაგულაციის ფაქტორ-კონცენტრატი და ამასთანავე გამოყენებული იქნას ყველაზე მცირე ზომის ნემსი (25-27გ დიამეტრი)

- შენიშვნა: გარდა ამისა, სისხლდენისა და შეშუპების შესამცირებლად ვაქცინაციამდე 5 წუთით ადრე ინექციის ადგილზე უნდა დაიდოს ყინული, ზენოლა უნდა განხორციელდეს მინიმუმ 10 წუთის განმავლობაში. CB

რეკომენდაცია 9.4.2:

- ჰემოფილ ბავშვებსა და მოზრდილებისთვის, რომელთაც აქვთ აივ ინფექცია, WFH რეკომენდაციას უწევს სტანდარტულ იმუნიზაციას, მათ შორის პნევმოკოკისა და გრიპის საწინააღმდეგო ვაქცინებს და იმუნიზაციას A და B ჰეპატიტის წინააღმდეგ. CB

რეკომენდაცია 9.4.3:

- ჰემოფილ ბავშვებსა და მოზრდილებისთვის, რომელთაც აქვთ აივ ინფექცია, WFH რეკომენდაციას იძლევა, რომ თავიდან იქნას აცილებული ცოცხალი ვირუსის ვაქცინები (როგორცაა ჩუტყავილა, ყვითელი ცხელება, როტავირუსი, ორალური პოლიომიელიტი, ნითელა, ყბაყურა და ნითურა [MMR]) და კომბინირებული ვაქცინები. CB

9.5 | ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები

- ქირურგიული ჩარევა შეიძლება საჭირო გახდეს ჰემოფილიასთან დაკავშირებული გართულებების ან სხვა დაავადებების შედეგად. აქ განხილული საკითხები ძალიან მნიშვნელოვანია ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებზე ქირურგიული ჩარევისას.
- სხვა პაციენტებისგან განსხვავებით ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებში ქირურგიული ჩარევა მოითხოვს დამატებით დაგეგმვას და ჰემოფილიის სამედიცინო პერსონალთან კავშირს.
- ანესთეზიოლოგს უნდა ჰქონდეს სისხლდენითი დარღვევების მქონე პაციენტების მკურნალობის გამოცდილება.
- ნეირაქსიალური ანესთეზიისას სისხლდენისა და შემდგომი ნევროლოგიური გართულებების თავიდან ასაცილებლად საჭიროა ფაქტორების დონე 50 სე/დლ-ზე მეტი იყოს.³²
- ოპერაცია უნდა დაინიშნოს კვირის დასაწყისში და დღის დასაწყისში, რათა საჭიროების შემთხვევაში უზრუნველყოფილი იყოს ლაბორატორიისა და სისხლის ბანკის ოპტიმალური მხარდაჭერა.
- აუცილებელია ხელმისაწვდომი იყოს ფაქტორ-კონცენტრატების საკმარისი რაოდენობა (ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის - შემოვლითი აგენტების) ოპერაციის და ოპერაციის შემდგომი პერიოდში შეხორცებისა და/ან რეაბილიტაციისთვის საჭირო დროის მანძილზე.

(ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის იხილეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები – ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.)

- თუ ფაქტორ-კონცენტრატები ან შემოვლითი აგენტები არ არის ხელმისაწვდომი, საჭიროა სისხლის ბანკის ადექვატური მხარდაჭერა პლაზმის კომპონენტებისთვის.
- ფაქტორ-კონცენტრატების ან სხვა ჰემოსტატიკური აგენტების დოზადახანგრძლივობა დამოკიდებულია ჩატარებული ოპერაციის ტიპზე. (იხ. თავი 7: სპეცი-

ფიური სისხლდენების მკურნალობა - ცხრილი 7-2 ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია დიდი და მცირე ქირურგიული ჩარევის დროს) ქირურგიული პროცედურებისას ჰემოსტაზის ეფექტურობა შეიძლება შეფასდეს თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების სამეცნიერო და სტანდარტიზაციის კომიტეტის მიერ განსაზღვრული კრიტერიუმების მიხედვით (იხ. ცხრილი 9-1).

ცხრილი 9-1. ჰემოსტაზის ადექვატურობის განსაზღვრა ქირურგიული პროცედურებისთვის

საუკეთესო	ოპერაციისას და პოსტოპერაციულ პერიოდში სისხლის დაკარგვა ისეთივეა (10%-ის ფარგლებში), როგორც არაჰემოფილ პაციენტში. • არ საჭიროებს VIII/IX ფაქტორების შემოვლითი საშუალებების დამატებით (დაუგეგმავი) დოზებს. • სისხლის კომპონენტის გადასხმის ისეთივე საჭიროებაა, როგორც არაჰემოფილ პაციენტებში.
კარგი	ოპერაციისას და/ან პოსტოპერაციულ პერიოდში სისხლის დანაკარგი ოდნავ აღემატება არაჰემოფილ პაციენტებში სისხლდენის მოლოდინს (მოსალოდნელის 10%-დან 25%-მდე). ქირურგი/ანესთეზიოლოგი მას აფასებს, როგორც კლინიკურად უმნიშვნელო. • არ საჭიროებს VIII/IX ფაქტორების შემოვლითი აგენტების დამატებით (დაუგეგმავ) დოზებს. • სისხლის კომპონენტის გადასხმის საჭიროება ისეთივეა, როგორც არაჰემოფილ პაციენტში.
საშუალო	მნიშვნელოვანი სისხლის დაკარგვა ოპერაციისას და/ან პოსტოპერაციულ პერიოდში. (სისხლის დაკარგვა 25%-50%-ით მეტია, ვიდრე არაჰემოფილ პაციენტებში). საჭიროებს დამატებით მკურნალობას. • საჭიროა VIII/IX ფაქტორების შემოვლითი აგენტების დამატებითი (დაუგეგმავი) დოზა. • საჭიროა მოსალოდნელზე 2-ჯერ მეტი სისხლის კომპონენტების ტრანსფუზია.
ცუდი / ძალიან ცუდი	სისხლის დაკარგვა ოპერაციისას და/ან პოსტოპერაციულ პერიოდში. მნიშვნელოვნად აღემატება (>50%-ით) არაჰემოფილ პაციენტებში მოსალოდნელ სისხლდენებს. საჭიროებს სამედიცინო ჩარევას და მისი მიზეზია ჰემოფილია და არა სხვა რაიმე ქირურგიული პრობლემა. • მოულოდნელი ჰიპოტენზია ან მოულოდნელი გადაყვანა ICU-ში სისხლდენის გამო. • მნიშვნელოვნად იზრდება (დახლოებით 2-ჯერ) მოთხოვნა სისხლის კომპონენტების ტრანსფუზიაზე.

შენიშვნა
ქირურგიული ჩარევის დროს სისხლის დაკარგვის შეფასება პრე და პოსტოპერაციულ პერიოდში ხდება ჰემოგლობინის დონისა და სისხლის ერითროციტული მასის გადასხმის მონაცემების მიხედვით. ქირურგიული ჰემოსტაზი უნდა შეფასდეს ქირურგის და/ან ანესთეზიოლოგის მიერ და ჩანაწერები უნდა გაკეთდეს ოპერაციიდან 72 საათის განმავლობაში. ქირურგიული პროცედურები შეიძლება კლასიფიცირდეს, როგორც დიდი ან მცირე. დიდი ქირურგიული პროცედურა საჭიროებს ჰემოსტაზურ მხარდაჭერას ზედიზედ 5 დღეზე მეტი პერიოდის განმავლობაში.
აბრევიატურები:
FIX - IX ფაქტორი ;
FVIII - VIII ფაქტორი;
ICU - ინტენსიური თერაპიის განყოფილება.

- ისეთი ინვაზიური დიაგნოსტიკური პროცედურები, როგორიცაა ლუმბარული პუნქცია, გაზების განსაზღვრა არტერიულ სისხლში ან ნებისმიერი ენდოსკოპია ბიოფსიით, უნდა ჩატარდეს ფაქტორ-კონცენტრატებით ან სხვა ჰემოსტატიკური საშუალებების გამოყენებით.
- DDAVP შეიძლება იყოს ეფექტური ჰემოსტატიკური აგენტი ქირურგიული და სხვა ინვაზიური პროცედურებისთვის მსუბუქი ჰემოფილია A-ს მქონე პაციენტებში (სამედიცინო უკუჩვენებების გარეშე) მსუბუქი სისხლდენის ან ოპერაციის დროს.³⁴ DDAVP-ის უკუჩვენებებია წყლის შეკავება, ჰიპონატრიემია და ტაქიფილაქსია. ტაქიფილაქსია ხდება DDAVP-ის განმეორებითი დოზების მოკლე ინტერვალებით (12-24 საათი) შეყვანისას, FVIII-ს აქტივობის დაახლოებით 30%-ით შემცირებით მეორე დოზის შემდეგ 24-საათიანი ინტერვალის შემთხვევაში. შესაძლო ტაქიფილაქსიის გამო, DDAVP არ იყოს კარგი ვარიანტი იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც ესაჭიროებათ ადექვატური ჰემოსტაზი ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, მაგალითად, სერიოზული ოპერაციის შემდეგ.³⁵
- DDAVP-ისა და VIII ფაქტორის კონცენტრატის კომბინირებულმა გამოყენებამ შესაძლოა შეძლოს ამ ცალკეული მკურნალობის ვარიანტების რამდენიმე ნაკლის გამოსწორება; თუმცა, ცოდნა და გამოცდილება კომბინირებული მკურნალობის ეფექტურობასა და უსაფრთხოების შესახებ ძალიან მწირია.³⁵
- საჭიროების შემთხვევაში, ან თუ CFC არ არის ხელმისაწვდომი, DDAVP და ანტიფიბრინოლიზური საშუალებები (ტრანექსამინის მჟავა ან ებსილონ-ამინოკაპრონის მჟავა) არის თერაპიული ვარიანტები, როგორც პირველადი ჩანაცვლებითი თერაპიის ჰემოსტატიკური მხარდაჭერა.³⁶ ანტიფიბრინოლიზურ საშუალებებს შორის უფრო ძლიერი და ტოლერანტულია ტრანექსამინის მჟავა. ის განსაკუთრებით ეფექტურია ლორწოვანი გარსებიდან სისხლდენის დროს.
- იხილეთ თავი 5: ჰემოსტატიკური საშუალებები – სხვა ფარმაცოლოგიური ვარიანტები – დესმოპრესინი (DDAVP).
- ინჰიბიტორის განსაზღვრა უნდა მოხდეს ოპერაციის დაწყებამდე და ასევე პოსტოპერაციულ პერიოდში, თუ მკურნალობა არ იძლევა ოპტიმალურ შედეგს (იხ. თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები – ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.)

რეკომენდაცია 9.5.1:

- **A და B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ წვდომა გადაუდებელ და გეგმიურ ქირურგიულ პროცედურებზე, რამაც შეიძლება**

გაუმჯობესოს მათი თვითშეგრძნება ან ცხოვრების ხარისხი. CB

რეკომენდაცია 9.5.2:

- **WFH რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც ესაჭიროებათ ქირურგიული ჩარევა, მკურნალობა ჩაიტარონ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში ან მათთან კონსულტაციით. CB**

რეკომენდაცია 9.5.3:

- **ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც ესაჭიროებათ ქირურგიული ჩარევა, აუცილებელია ხელმისაწვდომი იყოს შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატების საკმარისი რაოდენობა როგორც ოპერაციის დროს, ასევე ოპერაციის შემდგომ პერიოდში, რათა შენარჩუნებული იქნას ფაქტორების ადექვატური დონე გამოჯანმრთელების ან/და რეაბილიტაციისთვის საჭირო პერიოდის განმავლობაში. CB**

რეკომენდაცია 9.5.4:

- **WFH რეკომენდაციას უწევს ცენტრებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს ოპერაციას, რომ მათ ჰქონდეთ ადექვატური ლაბორატორიული მხარდაჭერა პერიოპერაციულ პერიოდში შედეგების ფაქტორების დონის საიმედო მონიტორინგისთვის. CB**

რეკომენდაცია 9.5.5:

- **ჰემოფილიით A-ს მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებს, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაცია, WFH რეკომენდაციას უწევს DDAVP-ის გამოყენებას ჰემოსტაზისთვის, თუ პაციენტი ოპერაციამდე ჰქონდა კარგი თერაპიული პასუხი DDAVP-ზე.**
- **შენიშვნა: DDAVP-ის გამოყენება ჰემოსტაზისთვის არ არის რეკომენდებული იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმა, თუ DDAVP-ზე მათი შედეგი (პლაზმაში FVIII აქტივობის დონის მატება) არაა დამაკმაყოფილებელი ან თუ DDAVP უკუნაჩვენებია (მაგ. გულ-სისხლძარღვთა სერიოზული დაავადების მქონე პაციენტებში).**
- **შენიშვნა: ტაქიფილაქსიის რისკის გამო, DDAVP არ უნდა დაინიშნოს 3-5 დღეზე მეტი ხნის განმავლობაში, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც შესაძლებელია პაციენტის ზუსტი მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატზე გადასვლა. ამიტომ, თუ მკურნალობის სავარაუდო ხანგრძლივობა იქნება 3-5 დღეზე მეტი (მაგ., სერიოზული ოპერაციის შემდეგ), მედიკოსებს შეუძლიათ თავიდან აიცილონ DDAVP-ის გამოყენება.**

- **შენიშვნა:** DDAVP არის პირველი არჩევანი პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ მსუბუქი ჰემოფილია, რადგანაც ფაქტორ-კონცენტრატი ძვირადღირებულია და გარდა ამისა ფაქტორ-კონცენტრატების ზემოქმედებისას არსებობს ინჰიბიტორის განვითარების პოტენციური რისკი, რომელიც იზრდება გადასხმების რაოდენობის გაზრდასთან ერთად.
- **შენიშვნა:** ასეთი პაციენტები უნდა მართოს გამოცდილმა ჰემატოლოგიურმა ჯგუფმა ზუსტი ლაბორატორიული მონიტორინგის საფუძველზე. CB

რეკომენდაცია 9.5.6:

- თუკი ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს უტარდებათ ოპერაცია და ჩანაცვლებით თერაპიასთან ერთად მათ დასჭირდათ დამხმარე თერაპია, შესაძლებელია ანტიფიბრინოლიზური და ადგილობრივი ჰემოსტატიკური საშუალებების გამოყენება. CB

რეკომენდაცია 9.5.7:

- A და B ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა პაციენტის პრეოპერაციულ და პოსტოპერაციულ შეფასება უნდა მოიცავდეს ინჰიბიტორის სკრინინგს და ინჰიბიტორის განსაზღვრას. CB

რეკომენდაცია 9.5.8:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, WFH ურჩევს ნეირაქსიალური ანესთეზიის თავიდან აცილებას. თუ საჭიროა ნეირაქსიალური ანესთეზია, ის უნდა ჩატარდეს მხოლოდ კოაგულაციური ფაქტორების ადეკვატური დონის შენარჩუნებით, რადგან ნეირაქსიალური პროცედურების უსაფრთხოება არ არის დადგენილი ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში.
- **შენიშვნა:** ზოგიერთ ცენტრში ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ჰემოსტაზის აღდგენის შემდეგ ნეირაქსიალური ანესთეზია დასაშვებია, ხოლო სხვა ცენტრებში ეს პროცედურა აკრძალულია და ნებადართულია მხოლოდ ზოგადი ანესთეზია. CB

რეკომენდაცია 9.5.9:

- ჰემოფილია A-ს მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებს და ჰემოფილიით დაავადებული ყველა პაციენტს, რომლებიც პირველად არიან ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებით თერაპიაზე, აქვთ ინჰიბიტორის განვითარების განსაკუთრებული რისკი, ამიტომ მათ უნდა ჩაუტარდეთ ინჰიბიტორის სკრინინგი ოპერაციიდან 4-12 კვირის შემდეგ. CB

რეკომენდაცია 9.5.10:

- B ჰემოფილიის მქონე ქირურგიულ პაციენტებში, რომლებიც საჭიროებენ ინტენსიურ ჩანაცვლებით თერაპიას, WFH არ უნევს რეკომენდაციას პროთრომბინის კომპლექსური კონცენტრატის (PCC) გამოყენებას, შედეგების II, VII და X ფაქტორების დაგროვების რისკის გამო, რაც რადგანაც ეს დაკავშირებულია თრომბოზული გართულებების მაღალ რისკთან. CB

რეკომენდაცია 9.5.11:

- WFH რეკომენდაციას უნევს ჩანაცვლებით თერაპიას მინიმუმ 3 დღის განმავლობაში მცირე ქირურგიული პროცედურების დროს და მინიმუმ 7-10 დღის განმავლობაში დიდი ქირურგიული პროცედურების დროს. CB

რეკომენდაცია 9.5.12:

- A და B ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ სერიოზული ოპერაცია, WFH არ უნევს რეკომენდაციას ფარმაკოლოგიური თრომბოპროფილაქტიკის რუტინულ გამოყენებას. CB

9.6 | სექსუალურობა

- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს შეიძლება ჰქონდეთ სრულიად ნორმალური სექსუალური ცხოვრება. მიუხედავად იმისა, რომ სექსუალური ჯანმრთელობა ზოგადად არაადეკვატურად იყო შეფასებული ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანების რუტინულ ზრუნვაში, ბოლო კვლევებმა აჩვენა, რომ სექსუალური აქტივობის სირთულეები ბევრად მაღალია ზოგად პოპულაციასთან შედარებით.³⁸
- ჰემოფილიის გართულებებს შეიძლება ახლდეს სექსუალური დისფუნქცია, როგორიცაა ლიბიდოს ნაკლებობა ან იმპოტენცია. ტკივილმა, ტკივილის შიშმა ან ანალგეზიამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს სექსუალურ ლტოლვაზე, ხოლო ჰემოფილურმა ართროპათიამ შეიძლება გამოიწვიოს ფიზიკური შეზღუდვები სქესობრივი აქტის დროს.
- ხანდაზმული ასაკი, სისხლდენა სახსრებიდან, სახსრების მდგომარეობა უარყოფით გავლენას ახდენს სექსუალურ ჯანმრთელობაზე; გარდა ამისა, ცუდი სექსუალური ჯანმრთელობა მჭიდროდ არის დაკავშირებული ზოგადი ჯანმრთელობის მდგომარეობის გაუარესებასთან.³⁸
- ჰემოფილიით დაავადებულმა ადამიანებმა აღნიშნეს, რომ უძრავი სახსრები გავლენას ახდენს მათ სექსუალურ ცხოვრებაზე (53%), სახსრების ტკივილი სექსუალური აქტივობის დროს (53%) და

ადეკვატური ინფორმაციის ნაკლებობა სექსუალურ აქტივობასთან დაკავშირებით.³⁹

- ხანდახან სექსუალური აქტივობამ შეიძლება გამოიწვიოს სისხლდენა კუნთებიდან (მაგ., ილიოფსოასიდან). ამან შეიძლება მოითხოვოს აქტიური მკურნალობა ან სპეციფიური კონსულტაცია რეციდივის თავიდან აცილებისთვის.⁴⁰ (იხ. თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები.)
- სექსუალობაზე შესაძლოა გავლენა იქონიოს ვირუსულმა ინფექციებმა, როგორიცაა ქრონიკული C ჰეპატიტის ვირუსი (HCV) და აივ ინფექცია.⁴⁰
- ასაკთან დაკავშირებულმა დაავადებებმა, როგორიცაა ჰიპერტენზია და შაქრიანი დიაბეტი, ასევე შეიძლება გამოიწვიოს სექსუალური პრობლემები, ისევე როგორც თანმხლები დაავადებების სამკურნალო ზოგიერთმა მედიკამენტმა.
- ზოგიერთ შემთხვევაში შეიძლება სასარგებლო იყოს პერორალური ფოსფოდიესტერაზა-5-ის ინჰიბიტორები (სილდენაფილი, ტადალაფილი). უნდა გავითვალისწინოთ ის ფაქტი, რომ, რომ ეს მედიკამენტები მსუბუქად აქვეითებენ თრომბოციტების აგრეგაციულ ფუნქციას in vitro და ცხვირის შეშუპების გამო შეიძლება გამოიწვიონ ეპისტაქსია.
- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს სექსუალურ ჯანმრთელობასთან დაკავშირებით სექსუალობაზე ფიზიკური ზემოქმედების გარდა შეიძლება ჰქონდეთ სოციალური და ფსიქოლოგიური პრობლემები; სექსუალური აქტივობით გამოწვეული სისხლდენის შიში, სურვილის დაქვეითება, სხეულის ფორმის პრობლემები, უარის თქმის შიში, მედიკამენტების გვერდითი ეფექტები, ტკივილი და დაღლილობა - ეს ყველაფერი გავლენას ახდენს ჰემოფილიით დაავადებულთა სექსუალურ ცხოვრებაზე.⁴⁰
- კულტურულმა ზემოქმედებამ შეიძლება მნიშვნელოვანი როლი შეასრულოს პიროვნების გადანაცვ-ტილებადში, განიხილოს თუ არა სექსუალური ჯანმრთელობის საკითხები თავის ექიმთან, რადგანაც ზოგიერთ ადამიანს შეიძლება არ სურდეს ასეთი დისკუსიების გამართვა. ჰემოფილიის კომპლექსური მართვის ცენტრის გუნდის ყოველ წევრს უნდა ჰქონდეს უნარი ესაუბროს პაციენტს სექსუალური ჯანმრთელობისა და ცხოვრების ხარისხის შესახებ. და ეს მიდგომა უნდა იყოს ინტეგრირებული პაციენტის რუტინულ მოვლასთან.⁴⁰
- ჰემატოსპერმია (სისხლის მაკროსკოპული არსებობა სპერმაში) არც თუ იშვიათია ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში და შეიძლება გამოიწვიოს მნიშვნელოვანი შფოთვა ზოგიერთ ადამიანში და მათ პარტნიორებში.
- ჰემატოსპერმია იშვიათად არის დაკავშირებული სერიოზულ დისფუნქციასთან; მიუხედავად ამისა, მისი გამომწვევი შეიძლება იყოს უფრო სერიოზული პათოლოგია, შესაბამისად ის საჭიროებს შემდგომ გამოკვლევებს.

რეკომენდაცია 9.6.1:

- ჰემოფილიით დაავადებული ზრდასრული პაციენტების სექსუალური ჯანმრთელობის პრობლემები უნდა შეფასდეს რუტინული ზრუნვის ფრგლებში, რათა მოხდეს მოსალოდნელი შედეგების თავიდან აცილება, როგორიცაა ასაკთან დაკავშირებული პრობლემები, სისხლდენა სახსრებში, სახსრების ტკივილი, სისხლდენა კუნთებში (მაგ., ილიოფსოასი), რომელიც ზოგჯერ შეიძლება წარმოიშვას სექსუალური აქტივობის დროს. CB

რეკომენდაცია 9.6.2:

- ჰემოფილიის გართულებების მქონე პაციენტებისთვის, რომელსაც თან ახლავს სექსუალური დისფუნქცია, WFH იძლევა რეკომენდაციას ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრების მედიკოსებმა მიმართონ მრავალმხრივ ფსიქო-სოციალურ მიდგომას, რომელიც გულისხმობს კომუნიკაციას სექსუალური აქტივობისა და ცხოვრების ხარისხის შესახებ თანმიმდევრული და კომპლექსური გზით. CB

9.7 | ფსიქოსოციალური საკითხები

- ჰემოფილიის მძიმე ფორმა არის მძიმე ფსიქო-ლოგიური და ეკონომიკური ტვირთი ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებისთვის და მათი მომვლელებისთვის.⁴¹ რადგანაც ჰემოფილიას შეუძლია გავლენა მოახდინოს ყოველდღიური ცხოვრებისა და ოჯახური ცხოვრების მრავალ ასპექტზე, ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა ჰემოფილიის ყოვლისმომცველი მოვლის მნიშვნელოვანი კომპონენტია.⁴²
- ჰემოფილიისა და მასთან დაკავშირებული გართულებების მქონე პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრებისთვის ფსიქოსოციალური დახმარება არის ჯანდაცვის სერვისების მნიშვნელოვანი ასპექტი.
- ამ ფუნქციას ძირითადად ასრულებს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრის სოციალური მუშაკი და/ან ცენტრის ჯგუფის სხვა წევრები. ძირითადი ფუნქციები მოიცავს:
 - პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრებისთვის რაც შეიძლება მეტი ინფორმაციის მიწოდება ზრუნვის ყველა ასპექტის შესახებ, ჰემოფილიით ცხოვრების ფიზიკური, ფსიქო-ლოგიური, ემოციური და ეკონომიკური ასპექტების ჩათვლით.
 - პაციენტების, მათ მშობლების და ოჯახის სხვა წევრების (ჯანმრთელი და-ძმის ჩათვით) ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა და კონსულტაციები.
 - პირდაპირ კავშირი და საუბარი ჰემოფილიით დაავადებულ ბავშვებთან (არა მხოლოდ მშობლებთან) მათი მკურნალობის შესახებ.

- მკურნაობის რეჟიმის დაცვასთან დაკავშირებული პრობლემების შეფასება და პრობლემის გადამწყვეტა.
- პაციენტების დახმარება სკოლასთან ან დასაქმებასთან დაკავშირებული საკითხებისა და გამოწვევების გაგებაში და მათთან გამკლავებაში.
- პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრების მიერ მხარდაჭერის ქსელის შექმნის წახალისება (მაგ., ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში და პაციენტების ორგანიზაციაში დამხმარე ჯგუფების ჩამოყალიბებით ან განვერიანებით).
- პაციენტთა ორგანიზაციასთან მუშაობა, რათა უზრუნველყოფილი იქნას პაციენტების, მათი ოჯახის წევრების და ჯანდაცვის მუშაკების განათლება, რაც ხელს შეუწყობს ჰემოფილიის მკურნალობას.
- ადგილობრივი ჯანდაცვის ორგანიზაციების დახმარების მოთხოვნა, თუ სოციალური მუშაკი არაა ხელმისაწვდომი..
- პაციენტების, მათი ოჯახის წევრების და მომვლელების წახალისება განიხილონ ფსიქიკურ ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული საკითხები ან გამოწვევები, როგორიცაა დეპრესია ან შფოთვა.
- დეპრესიის ნიშნების ამოცნობა, რომლებიც დაკავშირებულია ქრონიკულ დაავადებებთან და რჩევების და რესურსების შეთავაზება მათი მართვისთვის
- პაციენტების მოწოდება ჩაერთონ პროდუქტიულ და სრულფასოვან აქტივობებში როგორც სახლში, ასევე სამუშაო ადგილზე.
- იხილეთ 9.9 სამედიცინო საკითხები ხანდაზმულობის შესახებ – ხანდაზმულობის ფსიქოსოციალური პრობლემები.

რეკომენდაცია 9.7.1:

- **WFH-ს რეკომენდაციით ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებს უნდა გაენიოს ფსიქოსოციალურ დახმარება ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობის ფარგლებში. იმ შემთხვევაში, თუ ფსიქოლოგები ან სოციალური მუშაკები არ არიან ხელმისაწვდომი, ეს უნდა მოხდეს ჯანდაცვის ადგილობრივი ორგანიზაციების დახმარებით. CB**

რეკომენდაცია 9.7.2:

- **WFH რეკომენდაციას უნევს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებს დაეხმაროს ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს და მათი ოჯახის წევრებს მხარდაჭერის ჯგუფების ან ქსელების ჩამოყალიბებაში და ამ ჯგუფებში განვერიანებაში. წახალისოს მათი მონაწილეობა პაციენტთა ორგანიზაციებში. CB**

რეკომენდაცია 9.7.3:

- **ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებისთვის WFH რეკომენდაციას უნევს შესაბამის პროგრამებს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებსა და პაციენტთა ორგანიზაციებში, რათა ხელი შეუწყონ წარმატებულ დაბერებას მათი განვითარების პროგრესირების შეფასებით, თანმხლები დაავადებებისა და ფუნქციური დარღვევების შეფასებითა და პროფილაქტიკით, კოგნიტური და ემოციური ფუნქციონირების შეფასებით, დეპრესიის იდენტიფიცირებით და სპეციალისტებთან მიმართებით, მკურნალობისა და სოციალური კავშირის განმტკიცებისთვის. CB**

9.8 | თანმხლები დაავადებები

- ჰემოფილიის მკურნალობის სფეროში არსებული მნიშვნელოვანი მიღწევების შედეგად ჰემოფილიით დაავადებულთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა. ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია უსაფრთხო და ეფექტური ფაქტორ-კონცენტრატების ხელმისაწვდომობა. სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდას თანახლავს მთელი რიგი ახალი გამოწვევები; მათ უვითარდებათ მნიშვნელოვანი თანმხლები დაავადებები, როგორიცაა გულ-სისხლძარღვთა და მეტაბოლური დაავადებები, თირკმლის დაავადება და ავთვისებიანი სიმსივნეები.⁴³
- ამის შედეგად, ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრები სულ უფრო ხშირად საჭიროებენ სპეციალისტებს, რომლებიც ადრე იშვიათად სჭირდებოდათ, როგორიცაა კარდიოლოგები, ენდოკრინოლოგები და ონკოლოგები.⁴⁴
- ზოგადად, ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში თანმხლები დაავადებები უნდა განიხილებოდეს შესაბამის სპეციალისტებთან კონსულტაციით, ისევე როგორც იმავე ასაკის არადაავადებულ პოპულაციაში, მაგრამ მკურნალობა უნდა იყოს ადაპტირებული, როდესაც სისხლდენის რისკი იზრდება ინვაზიური პროცედურების ან იმ მედიკამენტების გამოყენებით, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლდენა.⁴⁴

კიბო/ავთვისებიანი სიმსივნე

- ზოგადად კიბოს განვითარების რისკი ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება. ასევეა ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში.⁴⁵
- დადასტურებულია, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში ხშირია ვირუსთან დაკავშირებული ავთვისებიანი სიმსივნეები, რომლებიც გამოწვეულია აივ-ით (მაგ., არაჰოჯკინის ლიმფომა, ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, კაპოშის სარკომა) და HCV (მაგ., ჰეპატოცელულარული

კარცინომა) ინფექციით.⁴⁶⁻⁴⁸

- ჯერ კიდევ არაა დადგენილი, ახდენს თუ არა ჰემოფილია გავლენას სხვა ტიპის სიმსივნეების გავრცელებაზე და მოქმედებს თუ არა ჰემოფილია ავთვისებიანი სიმსივნის კლინიკურ მიმდინარეობაზე.⁴⁹⁻⁵¹
- ბოლო წლების გამოკვევებმა უჩვენა, რომ ქრონიკული ჰეპატიტით გამოწვეული ჰეპატოცელულარული კარცინომის გარდა, კიბოსგან სიკვდილიანობის მაჩვენებელი არსებითად ერთნაირია ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებსა და ზოგადად პოპულაციაში.⁵²
- ჰემოფილიით დაავადებულ და კიბოს მქონე პაციენტებში სისხლდენის რისკი იზრდება შემდეგი ფაქტორებით:
 - ინვაზიური დიაგნოსტიკური და თერაპიული პროცედურების გამოყენება;
 - თრომბოციტოპენია გამოწვეული ქიმიოთერაპიით და/ან რადიოთერაპიით.
- ამიტომ ჰემოსტატიკური თერაპია უნდა ჩატარდეს არა მხოლოდ ეპიზოდურად ინვაზიური პროცედურების დროს, არამედ პროფილაქტიკის მიზნით ქიმიოთერაპიის და/ან რადიოთერაპიის შედეგად გამოწვეული მძიმე თრომბოციტოპენიის დროს.⁴⁴
- არ არის ცნობილი, თრომბოციტების რა რაოდენობაა უსაფრთხო ჰემოფილიისა და ავთვისებიანი სიმსივნის მქონე პაციენტებში. ზოგიერთი ექსპერტი გვიჩვენებს პროფილაქტიკას დეფიციტური ფაქტორის ჩანაცვლებით, როდესაც თრომბოციტების რაოდენობა 30 გ/ლ-ზე ნაკლებია,⁴⁴ თრომბოციტოპენიის მართვასთან ერთად, თუმცა წინა კვლევების მიხედვით ვარაუდობდნენ, რომ პროფილაქტიკა უნდა დაინიშნოს, როდესაც თრომბოციტების რაოდენობა ნაკლებია 50-ზე, რადგან არესებობს ცენტრალური ნერვული სისტემისა (ცნს) და სხვა სერიოზული სისხლდენების რისკი.⁵³ (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)
- ვინაიდან თრომბოციტოპენია თავისთავად არ არის ანთითრომბოზული ფაქტორი, ანთითრომბოზული პროფილაქტიკა საჭიროა იმ ტიპის ავთვისებიანი სიმსივნეების დროს, რომლებიც დაკავშირებულია თრომბოზის მაღალ რისკთან.⁴⁴
- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ კიბოს დიაგნოზი, რომელსაც საერთო პოპულაციაში თან ახლავს ვენური თრომბოემბოლიის (VTE) განვითარების გაზრდილი რისკი, თრომბოემბოლიის პროფილაქტიკა შეიძლება არ იყოს საჭირო, რადგან შედეგების დეფიციტის მქონე პაციენტები შედარებით დაცულნი არიან ვენური თრომბოემბოლიზმის განვითარებისგან.^{53,54}

რეკომენდაცია 9.8.1:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში WFH რეკომენდაციას უნევს კიბოს ასაკის შესაბამის სკრინინგს. CB

რეკომენდაცია 9.8.2:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ავთვისებიანი სიმსივნეების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობისთვის, სისხლდენის რისკის შემცირების მიზნით WFH რეკომენდაციას უნევს საჭიროებისას ფაქტორების ჩანაცვლებას. CB

რეკომენდაცია 9.8.3:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, თუ ქიმიოთერაპიას ან რადიოთერაპიას თან ახლავს მძიმე ხანგრძლივი თრომბოციტოპენია, WFH ურჩევს უწყვეტი პროფილაქტიკური ჩანაცვლებითი თერაპიის ჩატარებას. CB

რეკომენდაცია 9.8.4:

- ავთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზის მქონე ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტთა ანტინეოპლასტიკური მკურნალობა უნდა იყოს ისეთივე, რაც რეკომენდებულია ზოგადი პოპულაციისთვის. CB

რეკომენდაცია 9.8.5:

- WFH-ის რეკომენდაციით ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ავთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზი, ვენური თრომბოემბოლიის პროფილაქტიკის მართვა უნდა ეფუძნებოდეს ცალკეული პაციენტის სისხლდენისა და თრომბოზის რისკის შეფასებას. პაციენტებისთვის, რომლებიც იღებენ ფაქტორ-კონცენტრატებს, მისი დოზირება უნდა მოხდეს ისე, რომ ფაქტორის დონე იყოს ვენური თრომბოემბოლიზმის რისკის დიაპაზონზე ქვემოთ.
- შენიშვნა: თუ ავთვისებიანი სიმსივნის დიაგნოზის მქონე ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის გამოიყენება ფარმაკოლოგიური თრომბოპროფილაქტიკა, ის უნდა იყოს ისეთივე, როგორც საერთო პოპულაციისთვის, იმ პირობით, რომ ჩატარდება შესაბამისი ფაქტორებითი ჩანაცვლებითი თერაპია. აუცილებლად გასათვალისწინებელია, რომ ფაქტორების დონის გაზრდა ნორმაზე მაღლა არასასურველია, რადგან ამ დროს არსებობს ვენური თრომბოემბოლიზმის პოტენციური რისკი. CB

ცერებროვასკულარული სისხლის მიმოქცევის დარღვევა/ინსულტი

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები მიდრეკილნი არიან ჰემორაგიული ინსულტისკენ, რაც ამ

პოპულაციაში ყველაზე სერიოზული სისხლდენითი გართულებაა; თუმცა, აღწერილია ასევე იშემიური/თრომბოზული ინსულტები.^{55,56} (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)

წინაგულების ფიბრილაცია

- წინაგულების ფიბრილაცია (AF) არის არითმიის ყველაზე გავრცელებული ტიპი და ის დაკავშირებულია ემბოლიური ინსულტის რისკის მნიშვნელოვან ზრდასთან. მისი გავრცელების სიხშირე ზოგად პოპულაციაში იზრდება ასაკთან ერთად და მერყეობს <0,1%-დან 55 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებში 3%-მდე 65-დან 69 წლამდე ასაკის პაციენტებში და 9%-მდე 80 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში.⁵⁷⁻⁵⁹
- ბოლო წლების კვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინაგულების ფიბრილაციის გავრცელების სიხშირე ისეთივეა, როგორიც საერთო პოპულაციაში.
- არ არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ წინაგულების ფიბრილაციის მქონე ჰემოფილი პაციენტები დაცულნი არიან თრომბოემბოლიური გართულებებისგან.
- წინაგულების არასარქვლოვანი ფიბრილაციის მართვა მოიცავს რიტმის კონტროლის სტრატეგიებს, როგორიცაა კარდიოვერსია ან აბლაცია; თუმცა ეს სტრატეგიები ყოველთვის არ გამოიყენება თერაპიული ანტიკოაგულაციის აუცილებლობას.⁵⁴
- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტთა შერჩევა, რომლებსაც აქვთ წარმატებული კარდიოვერსიის მაღალი შანსი, უნდა მოხდეს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში კარდიოლოგის კონსულტაციით.⁴⁴
- წინაგულების არასარქვლოვანი ფიბრილაციის მქონე პაციენტებისთვის მარცხენა წინაგულის დანამატის ოკლუზია შეიძლება იყოს სისხლდენის და კარდიოემბოლიის მაღალი რისკი.⁶¹
- პაციენტებში ჰემორაგიული დიათეზის გარეშე, წინაგულების ფიბრილაციის ანტიკოაგულაციური მკურნალობის შესახებ გადაწყვეტილება მიიღება ინსულტის ინდივიდუალური რისკის და ანტიკოაგულაციური თერაპიის შედეგად გამოწვეული სისხლდენების რისკის ურთიერთშეფარდებით. (ინსულტის რისკი კი გამოითვლება CHA₂DS₂-VASc ქულათა სისტემით, წინაგულების ფიბრილაციისთვის ანტიკოაგულანტულ თერაპიასთან დაკავშირებული სისხლდენის რისკი კი HAS-BLED ქულათა სისტემით)⁵⁴
- არ არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ CHA₂DS₂-VASc და HAS-BLED ქულები ასევე მისაღებია ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში.^{54,60}

- არ არსებობს მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინები ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში წინაგულების ფიბრილაციის მართვისთვის.

რეკომენდაცია 9.8.6:

- წინაგულების არასარქვლოვანი ფიბრილაციის მქონე ჰემოფილი პაციენტებს უნდა მკურნალობდნენ გამოცდილი ჰემატოლოგებისა და კარდიოლოგებისგან დაკომპლექტებული სამედიცინო ჯგუფები.

რეკომენდაცია 9.8.7:

- ჰემოფილიის მძიმე ან საშუალო ფორმის და წინაგულების ფიბრილაციის მქონე პაციენტებისთვის WFH რეკომენდაციას უწევს კლინიკურ მენეჯმენტს, დაფუძნებულს VIII/IX დონეებზე და ინსულტის რისკზე. პაციენტის ინსულტის რისკი გამოითვლება CHA₂DS₂-VASc-ს ქულათა ფარდობით სისხლდენის სავარაუდო რისკთან, რომელიც თავს იჩენს ანტიკოაგულაციური თერაპიისა და ანტიკოაგულაციის შეწყვეტისას, იმ შემთხვევაში, თუ ინსულტის რისკი ნაკლებია სისხლდენის რისკზე. CB

რეკომენდაცია 9.8.8:

- წინაგულების ფიბრილაციის მქონე ჰემოფილი პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ სისხლდენის და თრომბოემბოლიის მაღალი რისკი, WFH რეკომენდაციას უწევს მარცხენა წინაგულის დანამატის ოკლუზიას, განსაკუთრებით იმ შემთხვევაში, თუ გრძელვადიანი ჩანაცვლებითი თერაპია დეფიციტური კოაგულაციის ფაქტორით შეუძლებელია.
- შენიშვნა: წინაგულების ფიბრილაციის მქონე ჰემოფილი პაციენტებში მარცხენა წინაგულის დანამატის ოკლუზიამდე უნდა მოხდეს პაციენტის სისხლდენისა და თრომბოემბოლიის ინდივიდუალური რისკის შეფასება და ეს უნდა განხორციელდეს კარდიოლოგის კონსულტაციით. CB

რეკომენდაცია 9.8.9:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებშიც წინაგულების ფიბრილაციასთან ასოცირებული არასარქვლოვანი ინსულტის რისკი უფრო მაღალია, ვიდრე სისხლდენითი გართულებების რისკს, WFH ურჩევს ანტიკოაგულანტების დიდი სიფრთხილით გამოყენებას.
- შენიშვნა: არჩევანი პირდაპირ პერორალურ ანტიკოაგულანტებსა და K ვიტამინის ანტაგონისტებს შორის დამოკიდებულია ადგილობრივ პროტოკოლებზე, ანტიდოტების ხელმისაწვდომობაზე და დეფიციტური კოაგულაციის ფაქტორის ადეკვატური დონის შენარჩუნების შესაძ-

ლებლობაზე.

- **შენიშვნა:** მიუხედავად იმისა, რომ ამ საკითხის შესახებ მტკიცებულებებზე დაფუძნებული მონაცემები მწირია, ექსპერტების უმეტესობა თვლის, ჰემოფილ პაციენტებში წინაგულების ფიბრილაციის ანტიკოაგულაციური თერაპიის დროს შედეგების დეფიციტური ფაქტორის დონე შენარჩუნებული უნდა იყოს $\geq 15-30$ სე/დლ ფარგლებში.
- **შენიშვნა:** იმის გამო, რომ სხვადასხვა პაციენტებში DOAC-სა და VKA-ზე მკურნალობის შედეგები შეიძლება განსხვავდებოდეს, ანტიკოაგულაციური თერაპიის შერჩევა უნდა მოხდეს ინდივიდუალურად კარდიოლოგთან კონსულტაციის საფუძველზე. CB

რეკომენდაცია 9.8.10:

- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტების ანტიტრომბოზული თერაპია ზოგადად უკუნაჩვენებია.
- ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტების ანტიტრომბოზული თერაპიის უსაფრთხოების უკეთ გასაგებად, რომლებიც მკურნალობენ ემიციზუმებით, საჭიროა მეტი კვლევების ჩატარება. CB

ვენური თრომბოემბოლია/თრომბოზი

- ითვლება, რომ ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები კოაგულაციის ფაქტორის დეფიციტის გამო დაცული არიან ვენური თრომბოემბოლიისგან (VTE).
- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში სპონტანური ვენური თრომბოემბოლია იშვიათია, ასევე მემკვიდრული თრომბოფილია; თუმცა, დაფიქსირდა სპონტანური ვენური თრომბოემბოლიის (VT) შემთხვევები, დაკავშირებული ქირურგიულ ჩარევებთან (მაგ., მუხლის ან თეძოს ჩანაცვლება ხელოვნური სახსრით ან მუცლის ღრუს ოპერაცია ავთვისებიანი სიმსივნის დროს). ვარაუდობენ, რომ ამ დროს ვენური თრომბოემბოლიისგან ბუნებრივი დაცვის შემცირება გამოწვეულია დეფიციტური კოაგულაციის ფაქტორ-კონცენტრატების მაღალი დოზების გადასხმით.⁶²⁻⁶⁴
- B ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში პროთრომბინის კომპლექს- კონცენტრატით (PCC) ინტენსიურმა ჩანაცვლებითმა თერაპიამ შეიძლება გამოიწვიოს II, VII და X კოაგულაციური ფაქტორების დაგროვება, რაც შეიძლება ასოცირებული იყოს ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების მაღალ რისკთან.⁶⁵
- შემოვლითი აგენტებით ინტენსიური თერაპია ასევე შეიძლება ასოცირებული იყოს ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების მაღალ რისკთან.^{54,65}

- ემიციზუმების და გააქტიურებული პროთრომბინის კომპლექს-კონცენტრატის (aPCC) ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება ასევე გამოიწვიოს თრომბოზული გართულებები, მათ შორის ვენური თრომბოემბოლია და თრომბოზული მიკროანგიოპათია.⁶⁶ (იხ. თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.)
- ჯერჯერობით არ არსებობს მტკიცებულებებზე დაფუძნებული კონსენსუსი იმის შესახებ, თუ როგორ უნდა იმართებოდეს ვენური თრომბოემბოლია ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში. ვარაუდობენ, რომ ანტიკოაგულანტების თერაპიული დოზების შეყვანა შესაძლებელია, როდესაც შედეგების ფაქტორების დონე შენარჩუნებულია 30 სე/დლ-ზე⁴⁴ ან 15 სე/დლ-ზე⁵⁴ ზემოთ.
- შემოვლითი აგენტებზე ჰემოსტატიკური პასუხი ხშირად არაპროგნოზირებადია; ამიტომ, ანტიტრომბოზული საშუალებები შეიძლება გამოყენებული იქნას მხოლოდ მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე ჰემოფილ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ თრომბოზის განვითარების მაღალი რისკი. იშვიათ შემთხვევებში, არანამკურნალევი თრომბოზის რისკი შეიძლება აღემატებოდეს სისხლდენის გართულებების რისკს და, შესაბამისად, გამართლებული იყოს ანტიტრომბოზული საშუალებების გამოყენება. (ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის იხილეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.)

რეკომენდაცია 9.8.11:

- **WFH რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ ქირურგიული პროცედურები, რომლებსაც აქვთ ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების მაღალი რისკი (მაგ., დიდი ორთოპედიული ქირურგიული ჩარევა, მუცლის ღრუს დიდი ოპერაცია ავთვისებიანი სიმსივნისას ან ხანგრძლივი ოპერაციის შემდგომი იმობილიზაცია), ვენური თრომბოემბოლიის რისკი უნდა შეფასდეს ინდივიდუალურად. CB**

რეკომენდაცია 9.8.12:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებათ ოპერაცია, რომელიც დაკავშირებულია ვენური თრომბოემბოლიის და სისხლდენის გართულებების მაღალ რისკთან, WFH რეკომენდაციას უწევს თრომბოპროფილაქტიკის მექანიკური მეთოდების გამოყენებას.
- **შენიშვნა:** ფარმაკოლოგიური თრომბოპროფილაქტიკისგან განსხვავებით, თრომბოპროფილაქტიკის მექანიკური მეთოდები არ ასოცირდება სისხლდენის გართულების რისკთან. CB

რეკომენდაცია 9.8.13:

- თუ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ბალანსი სისხლდენის რისკსა და ვენური თრომბოემბოლიის განვითარების რისკს შორის ისეთია, რომ საჭიროა ფარმაკოლოგიურ თრომბოპროფილაქტიკა, ასეთ პაციენტებში WFH რეკომენდაციას უწევს იგივე პრაქტიკას, რაც გამოიყენება ზოგად პოპულაციაში, იმ პირობით, რომ ჩატარდება ადექვატური ჩანაცვლებითი თერაპია.
- შენიშვნა: ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტში ანტიკოაგულაციური თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილებას ყოველთვის წინ უნდა უსწრებდეს სისხლდენის და თრომბოზის რისკის ინდივიდუალური შეფასება. ჰემოფილიით დაავადებულ ზოგიერთ პაციენტში უკონტროლო სისხლდენის რისკი შეიძლება აღემატებოდეს ანტიკოაგულაციური თერაპიის სარგებელს. CB

რეკომენდაცია 9.8.14:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის ინჰიბიტორების გარეშე, WFH რეკომენდაციას უწევს ანტიკოაგულანტების პროფილაქტიკური დოზების გამოყენებას ადექვატური ჩანაცვლებითი თერაპიით მხოლოდ ჰემოსტატიკური კონტროლის უზრუნველყოფის შემდეგ.
- შენიშვნა: თუ უკონტროლო სისხლდენის რისკი აღემატება ანტიკოაგულაციურ თერაპიის სარგებელს, ანტიკოაგულანტები არ უნდა იქნას გამოყენებული.
- შენიშვნა: ეს რეკომენდაცია არ ვრცელდება ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებზე, რომლებშიც ანტიკოაგულანტების გამოყენება ზოგადად უკუნაჩვენებია. CB

რეკომენდაცია 9.8.15:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორების გარეშე, რომლებსაც აქვთ ვენური თრომბოემბოლიის მწვავე ეპიზოდი, WFH რეკომენდაციას უწევს მაღალი ინტენსივობის ანტიკოაგულანტების გამოყენებას მინიმალური ხანგრძლივობით. ამასთან ერთად უნდა ჩატარდეს შედეგების ფაქტორებით ჩანაცვლებითი თერაპია მკაცრი კლინიკური და ლაბორატორიული მონიტორინგით.
- შენიშვნა: ეს რეკომენდაცია არ ვრცელდება ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებზე ინჰიბიტორებით, რომლებშიც ანტიკოაგულანტების გამოყენება ზოგადად უკუნაჩვენებია.
- A ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობენ ემიციზუმებით, ანტითრომბოზული თერაპიის უსაფრთხოების უკეთეს გასაგებად საჭიროა ჩატარდეს მეტი კვლევა. CB

მეტაბოლური სინდრომი

- მეტაბოლური სინდრომი ასოცირდება სიმსუქნესთან და ფიზიკურ უმოქმედობასთან, ეს ორივე ხშირია ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში, ჰემოფილური ართროპათიის გამო.⁴³
- განვითარებულ ქვეყნებში სიმსუქნე (სხეულის მასის ინდექსი [BMI] ≥ 30 კგ/მ²) წარმოადგენს ჯანმრთელობის ძირითად პრობლემას როგორც ზოგად პოპულაციაში, ასევე ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში.⁶⁷ თანდათან იზრდება ჰემოფილიით დაავადებული ქარბი წონის მქონე პაციენტების რიცხვი.⁶⁸
- სიმსუქნე გავლენას ახდენს ფიზიკურ აქტივობაზე როგორც ბავშვებში,⁶⁹ ასევე მოზრდილებში.⁷⁰ მიუხედავად იმისა, რომ რამდენიმე კვლევამ შეაფასა სიმსუქნის გავლენა ჰემოფილიის სპეციფიკურ შედეგებზე, არსებობს მტკიცებულება, რომ ქარბი წონა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ქვედა კიდურების სახსრის მოძრაობის დიაპაზონზე და ფუნქციურ უნარზე, ასევე სახსრების ტკივილზე, პოტენციურად მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ცხოვრების საერთო ხარისხზე.^{71,72}
- ქარბმა წონამ და სიმსუქნემ შეიძლება გავლენა იქონიოს სისხლდენის სიხშირეზე სხვადასხვა გზით: ზოგიერთ ქარბწონიან/მსუქან პაციენტს აქვს შემცირებული სისხლდენის სიხშირე, მაგრამ ეს შეიძლება გამომწვეული იყოს ფიზიკური აქტივობის დაბალი დონით; პირიქით, ჰემოფილიით დაავადებული ქარბწონიან პაციენტებში უფრო ხშირია სისხლდენა სახსრებში, ვიდრე ჰემოფილიით დაავადებული ნორმალური წონის მქონე პაციენტები.⁷⁰
- ჰემოფილიით დაავადებულ მსუქან პაციენტებში წვდომა ვენებთან უფრო გართულებულია, რამაც შეიძლება ხელი შეუშალოს პაციენტს თავად გადაისხას ფაქტორი. შესაბამისად, ეს იწვევს პროფილაქტიკური რეჟიმის დარღვევას,⁷³ რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლდენა სახსრებში და საბოლოო ჯამში ჰემოფილური ართროპათიისა და ოსტეოართრიტის გამწვავება.⁷⁰
- ფაქტორების დონის აღდგენა განსხვავებულია ჰემოფილიით დაავადებულ ქარბწონიან და მსუქან პაციენტებში. FVIII დონის აღდგენის საშუალო მაჩვენებელი დაფიქსირდა მსუქან ბავშვებში (2.65) ნორმალური წონის ბავშვებთან (1.94) შედარებით.^{74,75}
- ზოგიერთი მსუქანი პაციენტისთვის, დოზირება სხეულის არაცხიმოვანი მასით შეიძლება ეფექტური იყოს სხეულის წონის მიხედვით მკურნალობის ხარჯების შემცირების მხრივ. თუმცა, იდეალური დოზის დასადგენათ თითოეული პაციენტი უნდა შეფასდეს ფარმაკოკინეტიკური კვლევებით, ზღვრული და პიკური დონეების ჩათვლით და ასევე

უნდა შეფასდეს ფაქტორების დონეები დამატებით ვადებში.

- ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებში წონის მართვა ყველა პაციენტისთვის უნდა იყოს შეთავაზებული, როგორც ჯანმრთელობის დაცვის ნაწილი. ეს უნდა შეიცავდეს:
 - ჯანსაღი კვების სწავლებას როგორც ბავშვების მშობლებისთვის, ასევე ჰემოფილიით დაავადებული მოზრდილებისთვის;
 - წონის მართვის პროგრამებს;
 - ფსიქოლოგიურ მხარდაჭერას;
 - სავარჯიშო პროგრამებს (სასურველია ცენტრის ფიზიოთერაპევტის მონიტორინგი);
 - ფარმაკოლოგიურ თერაპიას;
 - ბარიატრიულ ქირურგიას;
 - სიმსუქნის სამედიცინო/ქირურგიულ გუნდებთან თანამშრომლობას.
- ბარიატრიული ქირურგია შესაძლებელია ჰემოფილიით დაავადებული მსუქან ადამიანებში.⁷⁶

რეკომენდაცია 9.8.16:

- ჰემოფილიით დაავადებულმა პაციენტებმა სხეულის მასის ინდექსის მონიტორინგის მიზნით რეგულარულად უნდა გაიზომონ სიმაღლე და წონა. CB

რეკომენდაცია 9.8.17:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებმა, რომლებსაც აქვთ ქარბი წონა ან სიმსუქნე, უნდა მიმართონ დიეტოლოგებს რჩევისთვის და/ან წონის მართვისათვის. CB

რეკომენდაცია 9.8.18:

- ჰემოფილიით დაავადებულ ქარბნონიან პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ VIII/IX ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია სხეულის არაცხიმოვანი მასის მიხედვით, ინდივიდუალური ფარმაკოკინეტიკური შეფასების შემდეგ. CB

შაქრიანი დიაბეტი

- ცოტარამარისცნობილი ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტის გავრცელების შესახებ, მაგრამ დადგინდა, რომ ის უფრო ხშირია ჰემოფილებში, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში.⁴³
- თუ საჭიროა ინსულინით მკურნალობა, კანქვეშა ინექციები შეიძლება გაკეთდეს სისხლდენის გარეშე და ეს ფაქტორით ჩანაცვლებით თერაპიას არ საჭიროებს.³⁷
- სხეულის დიდი წონა/BMI არის ძირითადი რისკ-ფაქტორი არა მხოლოდ შაქრიანი დიაბეტის განვითარებისთვის, არამედ ათეროსკლეროზის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების და ართროპათიული სახსრების შემდგომი დაზიანებისთვის. ამიტომ სახსრების მდგომარეობის შემდგომი

გაუარესების თავიდან აცილების მიზნით მიზანშეწონილია რეგულარული ფიზიკური აქტივობა და სამკურნალო ფიზკულტურა.⁴³

რეკომენდაცია 9.8.19:

- ჰემოფილიით დაავადებულმა პაციენტებმა უნდა ჩაიტარონ ისეთივე სკრინინგი დიაბეტისთვის, როგორც ზოგადმა პოპულაციამ. CB

რეკომენდაცია 9.8.20:

- ჰემოფილიისა და დიაბეტის მქონე პაციენტებს დიაბეტის კონტროლისთვის უნდა ჰქონდეთ მართვის იგივე სტრატეგიები, რაც ზოგად მოსახლეობას; თუ ნაჩვენებია ინსულინით მკურნალობა, კანქვეშა ინექციები შეიძლება ჩატარდეს სისხლდენის გარეშე და ფაქტორების ჩანაცვლების თერაპიის გარეშე. CB

თირკმლის დაავადება

- თირკმლის დაავადების უფრო დიდი სიხშირე დაფიქსირდა ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში საერთო პოპულაციასთან შედარებით. ამასთანავე, თირკმლის უკმარისობით სიკვდილის ალბათობა დაახლოებით 50-ჯერ მეტია ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში.⁴⁵
- ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში თირკმელების დაავადების მზარდი სიხშირე სავარაუდოდ გამოწვეულია რიგი თანმხლები რისკ-ფაქტორებით, მათ შორის:^{44,45}
 - ხანდაზმული ასაკი;
 - არათეთრი მოსახლეობა;
 - არტერიული ჰიპერტენზია;
 - ანამნეზში სისხლდენა თირკმელებიდან და ჰემატურია, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს თირკმლის სტრუქტურული დაზიანება;
 - აივ ინფექცია და კომბინირებული ანტირეტროვირუსული თერაპია;
 - ანტიფიბრინოლიზური ამინომჟავების გამოყენება.
- ამიტომ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში დიალიზის საჭიროება შეიძლება უფრო მაღალი იყოს.⁴⁴
- იმ პაციენტებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპია, პერიტონეალურ დიალიზსა და ჰემოდიალიზს შორის არჩევანი დამოკიდებულია პაციენტის სპეციფიკურ ფაქტორებზე, როგორიცაა მაგ. ციროზის და/ან ასციტის მქონე პაციენტებში ინფექციის გაზრდილი რისკი.⁴⁵
- თეორიულად, პერიტონეალური დიალიზის უპირატესობა ჰემოდიალიზთან შედარებით განისაზღვრება იმ ფაქტით, რომ ის საჭიროებს ფაქტორებით ჩანაცვლებას მხოლოდ კათეტერის ჩადგმის

დროს; თუმცა, პროცედურა დაკავშირებულია პერიტონეალური ინფექციების მაღალ რისკთან, განსაკუთრებით HCV- და აივ ინფიცირებულ პაციენტებში. ამიტომ, ხშირად ირჩევენ ჰემოდიალიზს, ჰეპარინის და CFC-ის ერთჯერადი დოზის გამოყენებით ყოველი პროცედურის დაწყებამდე და მის შემდეგ.⁴⁴

- ჰემოდიალიზის შერჩევის შემთხვევაში, აუცილებელის ცენტრალური ვენური წვდომა. მოწყობილობის განთავსებამდე ფაქტორის დონე უნდა იყოს 80-100 სე/დლ და შემდეგ შენარჩუნდეს 50-დან 70 სე/დლ-მდე პროცედურის დასრულებიდან 3 დღის განმავლობაში.^{45,77}

ოსტეოპოროზი

- ცნობილია, რომ ძვლის მინერალური სიმკვრივე (BMD) უფრო დაბალია ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში. ართროპათიული სახსრების გაზრდილი რაოდენობა, სახსრების უმოდრობა და კუნთების ატროფია, ასოცირდება დაბალ BMD-თან.^{78,79}
- ჯერ კიდევ არაა ცნობილი, საჭიროებენ თუ არა ჰემოფილიის მქონე პაციენტები ძვლის მასის რუტინულ მონიტორინგს; შესაძლებელია ეს მიზანშეწონილი იყოს მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში.
- ახალგაზრდა პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია დატვირთვით ვარჯიშისა და შესაფერისი სპორტის შესახებ, რომელიც ხელს უწყობს ძვლის სიმკვრივის გაუმჯობესებას და შენარჩუნებას, თუკი მათი სახსრების მდგომარეობა იძლევა ამის საშუალებას. ამით ისინი შეძლებენ შემდგომში შეამცირონ ოსტეოპოროზის რისკი.
- კალციუმისა და D ვიტამინის დანამატების ან ბისფოსფონატების მიღება უნდა განიხილებოდეს დემონსტრირებული ოსტეოპენიის მქონე პაციენტებისთვის და ბისფოსფონატებით გრძელვადიანი თერაპიის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს სტომატოლოგიური შეფასება.^{80,81}

სახსრების დეგენერაციული დაავადება

- სახსრის დაზიანება პროგრესირებს ასაკის მატებასთან ერთად ჰემოფილიის როგორც მძიმე, ასევე საშუალო ფორმის მქონე პაციენტებში.⁴⁴
- გამომწვევი ფაქტორებია ოსტეოპოროზი და ოსტეოპენია, უმოდროა ცხოვრების წესი, ჭარბი წონა და სიმსუქნე.⁴⁴
- სახსრების ავადობის მაღალი სიხშირის გამო აუცილებელია პრევენციული სტრატეგიები. მიუხედავად იმისა, რომ მეორადი პროფილაქტიკა ამცირებს სისხლდენის სიხშირეს, მისი ეფექტურობა ორთოპედიული ფუნქციის გასაუმჯობესებლად არ არის დადგენილი.⁴⁵
- იხილეთ თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი გართულებები.

რეკომენდაცია 9.8.21:

- ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა პაციენტს უნდა მიეცეს რეკომენდაცია, ჩაერთონ რეგულარულ ფიზიკურ აქტივობაში და მიიღონ საკმარისი კალციუმი და D ვიტამინი.
- შენიშვნა: ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს კუნთოვანი სისტემის დაავადებებით და დაზიანებებით უნდა ჩაუტარდეთ ფიზიოთერაპია და რეაბილიტაცია ფიზიოთერაპევტის მეთვალყურეობით, რომელთაც აქვთ ჰემოფილიის მართვის გამოცდილება. CB

რეკომენდაცია 9.8.22:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები, რომელთაც აქვთ ოსტეოპოროზი, მყიფე მოტეხილობები ან მოტეხილობების გაზრდილი რისკი, უნდა მკურნალობდნენ ინდივიდუალურად შერჩეული ანტიოსტეოპოროზული მედიკამენტებით. CB

9.9 | ასაკთან დაკავშირებული სამედიცინო პრობლემები

- იხილეთ 9.8 თანმხლები დაავადებები, კიბოს/ავთვისებიანი სიმსივნის, ცერებროვასკულური შემთხვევის/ინსულტის, წინაგულების ფიბრილაციის, ვენური თრომბოემბოლიის/თრომბოზის, მეტაბოლური სინდრომის, შაქრიანი დიაბეტის, თირკმლის დაავადების და სახსრების დეგენერაციული დაავადების განხილვისთვის.
- საჭიროა ხანდაზმული პაციენტების რეგულარული სწავლება და კონსულტაციები იმის შესახებ, თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ჰემოფილიის სამკურნალო ჯგუფის ინფორმირება მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ, რათა უზრუნველყოფილი იქნას შესაბამისი მკურნალობა.
- ჰემოფილიით დაავადებული ხანდაზმული პაციენტები საჭიროებენ ისეთივე ხელმისაწვდომობას ჯანდაცვის განათლებაზე და პრევენციულ სტრატეგიებზე, როგორც ზოგადი პოპულაცია, რათა შემცირდეს ასაკთან დაკავშირებული ავადობა.
- ჰემოფილიის სამკურნალო გუნდი აქტიურად უნდა იყოს ჩართული ასაკთან დაკავშირებული მოვლის ასპექტებისა და გართულებების მართვაში და უზრუნველყოს კონსულტაცია და შეთანხმება მკურნალობის გეგმებზე.
- მსუბუქი ჰემოფილიის მქონე პაციენტებს შეიძლება დასჭირდეთ სპეციალური განათლება და ყურადღება, რათა გამოავლინონ ჰემოფილიასთან და სხვა დაავადებებთან დაკავშირებული პოტენციური საკითხები.

რეკომენდაცია 9.9.1:

- WFH რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ ისეთივე ხელმისაწვდომობა ჯანდაცვის სწავლებასა და პრევენციულ სტრატეგიებზე, როგორც ზოგადად პოპულაციას, რათა შემცირდეს ასაკთან დაკავშირებული ავადობის რისკი. CB

რეკომენდაცია 9.9.2:

- WFH რეკომენდაციას უწევს ჰემოფილიის სამკურნალო გუნდს აქტიურად იყვინენ ჩართულნი ასაკთან დაკავშირებული მოვლის ასპექტებისა და გართულებების მართვაში და უზრუნველყონ კონსულტაცია და შეთანხმება მკურნალობის გეგმებზე. CB

ჰიპერტენზია

- კვლევებმა აჩვენა, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს აქვთ უფრო მაღალი არტერიული წნევა, ორჯერ უფრო მაღალია ჰიპერტენზიის ალბათობა და უფრო მეტ ანტიჰიპერტენზიულ მედიკამენტებს ხმარობენ ზოგად პოპულაციასთან შედარებით.^{82,83}
- ზოგადად ჰიპერტენზია ასოცირდება ჩვეულებრივ რისკ-ფაქტორებთან, როგორიცაა ხანდაზმული ასაკი, შაქრიანი დიაბეტი, დისლიპიდემია ან უფრო მაღალი BMI და სიმსუქნე; თუმცა, ჰემოფილიის მქონე პაციენტებში ჰიპერტენზიის გაზრდილი გავრცელების მიზეზები გაურკვეველი რჩება.^{84,85}
- ჰიპერტენზია არის მკვეთრად გამოხატული რისკ-ფაქტორი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, თირკმელების დაავადებებისა და ქალასშიდა სისხლჩაქცევებისთვის, რაც შეიძლება წარმოადგენდეს მნიშვნელოვან გამომწვევას ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტების მოვლაში.⁸⁴
- სისხლდენის გაზრდილი რისკის გათვალისწინებით, ჰემოფილიით დაავადებულმა პაციენტებმა, რომელთაც აქვთ ჰიპერტენზია, უნდა ჩაიტარონ შესაბამისი მკურნალობა და რეგულარულად შეიმოწმონ არტერიული წნევა.
- გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა სხვა რისკ-ფაქტორების არარსებობის შემთხვევაში, სისტოლური არტერიული წნევა უნდა იყოს ≤ 130 მმ ვწყ. და დიასტოლური წნევა ≤ 80 მმ ვწყ.

რეკომენდაცია 9.9.3:

- WFH ჰემოფილიით დაავადებული ყველა პაციენტს რეკომენდაციას უწევს სტანდარტული მოვლის ფარგლებში რეგულარულად გაიზომონ არტერიული წნევა.
- შენიშვნა: ეს რეკომენდაცია ეფუძნება იმ მონაცემებს, რომლის მიხედვითაც არტერიული ჰიპერტენზია უფრო ხშირია ჰემოფილიით დაავა-

დებული ნებისმიერი ასაკის პაციენტებში, ვიდრე საერთო პოპულაციის მამაკაცებში. CB

რეკომენდაცია 9.9.4:

- WFH რეკომენდაციით ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიის მართვა ისევე უნდა ხდებოდეს, როგორც ზოგად პოპულაციაში.
- შენიშვნა: ჰიპერტენზიის მქონე ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები შეიძლება მკურნალობდნენ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში ან მიმართონ პირველადი ჯანდაცვის პროვაიდერებს, ადგილობრივი ჯანდაცვის სისტემისა და პრაქტიკის მიხედვით. CB

კორონარული არტერიის დაავადება

- არსებობს მტკიცებულება, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში ათეროსკლეროზი ისეთივე სიხშირითაა გავრცელებული, როგორც ზოგად პოპულაციაში.^{86,87}
- ამის საპირისპიროდ, ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით სიკვდილიანობის დაბალი მაჩვენებელი ზოგად პოპულაციასთან შედარებით (სავარაუდოდ, თრომბინის დაბალი წარმოქმნის გამო).^{87,88}
- ჯერ კიდევ არ არის დადასტურებული, ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში პროფილაქტიკის მზარდი გამოყენება იწვევს თუ არა კარდიოვასკულური დაავადებით სიკვდილიანობის ზრდას.⁸⁹
- ჰემოფილიის მძიმე, საშუალო ან მსუბუქი ფორმის მქონე პაციენტებს შეიძლება განუვითარდეთ გულის იშემიური დაავადება. ასეთი შემთხვევების მართვა უნდა იყოს ინდივიდუალური და ეს მოითხოვს ჰემოფილიის და კარდიოლოგიის გუნდებს შორის მჭიდრო თანამშრომლობას.
- განსაკუთრებით რთულია თანდაყოლილი სისხლდენის ტენდენციის მქონე პაციენტებში ანტითრომბოზული თერაპიის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება; ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანტითრომბოციტული და ანტიკოაგულაციური მედიკამენტები იწვევს მძიმე სისხლდენებს ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში (შანსების კოეფიციენტი [OR] = 3.5).⁹⁰
- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ანტითრომბოზული თერაპიის განხილვისას მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული შემდეგი ასპექტები:⁵⁴
 - პაციენტის სისხლდენის ფენოტიპი;
 - ანტითრომბოზული თერაპიის ინტენსივობა;
 - დაგეგმილი თერაპიის ხანგრძლივობა;
 - ანტითრომბოზული აგენტის მახასიათებლები.

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებთან მომუშავე მედიკოსებმა უნდა მიაწოდონ მათ ინფორმაცია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა რისკ-ფაქტორების შესახებ (მონევა, სიმსუქნე, უმოძრაობა) და მოუწოდონ რისკის შემცირებისკენ, ან ოპტიმიზაციისკენ (ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია).⁸⁹

რეკომენდაცია 9.9.5:

- ჰემოფილიით დაავადებულმა პაციენტებმა უნდა გაიარონ იგივე სკრინინგი და უნდა ჰქონდეთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების ინდივიდუალური რისკ-ფაქტორების ისეთივე მართვა, როგორც ზოგადად მოსახლეობას. CB

რეკომენდაცია 9.9.6:

- ჰემოფილიისა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მქონე პაციენტებმა კარდიოლოგთან კონსულტაციის საფუძველზე, უნდა მიიღონ რუტინული მკურნალობა, რომელიც ადაპტირებული იქნება მათ ინდივიდუალურ სიტუაციასთან. CB

რეკომენდაცია 9.9.7:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს ინჰიბიტორების გარეშე, რომლებსაც აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადება, ჩაუტარდეთ ისეთივე მკურნალობა, რაც გამოიყენება ზოგად პოპულაციაში, იმ განსხვავებით, რომ ჰემოფილებს დარღვეული ჰემოსტაზის კორექციი მიზნით უნდა მიეცეთ კოაგულაციის ფაქტორ-კონცენტრატები.
- შენიშვნა: ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტების გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა მკურნალობის სტრატეგიის შესახებ გადანყვეტილებებს ყოველთვის წინ უნდა უსწრებდეს ინდივიდის სისხლდენის, თრომბოზული რისკების და გულის დაავადების სიმძიმის შეფასება და ეს აუცილებლად უნდა განხორციელდეს კარდიოლოგთან კონსულტაციით. CB

რეკომენდაცია 9.9.8:

- WFH რეკომენდაციას იძლევა, რომ ჰემოფილიისა და მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე ჰემოფილებში, თუ არანამკურნალევი თრომბოზის რისკი აღემატება სისხლდენების რისკს, ასეთ შემთხვევაში შეზღუდული იქნას ანტითრომბოზული საშუალებების გამოყენება.
- შენიშვნა: ეს რეკომენდაცია ეფუძნება დაკვირვებას, რომ ჰემოსტატიკური რეაქცია შემოვლით აგენტებზე ხშირად არაპროგნოზირებადია.
- შენიშვნა: ანტითრომბოზული თერაპიის უსაფრთხოების უკეთ გასაგებად პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ემიციზუმაბით, საჭიროა მეტი კვლევის ჩატარება. CB

რეკომენდაცია 9.9.9:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ანტი-თრომბოციტური თერაპიის შესახებ გამოქვეყნებული მონაცემების სიმცირის გათვალისწინებით, WFH რეკომენდაციას უწევს ინდივიდის სისხლდენისა და თრომბის რისკის ფრთხილად შეფასებას.
- შენიშვნა: არსებობს მოსაზრება, რომ, რომ ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის დროს დეფიციტური შედეგების ფაქტორის მინიმალური დონე შენარჩუნებული უნდა იყოს $\geq 15-30$ სე/დლის ფარგლებში, ხოლო ერთ-აგენტიანი ანტი-თრომბოციტული თერაპიის დროს $\geq 1-5$ სე/დლი ფარგლებში; თუმცა, მკურნალობის სტრატეგია უნდა იყოს მორგებული ინდივიდზე.
- შენიშვნა: ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტში ანტითრომბოციტური თერაპიის გამოყენების შესახებ გადანყვეტილება ყოველთვის უნდა იქნას მიღებული კარდიოლოგთან კონსულტაციის საფუძველზე. CB

რეკომენდაცია 9.9.10:

- გამოქვეყნებული მონაცემების სიმცირის გათვალისწინებით, WFH რეკომენდაციას იძლევა ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებზე, რომლებიც გადიან პერკუტანულ კორონარული ინტერვენციას, ინდივიდის სისხლდენისა და თრომბის რისკის შეფასება მოხდეს დიდი სიფრთხილით.
- შენიშვნა: ვარაუდობენ, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ინჰიბიტორების გარეშე, რომლებიც გადიან PCI-ს, დეფიციტური შედეგების ფაქტორი შენარჩუნებული უნდა იყოს პიკზე - 80-100 სე/დლის ფარგლებში მანამ, სანამ გამოყენებული იქნება ანტითრომბოზული საშუალებების თერაპიული დოზები; თუმცა, მკურნალობის სტრატეგია უნდა იყოს მორგებული ინდივიდზე.
- შენიშვნა: ამ ჩვენებისთვის ანტითრომბოზული თერაპიის გამოყენების შესახებ გადანყვეტილება ყოველთვის უნდა იქნას მიღებული კარდიოლოგთან კონსულტაციის შემდეგ. CB

რეკომენდაცია 9.9.11:

- გამოქვეყნებული მონაცემების სიმცირის გათვალისწინებით, WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებზე, რომლებსაც უტარდებათ კორონარული არტერიის შუნტირება (CABG), ინდივიდის სისხლდენისა და თრომბის რისკი შეფასდეს დიდი სიფრთხილით.
- შენიშვნა: ვარაუდობენ, რომ პაციენტებში ჰემოფილიით ინჰიბიტორების გარეშე, რომლებიც გადიან CABG-ს, ისევე როგორც სხვა სერიოზული ქირურგიული პროცედურების დროს, დეფიციტური შედეგების ფაქტორის დონე შენარჩუნებული უნდა იყოს პიკზე - 80-100 სე/დლის ფარგლებში,

ქირურგიული ჩარევის წინა პერიოდში, მის დროს დროს და მის შემდგომ, მანამ, სანამ არ მოხდება ჭრილობის შეხორცება; თუმცა, მკურნალობის სტრატეგია უნდა დაიგეგმოს ინდივიდუალურად.

- შენიშვნა: ამ ჩვენებისთვის ანტითრომბოზული თერაპიის გამოყენების შესახებ გადაწყვეტილება ყოველთვის უნდა იქნას მიღებული კარდიოლოგთან კონსულტაციის შემდეგ. CB

რეკომენდაცია 9.9.12:

- გამოქვეყნებული მონაცემების სიმცირის გათვალისწინებით, WFH იძლევა რეკომენდაციას, ჰემოფილიით და მიოკარდიუმის ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციის მქონე პაციენტებზე, რომლებშიც კორონარული სტენტირება არ არის ხელმისაწვდომი, პაციენტის სისხლდენის რისკი და გულის დაავადების სიმძიმე შეფასდეს დიდი სიფრთხილით.
- შენიშვნა: ფიბრინოლიზური თერაპიის გამოყენება შესაძლებელია მხოლოდ დეფიციტური შედეგების ფაქტორის ჩანაცვლებით ჰემოსტაზის სრული კორექციის შემდეგ.
- შენიშვნა: ამ ჩვენებისთვის ფიბრინოლიზური თერაპიის გამოყენების შესახებ გადაწყვეტილება ყოველთვის უნდა იქნას მიღებული კარდიოლოგთან კონსულტაციის შემდეგ. CB

რეკომენდაცია 9.9.13:

- როდესაც ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ნაჩვენებია გულის სარქველის ჩანაცვლება, არჩევანი უმდა გაკეთდეს ბიოპროთეზულ სარქველზე, რათა თავიდან იქნას აცილებული განუსაზღვრელი ანტიკოაგულაციური თერაპიის საჭიროება. CB

ჰიპერქოლესტერინემია

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ქოლესტერინის საშუალო დონე უფრო დაბალია, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში. ჰემოფილიის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკი, უნდა გაიზომოს ქოლესტერინის დონე (საერთო ქოლესტერინი, HDL და LDL ფრაქცია).
- თუ ქოლესტერინის დონე მაღალია, საჭიროა მკურნალობა. როგორც წესი, საერთო ქოლესტერინი/HDL თანაფარდობა არ უნდა იყოს 8-ზე მეტი.

რეკომენდაცია 9.9.14:

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებისთვის ჰიპერქოლესტერინემიის მენეჯმენტი უნდა იყოს ისეთივე, როგორიც ზოგადი პოპულაციისთვის. CB

ასაკთან დაკავშირებული ფსიქოსოციალური პრობლემები

- ჰემოფილიით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში, მტკივნეულმა ართროპათიამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ცხოვრების ხარისხზე და გამოიწვიოს დამოუკიდებლობის დაკარგვა.⁹²
- ხანდაზმულ პაციენტებს შეიძლება შეექმნათ მოულოდნელი ემოციური პრობლემები მათი ახალგაზრდობის პერიოდში ჰემოფილიასთან დაკავშირებული ნეგატიური გამოცდილების (მაგ. ჰოსპიტალიზაცია) მოგონებების გამო.⁸⁹
- ადაპტაცია სახლში ან სამსახურში, ასევე ტკივილის მართვის შესაბამისი რეჟიმი მოწოდებულია ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად და დამოუკიდებლობის შესანარჩუნებლად.
- პაციენტს აქტიური ფსიქოსოციალური მხარდაჭერა უნდა გაუწიოს სოციალურმა მუშაკმა, მედდამ, ექიმმა და/ან ფსიქოლოგმა.
- საჭიროა ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში პაციენტის ყოველწლიური შემოწმება ასაკთან ერთად ცვლილებების შესაფასებლად და დასაკმაყოფილებლად. პაციენტების მიმართვა შესაბამის სერვისებსა და რესურსებზე საჭიროებისამებრ ხდება ორმხრივი შეთანხმებით.

რეკომენდაცია 9.9.15:

- ვინაიდან ჰემოფილიით დაავადებულები ასაკთან ერთად განიცდიან ბევრ პიროვნულ და სოციალურ ცვლილებას, WFH რეკომენდაციას უწევს აქტიურ ფსიქოსოციალურ შეფასებებს და მხარდაჭერას მათი ცვალებადი საჭიროებებისთვის. CB

ცხოვრების ხარისხის შეფასება

- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს შეიძლება შეექმნათ სხვადასხვა ფსიქოსოციალური პრობლემა, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს მათ კეთილდღეობაზე. ცხოვრების ხარისხის შეფასება დაგეხმარებათ:
 - გამოავლინოთ პაციენტის აღქმა მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობისა და საჭიროებების შესახებ;
 - შეაგროვოთ მტკიცებულებები კლინიკური შედეგების შესახებ, რამაც შეიძლება გააუჯობესოს სამედიცინო დახმარების ხარისხი;
 - სწრაფი სკრინინგი ცალკეული პაციენტების ან პოპულაციების იდენტიფიცირებისთვის, რომლებსაც შესაძლოა დასჭირდეთ მათი ჯანმრთელობისა და ცხოვრების ხარისხის უფრო დეტალური შეფასება;
 - პაციენტის ინდივიდუალური და საერთო საჭიროებების ცოდნისა და/ან განათლების ხარვეზების იდენტიფიცირება, რაც ხელს შეუწყობს თვითმართვის გაუმჯობესებას.
- იხილეთ ასევე თავი 11: შედეგების შეფასება.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. 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;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Clinical Genetics Services for Haemophilia; 2018. http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. 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):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH--BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. 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(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. Consultative Hemostasis and Thrombosis, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
28. Haghpahan S, Ardeshtiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte LM, Cnossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
37. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksoha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*.

- 2017;130(Suppl 1):2141.
39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. 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):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeyack JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. 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.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*.

- 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci.* 2008;38(1):33-40.
 81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
 82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):274-278.
 83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(5):402-406.
 84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2016;22(4):549-555.
 85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):196-199.
 86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):30-37.
 87. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med.* 2010;68(5):207-214.
 88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):20-22.
 89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol.* 2019;184(5):712-720.
 90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol.* 2019;185(4):764-767.
 91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol.* 1990;75(4):525-530.
 92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):8-12.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 10: ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გართულებები

ადოლფო ლინასი¹ | პრადიპ მ. პუნუსი² | ნიკოლას ჯ. გოდარდი³ | გრეიგ ბლეიმი⁴ | აბდელაზიზ ალ შარიფი⁵ | პიეტ დე კლეინი⁶ | გაეტან დუპორი⁷ | რიჩა მოჰანი⁸ | ჯანლუიჯი პასტა⁹ | გლენ ფ. პირსი¹⁰ | ალოკ სრივასტავა¹¹

1. Fundacion Santa Fe de Bogota და Universidad de los Andes, ბოგოტა, კოლუმბია.
2. ორთოპედიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი
3. ტრავმისა და ორთოპედიის განყოფილება, სამეფო უფასო ჰოსპიტალი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი
4. მორბდითა სისხლდენის აშლილობის კლინიკა, ვინიპეგის ჯანმრთელობის მეცნიერების ცენტრი, ვინიპეგი, კანადა
5. ამანი, იორდანია
6. ვან კრეველდკლინიკი, უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი უტრეხტი, უტრეხტი, ნიდერლანდები
7. ლიონი, საფრანგეთი
8. გონების გაძლიერების საზოგადოება კვლევისა და განვითარებისთვის, ნიუ დელი, ინდოეთი
9. ორთოპედიული და ტრავმატოლოგიის დეპარტამენტი, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, პავია, იტალია
10. ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა
11. ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

ყველა განცხადება, რომელიც იდენტიფიცირებულია რეკომენდაციებად, ეფუძნება კონსენსუსს და აღინიშნება შემდეგნაირად: CB

10.1 | შესავალი

- ჰემოფილიის დამახასიათებელი სიმპტომია მწვავე სისხლდენა. შემთხვევათა 80%-ზე მეტი ხდება კონკრეტულ სახსრებში (ყველაზე ხშირად ტერფის, მუხლის და იდაყვის სახსრები, ხშირად ბარძაყის, მხრის და მჯავის სახსრები) და განსაკუთრებით კუნთებში (თეძო-სუკის და ტყუპი კუნთები). დაავადების მძიმე ფორმის დროს შეიძლება მოხდეს სპონტანური სისხლდენა (იხ. თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ცხრილი 2-1), ან შეიძლება პროფილაქტიკური მკურნალობის მიდგომიდან გამომდინარე მოხდეს მწვავე სისხლდენა.
- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე ბავშვებში სახსრებსა და კუნთებში პირველი სისხლდენა ჩვეულებრივ ხდება 1-2 წლის ასაკში, როდესაც ისინი იწყებენ სიარულს, თუმცა ზოგ შემთხვევაში ეს შეიძლება უფრო გვიან მოხდეს.³
- განმეორებითი სისხლდენები სახსრის ღრუში სისხლის დაგროვებისა და სინოვიალური ანთების შედეგად იწვევს სახსრების პროგრესირებად დაზიანებას. ამას თან სდევს ისეთი გართულებები, როგორიცაა ქრონიკული სინოვიტი და ჰემოფილური ართროპათია.¹⁻² სისხლდენის შესახებ დისკუსიისა და რეკომენდაციებისთვის იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა და ცხრილი 7-2.
- კუნთშიდა სისხლდენის არასწორმა მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების, განსაკუთრებით ორსახსროვანი კუნთების (მაგ. როტატორული მანუეტი და სუკის კუნთები) კონტრაქტურა, ხშირად სიცოცხლის პირველ ათწლეულში. შეიძლება

ასევე განვითარდეს უფრო სერიოზული გართულებები, როგორიცაა კომპარმენტ სინდრომი და ფსევდოსიმსივნეები. (იხილეთ კოაგულაციური ფაქტორები ჩანაცვლებითი თერაპია და 10.5 ფსევდოსიმსივნეები)

- სისხლდენის ეპიზოდების პრევენცია განიხილება, როგორც მოვლის სტანდარტი, რამდენადაც ამის საშუალებას იძლევა რესურსები.⁴
- სრული ფუნქციური აღდგენის მისაღწევად წარმატებული მკურნალობა, ზოგადად, მოითხოვს შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატების (CFC) ჩანაცვლებით თერაპიას ან სხვა ჰემოსტატიკური საშუალებას (მაგ. შემოვლით რეაგენტებს ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის) და ასევე ფიზიოთერაპიას

პაციენტის/მომვლელის სწავლება

- ჰემოფილიის დროს პაციენტების ინფორმირება ძვალ-კუნთოვანი სისტემის შესახებ კრიტიკულია და მოიცავს ძვალ-კუნთოვანი სისხლდენის ამოცნობას და მკურნალობას, ტკივილის მართვას, ძვალ-კუნთოვან გართულებების ცოდნას, ფიზიკური თერაპიისა და რეაბილიტაციის მნიშვნელობას. სისხლდენის და მისი შედეგების მკურნალობისთვის აუცილებელია მულტიდისციპლინური მიდგომა (იხ. თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა).

10.2 | სინოვიტი

- მწვავე ჰემართროზის შემდეგ სინოვიალური გარსი ხდება ანთებითი, ჰიპერემიული და ფაშარი. მწვავე სინოვიტის განკურნებას შეიძლება რამდენიმე კვირა დასჭირდეს.^{2,6,7}

- არანამკურნალევი მწვავე სინოვიტი იწვევს მო-რეციდივე ჰემართროზს და სუბკლინიკურ სისხლ-დენას.¹² სინოვიალური გარსი ხდება ქრონიკულად ანთებითი და ჰიპერტროფიული, ხოლო სახსარი მიდრეკილია შემდგომი სისხლდენისკენ. შეიძლება წარმოიშვას სისხლდენის მანკიერი ციკლი, სახსრების მობილობის დაკარგვა და ანთება, რაც საბოლოოდ გამოიწვევს ხრტილის^{7,8} შეუქცევად დაზიანებას, ძვლების დაზიანებას და სახსრების დისფუნქციას.⁶
- თუ ეს პროცესი 3 თვეს აღემატება, ეს არის ქრო-ნიკული სინოვიტი.
- საჭიროა რეგულარული შეფასებები სახსრისა და სინოვიალური გარსის მდგომარეობის სრულ რეაბილიტაციამდე, სანამ იქნება ნარჩენი სისხლის და/ან სინოვიტთან ასოცირებული ნიშნები.⁹ ფი-ზიკური გამოკვლევა სახსრის ცვლილებებზე (მაგ., სახსრის გარშემოწერილობა, კუნთების სიძლიერე, გამონაყარი, სახსრის კუთხე, ტკივილი ვიზუალური ანალოგის შკალის მიხედვით) უნდა ჩატარდეს ყველა რუტინული დაკვირვების დროს. (იხ. თავი 11: შედეგების შეფასება.) თუმცა, უმეტეს შემთხვევაში, სინოვიალური გარსი არ უბრუნდება პირვანდელ მდგომარეობას.
- იმის გათვალისწინებით, რომ კლინიკური ნიშნები ყოველთვის ადეკვატურად არ ასახავს რეალურ მდგომარეობას, რეკომენდებულია ულტრაბგერითი შეფასება,^{9,10} მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) დღეისათვის არის ოქროს სტანდარტი, მაგ-რამ არის ძვირადღირებული ტექნოლოგია, არის შრომატევადი და ამასთანავე შეუძლებელია მისი გამოყენება მცირეწლოვან ბავშვებში.⁶

რეკომენდაცია 10.2.1:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, რომ ჰემოფილიით დაავადებულებს ყოველი სისხლდენის შემდეგ ჩაუტარდეთ სინოვიალური აპკის რეგულარული ფიზიკური შეფასება, სასურველია შესაბამისი ვიზუალიზაციის ტექნიკის გამოყენებით, როგო-რიცაა ულტრაბგერა (როდესაც ეს შესაძლებელია), სანამ სიტუაცია არ გახდება კონტროლირებადი, რადგან მხოლოდ კლინიკური შეფასება არ არის საკმარისი ადრეული სინოვიტის გამოსავლენად. CB

ქრონიკული სინოვიტის მკურნალობა

- ქრონიკული სინოვიტის მკურნალობის მიზანია სინოვიალური აპკის აქტივაციის დათრგუნვა და ანთების შემცირება სახსრის მთლიანობისა და ფუნქციის შესანარჩუნებლად.^{11,12}
- მკურნალობის არაქირურგიული ვარიანტები მოი-ცავს პროფილაქტიკას⁶⁻⁸ კვირის განმავლობაში (მათთვის, ვინც არ იღებს რეგულარულ პრო-

ფილაქტიკას), ფიზიოთერაპიას და შერჩევით COX-2 ინჰიბიტორებს ანთების შესამცირებლად.^{13,14}

რეკომენდაცია 10.2.2:

- WFH იძლევა რეკომენდაციას, ქრონიკული სინო-ვიტის დიაგნოზის მქონე ჰემოფილ პაციენტებს, რომელთაც არ აქვთ წვდომა რეგულარულ პრო-ფილაქტიკაზე, ჩაუტარდეთ არაქირურგიულ მკურ-ნალობა, მოკლევადიანი პროფილაქტიკის ჩათ-ვლით 6-8 კვირის განმავლობაში, სისხლდენის გასაკონტროლებლად და ფიზიოთერაპია კუნთე-ბის გასაძლიერებლად და სახსრების ფუნქციის გასაუმჯობესებლად; და შერჩევითი COX-2 ინჰი-ბიტორები ტკივილისა და ანთების შესამცირე-ბლად.
- შენიშვნა: პაციენტის ფუნქციონალური მდგო-მარეობის მიხედვით შერჩეული ფიზიოთერაპია და ვარჯიშები უნდა დაიწყოს ნელა, დატვირთვა უნდა გაიზარდოს თანდათან.
- შენიშვნა: მწვავე ტკივილისა და მორეციდივე სი-სხლდენის მქონე პაციენტებისთვის ბრეისინგმა შეიძლება დაასტაბილუროს დაზიანებული სახსარი და შეზღუდოს მოძრაობა, მაგრამ ამ შემთხვევაში საჭიროა სიფრთხილე, რადგან გახანგრძლივებული იმობილიზაცია იწვევს კუნთების სისუსტეს, ამიტომ რეკომენდირებულია იზომეტრიული ვარჯიშები ბრეისინგის გამოყენების დროსაც კი.
- შენიშვნა: თუ მკურნალობის არაქირურგიული მე-თოდი არ იძლევა შედეგს, მკურნალობა უნდა გაძლიერდეს სინოვიტის სამკურნალოდ ადგი-ლობრივი ექსპერტის ჩართულობით. CB

რეკომენდაცია 10.2.3:

- WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავა-დებული პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ქრო-ნიკული სინოვიტი (ქრონიკული სინოვიტის-თვის დამახასიათებელია მინიმალური ტკივილი და მოძრაობის დიაპაზონის შეზღუდვა) უნდა ჩაუტარდეთ კონსულტაცია ჰემოფილიის სამ-კურნალო ცენტრში საყრდენ-მამოძრავებელი აპა-რატის გამოცდილ სპეციალისტთან. CB

ფიზიოთერაპია სინოვიტის დროს

- ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრის ხელმძღვა-ნელობით ფიზიოთერაპია^{15,16} რეკომენდებულია მთელი სარეაბილიტაციო პერიოდის განმავ-ლობაში, პროგრესირებადი ვარჯიშებით ფუნქციის სრული აღდგენისთვის. ეს შეიძლება მოიცავდეს ყოველდღიურ ვარჯიშს კუნთების სიძლიერის გასაუმჯობესებლად და სახსრების მოძრაობის დიაპაზონის აღსადგენად.¹⁷
- ფუნქციური ტრენინგი უნდა დაიწყო ინდი-ვიდუალურად, პაციენტის პრაქტიკული მიზნებიდან

გამომდინარე.¹⁸

- დაზიანებული სახსრის სტაბილიზაციისა და მოძრაობის შეზღუდვის მიზნით შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს ფიქსაცია, რათა თავიდან იქნას აცილებული განმეორებითი სისხლდენა მოძრაობის დროს.¹⁹ (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - სახსრების სისხლდენა - ფიზიკური თერაპია და რეაბილიტაცია.)
- ქრონიკული სინოვიტის დროს, თუ კონსერვატიული მკურნალობა არ იძლევა შედეგს, შეიძლება იყოს ნაჩვენები სინოვექტომია/სინოვიორთეზი.

სინოვექტომია/სინოვიორთეზი

- თუ ქრონიკული სინოვიტი გრძელდება ხშირი მორეციდივე სისხლდენებით, რომლის გაკონტროლება სხვა საშუალებებით ვერ ხდება, უნდა განიხილებოდეს სინოვექტომია.
- პროცედურის ჩატარება შესაძლებელია რამდენიმე გზით, ესენია: სახსარშიდა ქიმიური ან რადიოიზოტოპური ინექცია (სინოვიორთეზი); ართროსკოპიული სინოვექტომია ან ღია ქირურგიული სინოვექტომია.^{20,21}
- არაქირურგიული სინოვექტომია ყველა პაციენტისთვის უნდა იყოს პირველი არჩევანი.
- რადიოსინოვექტომია ნაჩვენებია სინოვიტისთვის (დადასტურებული კლინიკურად ან ულტრაბგერითი გამოკვლევით), რომელიც მიუხედავად ადექვატური მკურნალობისა იწვევს 2 ან მეტ სისხლდენას კონკრეტულ სახსარში ბოლო 6 თვის განმავლობაში.⁹
- რადიოიზოტოპური სინოვექტომია სუფთა ბეტა ემიტერის გამოყენებით (ფოსფორი-32, იტრიუმ-90, რენიუმ-186 ან რენიუმ-188) არის ძალიან ეფექტური, აქვს მცირე გვერდითი მოვლენები და შეიძლება განხორციელდეს ერთი ამბულატორიული პროცედურის საშუალებით.^{9,22-30}
- რადიოიზოტოპის არჩევანი და დოზა დამოკიდებულია სახსარზე, მისი სინოვიუმის მდგომარეობაზე და რადიოიზოტოპების ხელმისაწვდომობაზე.
- პროფილაქტიკა უნდა ჩატარდეს რადიოსინოვექტომიამდე; CFC-ის ერთი დოზა ჩვეულებრივ საკმარისია რადიოიზოტოპის ერთი ინექციისთვის.
- რეკომენდებულია სახსარშიდა სტეროიდების ერთდროული შეყვანა, თუკი ეს შესაძლებელია.³¹
- ამის შემდეგ სახსარი უნდა იყოს მოსვენებულ მდგომარეობაში არანაკლებ 24-48 საათის განმავლობაში, არტაშანში ან იმობილიზაციის სხვა მოწყობილობაში, რის შემდეგაც შეიძლება დაიწყოს რეაბილიტაცია.
- რადიოსინოვექტომიის შემდეგ რეაბილიტაცია ნაკლებად ინტენსიურია, ვიდრე ქირურგიული სინოვექტომიის შემდეგ, მაგრამ ის მაინც საჭიროა, რათა დავეხმაროთ პაციენტს სახსრის

სიძლიერის, პროპრიოცეფციისა და ფუნქციის აღდგენაში.¹⁵ მიზანშეწონილია რეაბილიტაციის ინდივიდუალური პროგრამა, სულ მცირე 3 კვირის განმავლობაში.²⁶ ინტენსიური ვარჯიში და დატვირთვა რადიოსინოვექტომიის შემდეგ თავიდან უნდა იქნას აცილებული.³³

- მკურნალობის მიზანია სინოვიტის და სისხლდენის სიხშირის შემცირება, რაც თავის მხრივ იწვევს ტკივილის შემცირებას. ის არ ახდენს გავლენას სახსრების დეგენერაციაზე. ნაკლები ტკივილით და ნაკლები სისხლდენით პაციენტს შეუძლია შესაბამისი რეაბილიტაციის საშუალებით აღიდგინოს სახსრის ფუნქცია. ტკივილის შემცირება ჩვეულებრივ ხდება ინექციიდან 1-3 კვირის შემდეგ.^{31,32}
- იმავე სახსრის განმეორებით მკურნალობის მინიმალური ინტერვალი არის 6 თვე.³¹
- თუ რადიოიზოტოპები არ არის ხელმისაწვდომი, შესაძლებელია ქიმიური სინოვიორთეზი რიფამპიცინთან ან ოქსიტეტრაციკლინის ქლორჰიდრატთან ერთად. ქიმიური სინოვიორთეზი შეიძლება გაკეთდეს მტკიცეული. ამიტომ, ტკივილის შესამცირებლად, სკლეროზანტის ინექცია უნდა იყოს გაკეთდეს სახსარშიდა ადგილობრივ საანესთეზიო საშუალებებთან ერთად.³⁴⁻³⁶
- შეიძლება საჭირო გახდეს ხშირი ინექციები; როგორც წესი, საჭიროა კვირაში 5-6 ინექცია, ვიდრე სინოვიტი არ გახდება კონტროლირებადი.³⁴⁻³⁶

რეკომენდაცია 10.2.4:

- **WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ქრონიკული სინოვიტი, უნდა ჩაუტარდეთ არაქირურგიული სინოვექტომია, როგორც მკურნალობის პირველი რიგის ვარიანტი, რადიოიზოტოპური სინოვექტომია სუფთა ბეტა ემიტერით (ფოსფორი-32, იტრიუმ-90, რენიუმ-186 ან რენიუმ-188). იზოტოპის თითო დოზაზე გამოყენებული უნდა იქნას CFC-ის ერთი დოზა.**
- **შენიშვნა: იზოტოპის შერჩევა დამოკიდებულია სახსარზე და იზოტოპის ხელმისაწვდომობაზე.**
- **შენიშვნა: სახსარი უნდა იყოს უძრავად მინიმუმ 24 საათის განმავლობაში, რის შემდეგაც ძალისა და ფუნქციის აღდგენისთვის საჭიროა პროგრესირებადი რეაბილიტაცია.**
- **შენიშვნა: როდესაც რადიოიზოტოპები არ არის ხელმისაწვდომი, მისი ალტერნატიული ვარიანტია ქიმიური სინოვიორთეზი რიფამპიცინთან ან ოქსიტეტრაციკლინის ქლორჰიდრატთან (ინექცია კვირაში ერთხელ 5-6 კვირის განმავლობაში). რომელსაც თან ახლავს CFC-ის ერთი დოზა მკურნალობისთვის, ადგილობრივი საანესთეზიო და პერორალური ანალგეტიკები.**

- იმ შემთხვევებში, როდესაც ქრონიკული სინოვიტი რეზისტენტულია რადიოსინოვექტომიით მკურნალობის მიმართ, შეიძლება ჩატარდეს სინოვიუმის სისხლის მიმწოდებელი სისხლძარღვების სელექციური ემბოლიზაცია. ეს პროცედურა უნდა ჩატარდეს მხოლოდ სპეციალიზებულ სამედიცინო ცენტრებში.
- ქირურგიულ სინოვექტომიას მიმართავენ იმ შემთხვევაში, როდესაც სხვა ნაკლებად ინვაზიური პროცედურები არ იძლევა შედეგს, ან როდესაც საჭიროა დამატებითი პროცედურა, რომელიც უნდა ჩატარდეს ართროსკოპიით, როგორცაა ტერფის ოსტეოფიტის მოცილება.
- უმჯობესია ართროსკოპიული სინოვექტომია, ვიდრე ღია სინოვექტომია.
- თუ საჭიროა ქირურგიული სინოვექტომია (ღია ან ართროსკოპიული), პაციენტს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში უნდა მიეცეს CFC ან სხვა შესაბამისი ჰემოსტატიკური საშუალებები, რომლებიც საკმარისი იქნება პროცედურისთვის და პოსტოპერაციული რეაბილიტაციისთვის. პროცედურა უნდა ჩატარდეს გამოცდილი ჯგუფის მიერ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში. CB

რეკომენდაცია 10.2.5:

- **თუ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ ქრონიკული სინოვიტი, და არაოპერაციულ ჩარევები არ იძლევა შედეგს, WFH რეკომენდაციას უნევს ქირურგიულ სინოვექტომიას (სასურველია ართროსკოპიული, არა ღია). სინოვექტომია უნდა ჩატარდეს ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში გამოცდილი ჯგუფის მიერ.**
- აგრეთვე იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2; თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები - ჰემოფილია A/ჰემოფილია B - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები; და თავი 9: მართვის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები. CB

10.3 | ჰემოფილური ართროპათია

- ჰემოფილური ართროპათია შეიძლება გამოწვეული იყოს როგორც ერთჯერადი, ასევე განმეორებითი სისხლდენებით. ის, როგორც წესი, თანდათან ვითარდება ჰემარტროზიდან ქრონიკულ სინოვიტამდე და სასახსრე ზედაპირის გაფართოებულ ეროზიამდე, რაც მთავრდება სახსრების დესტრუქციის ბოლო სტადიით, ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიით,⁴⁰ რომელიც ხშირად ვლინდება სიცოცხლის მეორე ათწლეულში, განსაკუთრებით თუ პროფილაქტიკური თერაპია არ

არის ხელმისაწვდომი ან არაადეკვატურია.

- სისხლდენამ კუნთებში შეიძლება გამოიწვიოს სახსრების დეფორმაცია და კონტრაქტურა, განსაკუთრებით სუკის ან ტყუპ კუნთში. ფიქსირებული მოქნილობის კონტრაქტურები იწვევს მობილობის შეზღუდვას და მნიშვნელოვან ფუნქციურ დაქვეითებას. ამიტომ საჭიროა მისი პრევენცია.
- ართროპათიის გამწვავებისას, სახსრის მოძრაობის დიაპაზონი და შეშუპება ხშირად იკლებს სინოვიუმის და კაფსულის პროგრესირებადი ფიბროზის გამო. როდესაც სახსარი გამაგრდება, შესაძლებელია ტკივილი შემცირდეს ან გაქრეს.
- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის შეფასების შესაბამისი რენტგენოგრაფიული ტექნიკა დამოკიდებულია პროგრესირების სტადიაზე.
- MRI გამოიყენება ადრეული ართროპათიის შესაფასებლად. ის აჩვენებს რბილ ქსოვილებსა და ადრეულ ოსტეოქონდრალურ ცვლილებებს.
- ულტრაბერითი გამოკვლევა გამოიყენება რბილი ქსოვილებისა და პერიფერიული ხრტილების პათოლოგიის შესაფასებლად ადრეული ჰემოფილური ართროპათიის დროს.
- რენტგენოგრაფია არ არის მგრძნობიარე ადრეული ცვლილებების მიმართ და გამოიყენება გვიანი ართროპათიული ცვლილებების შესაფასებლად.
- იხილეთ თავი 11: შედეგების შეფასება.

ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მკურნალობა

- მკურნალობის მიზანია ჰემარტროზების სიხშირის შემცირება, სახსრების ფუნქციის გაუმჯობესება, ტკივილის შემსუბუქება და პაციენტის დახმარება, გააგრძელოს ან განაახლოს ყოველდღიური ცხოვრების ნორმალური აქტივობა.
- ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მკურნალობის ვარიანტები დამოკიდებულია ბევრ ფაქტორზე, მათ შორის:
 - მდგომარეობის სტადია;
 - სიმპტომები;
 - პაციენტის ასაკი;
 - გავლენა პაციენტის ცხოვრების წესსა და ფუნქციურ შესაძლებლობებზე;
 - ხელმისაწვდომი რესურსები.
 - ტკივილი კონტროლი შესაბამისი ანალგეტიკებით.
- იხილეთ თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა - ტკივილის მართვა.

ფიზიოთერაპია ჰემოფილური ართროპათიისთვის

- ფიზიოთერაპია, რომლის მიზანია კუნთების გაძლიერება და ფუნქციის შენარჩუნება, ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მკურნალობის აუცილებელი კომპონენტია.
- ფიზიოთერაპიის ინტენსივობა თანდათან უნდა

გაიზარდოს და ადაპტირდეს პრევენციული ზომების შესაბამისად; ფიზიოთერაპია ნაკლებად ინტენსიური უნდა იყოს პაციენტებში, რომელთაც აქვთ CFC ჩანაცვლებითი თერაპიის შეზღუდული წვდომა.

- ფაქტორ-კონცენტრატებზე შეზღუდული წვდომის პირობებში, ფიზიოთერაპია შეიძლება ჩატარდეს ფაქტორებით ჩანაცვლებითი თერაპიის გარეშე, თუ მკურნალობა კოორდინირებულია გამოცდილი მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ, რომელიც სპეციალიზირებულია ძვალ-კუნთოვან სისტემაში.⁴⁷
- თუ ფიზიოთერაპიის შედეგად დაიწყო სისხლდენა, შეიძლება საჭირო გახდეს პერიოდული პროფილაქტიკა. ფიზიოთერაპიის გარდა დამატებით გამოიყენება სხვა მეთოდებიც, როგორიცაა ვარჯიში, მანუალური თერაპია, ელექტროთერაპია და ჰიდროთერაპია.⁴⁸

რეკომენდაცია 10.3.1:

- **ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, WFH რეკომენდაციას უწევს კომბინაციას - რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპიის სისხლდენის სიხშირის შესამცირებლად და ფიზიოთერაპიას კუნთების სიძლიერისა და ფუნქციის შესანარჩუნებლად. ფიზიოთერაპია შეიძლება ჩატარდეს ფაქტორებით ან მის გარეშე. ეს დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად ხელმისაწვდომია ფაქტორ-კონცენტრატები და როგორი რეაქცია აქვს პაციენტს თერაპიაზე. CB**
- სხვა კონსერვატიული მკურნალობა მოიცავს შემდეგს:
 - თაბაშირის დადება სერიულად, დეფორმაციების გამოსასწორებლად;
 - გამწვევი მოწყობილობები;
 - კორსეტები და ორთოპედიული საშუალებები მტკივნეული და არასტაბილური სახსრების შესანარჩუნებლად;
 - სიარულის ან მოძრაობის დამხმარე საშუალებები წონის მატარებელ სახსრებზე ზეწოლის შესამცირებლად;
 - ადაპტირება სახლთან, სკოლასთან ან სამუშაო გარემოსთან, რაც საშუალებას აძლევს პაციენტს მონაწილეობა მიიღოს საზოგადოებრივ საქმიანობაში, ხელს უწყობს დასაქმებასა და ყოველდღიურ აქტივობებში.

რეკომენდაცია 10.3.2:

- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში სახსრების ართროპათიის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით, WFH რეკომენდაციას უწევს არაქირურგიულ ზომებს, როგორიცაა სამაგრი,

ორპედიული ძირები, მოძრაობის დამხმარე საშუალებები, თაბაშირი და გამწვევი მოწყობილობები მოქნილობის კონტრაქტურების გამოსასწორებლად. ეს შეიძლება გაკეთდეს ფაქტორების ჩანაცვლებით ან მის გარეშე. CB

ქირურგიული ჩარევები

- თუ არაქირურგიული ზომები ვერ უზრუნველყოფს ტკივილის შემცირების და ფუნქციის გაუმჯობესებას, შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული ჩარევა.
- კონკრეტული მდგომარეობიდან გამომდინარე ქირურგიული პროცედურები შეიძლება მოიცავდეს შემდეგს:
 - სინოვექტომია და სახსრის დებრიდმენტი, საჭიროების შემთხვევაში;³⁸
 - ართროსკოპია სახსარშია ადჰეზიების გასათავისუფლებლად და იმპინჯმენტის გამოსასწორებლად, განსაკუთრებით ტერფის ან იდაყვის სახსარში;⁵¹
 - სახსარგარე რბილი ქსოვილის გამოთავისუფლება კონტრაქტურების სამკურნალოდ;⁵²
 - ოსტეოტომია კუთხოვანი დეფორმაციის გამოსასწორებლად;
 - გარე ფიქსატორები დეფორმაციის კორექციისთვის;⁵³
 - სახსრის პროთეზირება (მუხლის, ბარძაყის, მხრის, იდაყვის ან ტერფის);⁵⁴
 - რადიოკაპიტელარული ართროპათიის მქონე პაციენტებისთვის რადიალური თავის ამოკვეთა;⁵⁵
 - ართროდები ტერფის მტკივნეული ართროპათიისთვის.
- ადექვატური რესურსები, მათ შორის პროფილაქტიკა (მაგ., CFC-ების საკმარისი მარაგი) და პოსტოპერაციული რეაბილიტაცია, ხელმისაწვდომი უნდა იყოს ნებისმიერი ქირურგიული პროცედურის წარმატების მხარდასაჭერად.⁵⁶⁻⁵⁸

რეკომენდაცია 10.3.3:

- **ქრონიკული ჰემოფილური ართროპათიის მქონე პაციენტებს, რომლებისთვისაც მკურნალობის არაქირურგიულმა მეთოდებმა ვერ უზრუნველყო ტკივილის დამაკმაყოფილებელი შემსუბუქება და ფუნქციის გაუმჯობესება, WFH რეკომენდაციას უწევს გაიარონ კონსულტაცია ორთოპედ სპეციალისტთან ქირურგიული ვარიანტების შესახებ, რომელიც შეიძლება მოიცავდეს:**
 - სახსრის სინოვექტომია და რეაბილიტაცია;
 - ართროსკოპია სახსარშია ადჰეზიების გასათავისუფლებლად და იმპინჯმენტის გამოსასწორებლად;
 - სახსარგარე რბილი ქსოვილის განთავისუფლება კონტრაქტურების სამკურნალოდ;

- **ოსტეოტომია კუთხოვანი დეფორმაციის გამო-სასწორებლად;**
- **ართროდუზი (ტერფის);**
- **სახსრების ენდოპროთეზირება ართროტის ტერმინალურ სტადიაზე.**
- **შენიშვნა: იმისათვის, რო გაიზარდოს ნებისმიერი ქირურგიული პროცედურის წარმატების ალბათობა, საჭიროა CFC-ების ან სხვა შესაბამისი ჰემოსტატიკური საშუალებების (მაგ. შემოვლითი აგენტები ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებისთვის) ადეკვატური მიწოდება და პოსტოპერაციული რეაბილიტაციის სერვისები. CB**
- იხილეთ აგრეთვე თავი 7: სპეციფიკური სისხლდენების მკურნალობა - სისხლდენა სახსრებში და ცხრილი 7-2; თავი 8: კოაგულაციური ფაქტორების ინჰიბიტორები - ჰემოფილია A/ჰემოფილია B - ქირურგიული და ინვაზიური პროცედურები; და თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

10.4 | სისხლდენა კუნთებში

- სისხლდენა შეიძლება მოხდეს სხეულის ნებისმიერ კუნთში, ხშირად ტრავმის ან უცარი დაჭიმვის შედეგად.
- სისხლდენა კუნთებში განისაზღვრება, როგორც კუნთში სისხლდენის ეპიზოდი, რომელიც ფასდება კლინიკურად და/ან ვიზუალურად. ის ზოგადად ასოცირდება ტკივილთან და/ან შეშუპებასთან და ფუნქციის დაქვეითებასთან, მაგ., კოჭლობა, ასოცირებული სისხლდენასთან ქვედა კიდურის კუნთებში.⁵⁹
- კუნთებში სისხლდენის ადრეული იდენტიფიკაცია და სათანადო მართვა მნიშვნელოვანია მუდმივი კონტრაქტურის, განმეორებითი სისხლდენის და მოგვიანებით ფსევდოსიმპტომების წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად.⁶⁰
- კუნთებში სისხლდენის სიმპტომებია:
 - დისკომფორტი კუნთში და კიდურის შენარჩუნება კომფორტის მდგომარეობაში;
 - ძლიერი ტკივილი კუნთის აქტიური შეკუმშვის ან დაჭიმვის დროს;
 - კუნთის დაძაბულობა და მგრძნობელობა პალპაციისას;
 - შეშუპება.
- კუნთების სისხლდენის ადგილები, რომლებიც დაკავშირებულია ნეიროვასკულარულ დაზიანებასთან, როგორიცაა კიდურების მომხრელი ღრმა კუნთების ჯგუფები, საჭიროებს სასწრაფო მკურნალობას მუდმივი დაზიანებისა და ფუნქციის დაკარგვის თავიდან ასაცილებლად. ეს ჯგუფები მოიცავს:
 - o ილიოფსოას კუნთი (ბარდაყის ნერვის დამბლის

- რისკი);
- o ზედაპირული და ღრმა უკანა წვივის კუნთი (უკანა წვივის და ღრმა კანჭის ნერვების დაზიანების რისკი);
- o წინამხრის მომხრელი კუნთების ჯგუფი (ვოლკმანის იშემიური კონტრაქტურის რისკი)
- სისხლდენა ასევე შეიძლება მოხდეს უფრო ზედაპირულ კუნთებში, როგორიცაა ორთავა კუნთი, ბარდაყის უკანა ჯგუფის კუნთები, ოთხთავა და დუნდულა კუნთები.
- არსებობს მტკიცებულება, რომ კუნთოვანი ულტრაბგერითი კვლევა (MSKUS) შეიძლება გამოსადეგი იყოს კუნთების სისხლდენისა და სხვა რეგიონალური ტკივილის სინდრომების დიფერენცირებისთვის.^{61,62} თუმცა, თუ პაციენტს ან ექიმს აქვს ეჭვი კუნთებში სისხლდენაზე ან უჭირს სისხლდენის წარმოშობის იდენტიფიცირება, ჰემოსტატიკური მკურნალობა რეკომენდირებულია უშუალოდ დამადასტურებელი კვლევების დაწყებამდე.

შედეგების ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია

- არანამკურნალევმა სისხლდენამ კუნთებში შეიძლება გამოიწვიოს კომპარტმენტ სინდრომი (ღრმა კუნთების სისხლდენა და ხერხეულ სივრცეში) მეორადი ნეიროვასკულარული და მყესების დაზიანებით, კუნთების კონტრაქტურით და ნეკროზით. გარდა ამისა, დაზიანებულმა კუნთმა, თუ არ მოხდა მისი რეაბილიტაცია, შეიძლება მოახდინოს მეორადი ზემოქმედება მიმდებარე სახსარზე.⁶³
- საუკეთესო შედეგის მისაღწევად საუკეთესო პრაქტიკაა კუნთების სისხლდენის მკურნალობა CFC-ით ჩანაცვლებით დაუყოვნებლივ, იდეალურ შემთხვევაში, როდესაც პაციენტი ამოიცნობს დისკომფორტის პირველ ნიშნებს ან ტრავმის შემდეგ. ფაქტორ-კონცენტრატებით ჩანაცვლებითი თერაპია უნდა გაგრძელდეს მანამ, სანამ სისხლდენის სიმპტომები და ნიშნები არ გაქრება, როგორც წესი, 5-7 დღის განმავლობაში ან მეტ ხანს, თუკი ადგილი აქვს მორეციდივე სისხლდენებს ან ნეიროვასკულარული სიმპტომების გაუარესებას.⁶⁴⁻⁶⁶ (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)
- ხშირად საჭიროა განმეორებითი ინფუზიები, განსაკუთრებით თუ არსებობს კომპარტმენტ სინდრომის პოტენციური რისკი და/ან თუ საჭიროა რეაბილიტაცია.^{2,67}
- იხილეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები. სისხლდენის მართვისთვის ჰემოფილიის ინჰიბიტორული ფორმის მქონე პაციენტებში.

რეკომენდაცია 10.4.1:

- **ჰემოფილიით დაავადებულ ყველა პაციენტს, რომელსაც აქვს სისხლდენა კუნთებში, დაუ-**

ყოვნებლივ უნდა ჩაუტარდეს შედეგების ფაქტორით ჩანაცვლებითი თერაპია და, საჭიროების შემთხვევაში, სისხლდენასთან დაკავშირებული ნეიროვასკულარული გართულებების მონიტორინგი. CB

კლინიკური მონიტორინგი და მართვა

- მნიშვნელოვანია პაციენტის მუდმივი მონიტორინგი შესაძლო კომპარტმენტ სინდრომზე. სინდრომის სიმპტომებია მზარდი ტკივილი, მგრძნობელობის დაკარგვა, ფუნქციის დაკარგვა და სისხლის მიწოდების დარღვევა დისტალურ მიდამოში. ეჭვის არსებობის შემთხვევაში უნდა გაიზომოს კომპარტმენტ წნევა.
- ტკივილი უნდა შეფასდეს რეგულარულად, რადგან ეს არის კომპარტმენტ სინდრომის დროს წნევის არაპირდაპირი საზომი.
- კუნთებში მწვავე სისხლდენის დროს შეიძლება საჭირო გახდეს ტკივილის მართვის პროტოკოლის ესკალაცია ტკივილის შემსუბუქების მიზნით. (იხ. თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მართვა - ტკივილის მართვა.)
- ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპიის ან სხვა შესაბამისი ჰემოსტატიკური თერაპიის გარდა, კლინიკის ტემპა, როგორც კუნთებში მწვავე სისხლდენის დამხმარე მართვა შეიძლება გამოიყენონ შემდეგი ზომები:
 - დაზიანებული კუნთის დასვენება;
 - დაზიანებული უბნის მაღლა აწევა, თუკი შესაძლებელია; ამან შეიძლება ხელი შეუწყოს შეშუპების შემცირებას.⁶⁸
 - საჭიროების შემთხვევაში, დაზიანებული კიდური მოთავსება კომფორტის მდგომარეობაში და ფუნქციურ პოზიციაზე შეცვლა, როდესაც ტკივილი იკლებს.
 - ტკივილის შესამსუბუქებლად ყინულის/ცივი საფენების დადება კუნთის გარშემო 15-20 წუთის განმავლობაში, ყოველ 4-6 საათში. ყინული დადება პირდაპირ კანზე არაა რეკომენდირებული.
- აგრეთვე იხილეთ „ფიზიოთერაპია და რეაბილიტაცია კუნთებში სისხლდენის დროს“ ქვემოთ.

რეკომენდაცია 10.4.2:

- ჰემოფილიით დაავადებული ყველა პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ სისხლდენა კუნთებში, WFH რეკომენდაციას უწევს ტკივილის დეტალურ კლინიკურ შეფასებას და მონიტორინგს WHO-ის ტკივილის შკალის მიხედვით, რადგან კუნთებში სისხლდენის დროს ტკივილი შეიძლება იყოს შექცევადი ნეიროვასკულური და ქსოვილის დაზიანების ადრეული მაჩვენებელი.
- შენიშვნა: მიუხედავად იმისა, რომ ტკივილის

შეფასების მრავალი შკალა არსებობს, სასურველია WHO-ს ტკივილის შკალის გამოყენება, რადგან ეს არის მარტივი და უნივერსალური ინსტრუმენტი, რომელიც იძლევა ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში ტკივილის ერთგვაროვანი გაზომვის და ზოგად პოპულაციასთან შედარების საშუალებას, რაც მნიშვნელოვანია როგორც ჰემოფილიის მკურნალობის სრულყოფისთვის, ასევე სამეცნიერო კვლევებისთვის. CB

კომპარტმენტ სინდრომი

- ნეიროვასკულური დისბალანსი არის ძვალ-კუნთოვანი სისტემის გადაუდებელი შემთხვევა და საჭიროებს პირდაპირ, მუდმივ დაკვირვებას და მონიტორინგს ფასციოტომიის საჭიროებაზე. ფაქტორების დონის ასამაღლებლად და შესანარჩუნებლად პროფილაქტიკა უნდა ჩატარდეს 5-7 დღის განმავლობაში ან უფრო ხანგრძლივად, სიმპტომების მიხედვით, ფიზიოთერაპიასა და რეაბილიტაციასთან ერთად, რათა აღდგეს საბაზისო კუნთების ფუნქცია.⁶⁹⁻⁷¹ (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)
- თუ კლინიკურად საეჭვოა კომპარტმენტ სინდრომი, უნდა გაიზომოს წნევა. თუ კომპარტმენტ სინდრომი დადასტურდა, ფასციოტომია უნდა ჩატარდეს კომპარტმენტ სინდრომის დაწყებიდან 12 საათის განმავლობაში.⁷²⁻⁷⁴ დაგვიანებულ ფასციოტომიას აქვს გართულების ძალიან მაღალი რისკი და ამიტომ უკუნაჩვენებია.⁷⁵
- დროული ფასციოტომია ასოცირდება პაციენტის მდგომარეობის გაუმჯობესებასთან, მათ შორის კუნთებისა და ნერვების დაზიანების შემცირებასთან. მამოძრავებელი ნერვის დეფიციტის განვითარების შემდეგ, ფასციოტომია იზვიათად უზრუნველყოფს ფუნქციის სრულ აღდგენას.
- თუ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში, არსებობს გაურკვევლობა ჰემოსტატიკური პასუხის ადეკვატურობასთან დაკავშირებით, რაც შეიძლება მოხდეს მაღალი რეაგირების ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებში, შეიძლება გამართლებული იყოს უფრო ხანგრძლივი დაკვირვება, რათა თავიდან იქნას აცილებული ფასციოტომია და უკონტროლო სისხლდენის რისკი პროცედურის შემდეგ. თუმცა, ფასციოტომიის ჩატარების ნებისმიერმა შეფერხებამ კომპარტმენტის სინდრომის დადგენის შემდეგ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების აღდგენის არაოპტიმალური შედეგები და ფუნქციის შემდგომი დაკარგვა.⁷⁶

რეკომენდაცია 10.4.3:

- კუნთოვანი სისხლდენის მქონე ჰემოფილები, რომლებსაც აქვთ კომპარტმენტის სინდრომი და ნეიროვასკულური დარღვევები, საჭიროებენ ფას-

ციოტომიას სიმპტომების დაწყებიდან 12 საათის განმავლობაში, სანამ ქსოვილის ნეკროზის გამო არ მოხდება შეუქცევადი დაზიანება. CB

ფიზიოთერაპია და რეაბილიტაცია კუნთებში სისხლდენის დროს

- ფიზიოთერაპია უნდა დაიწყოს ტკივილის შემცირებისთანავე და თანდათან უნდა გაიზარდოს მისი ინტენსივობა, რათა აღდგეს კუნთების სრული სიგრძე, სიძლიერე და ფუნქცია.^{15,73} ფიზიოთერაპია და რეაბილიტაცია უნდა ჩატარდეს ჰემოფილიის მკურნალობაში გამოცდილი ფიზიოთერაპევტის მეთვალყურეობის ქვეშ:
 - ფიზიოთერაპიისა და რეაბილიტაციის დროს უზრუნველყოფილი უნდა იყოს შესაბამისი პროფილაქტიკური დაფარვა. როდესაც ფაქტორებისა და რესურსებისა ხელმისაწვდომობა ლიმიტირებულია, სარეაბილიტაციო პერიოდში ფიზიოთერაპია შეიძლება ჩატარდეს ფაქტორების ჩანაცვლების გარეშე, თუ მკურნალობა კოორდინირებულია ძვალ-კუნთოვან სისტემაში გამოცდილი მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ.⁴⁷
 - საჭიროების შემთხვევაში, ნებისმიერი კონტრაქტურის გამოსასწორებლად გამოიყენება სერიული თაბაშირი.
 - ნერვის დაზიანების დროს საჭიროა დამხმარე სამაგრის გამოყენება.
 - ფიზიოთერაპიის დროს პაციენტი რეგულარულად უნდა გამოიკითხოს ტკივილზე, რაც შეიძლება მიუთითებდეს განმეორებით სისხლდენაზე.⁷⁷

სისხლდენა თედო-სუკის კუნთში

- სისხლჩაქცევებმა თედო-სუკის კუნთში შეიძლება გამოიწვიოს კუნთოვანი სისტემის დაზიანება; ამიტომ, დროული და ეფექტური ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია ან სხვა შესაბამისი ჰემოსტატიკური თერაპია აუცილებელია, რათა მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი ამასთან დაკავშირებული გართულებები.⁶⁵
- სისხლჩაქცევას თედო-სუკის კუნთში აქვს სპეციფიკური გამოვლინებები, რამაც ზოგჯერ შეიძლება შეცდომაში შეგვიყვანოს.⁶⁸ სიმპტომები შეიძლება იყოს ტკივილი მუცლის ქვედა ნაწილში, ილიაში და/ან ზურგის ქვედა ნაწილში, მჯდომარე პოზიციიდან გასწორების ან ადგომის უნარობა; ტკივილი ბარდაყის სახსრის გაშლისას, მაგრამ არა ბრუნვისას.⁶⁴ თედო-სუკის კუნთში სისხლდენის სიმპტომები შეიძლება იყოს ისეთივე, როგორიც მწვავე აპენდიციტის სიმპტომები, ბლუმბერგის დადებითი ნიშნის ჩათვლით (მობრუნებული მგრძნობელობა).⁹ ასევე შეიძლება იყოს ისეთივე,

როგორც სისხლდენისას ბარდაყის სახსარში.

- შეიძლება იყოს ბარდაყის მედიალური პარესთეზია ან ბარდაყის ნერვის კომპრესიის სხვა ნიშნები, როგორიცაა პატელას მყესის რეფლექსის დაკარგვა, ოთხთავა კუნთის სისუსტე და საბოლოოდ კუნთების ატროფია.⁹
- თედო-სუკის კუნთში სისხლდენის შემთხვევაში პაციენტებს დაკვირვებისა და ტკივილის მართვის მიზნით შეიძლება დასჭირდეთ ჰოსპიტალიზაცია.
- შეიძლება მითითებული იყოს მკაცრი წოლითი რეჟიმი. ყავარჯნების გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული, რადგან კუნთების შეკუმშვამ შეიძლება გააძლიეროს ტკივილი და სისხლდენა.⁶⁴⁻⁶⁶
- დიაგნოზის დადასტურება და პაციენტის გამოჯანმრთელების მონიტორინგი უნდა მოხდეს ვიზუალიზაციის კვლევების გამოყენებით (ულტრაბგერითი, CT სკანირება,⁵⁹ ან MRI78).⁶⁴⁻⁶⁶
- ფიზიკური აქტივობა უნდა შეიზღუდოს მანამ, სანამ ტკივილი არ გაქრება და ბარდაყის გაშლა არ გაუმჯობესდება. თედოს სრული გაშლის, სრული აქტივობისა და ფუნქციის აღსადგენად, ასევე ხელახალი სისხლდენის თავიდან ასაცილებლად აუცილებელია ფიზიოთერაპიის ფრთხილად შერჩეული კურსი.⁶⁴⁻⁶⁶
- თუ ნარჩენი ნერვ-კუნთოვანი დეფიციტი გრძელდება, შეიძლება საჭირო გახდეს დამატებითი ორთოპედიული მხარდაჭერა, რათა თავიდან იქნას აცილებული ბარდაყის ოთხთავა კუნთის სისუსტით გამოწვეული მუხლის მოხრა.
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2 და თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.

10.5 | ფსევდოსიმსივნეები

- ფსევდოსიმსივნე არის პოტენციურად საშიში მდგომარეობა კიდურებისთვის და სიცოცხლისთვის, რომელიც დამახასიათებელია ჰემოფილიისთვის.
- ვითარდება რბილი ქსოვილებში, კერძოდ კუნთებში სისხლჩაქცევების არაადეკვატური მკურნალობის შედეგად. ძირითადად ეს ხდება ძვლის მიმდებარე კუნთში, რომელიც შეიძლება მეორადად იყოს ჩართული.
- მკურნალობის გარეშე, ფსევდოსიმსივნე შეიძლება გახდეს მასიური, გამოიწვიოს ზეწოლა მიმდებარე ნეიროვასკულარულ სტრუქტურებზე და შესაძლოა გამოიწვიოს პათოლოგიური მოტეხილობები.
- კანზე, ზემოდან შეიძლება განვითარდეს ფისტულა.
- ფსევდოსიმსივნეები შეიძლება შეფასდეს და სერიული დაკვირვება მოხდეს ულტრაბგერითი კვლევის საშუალებით.
- ფსევდოსიმსივნის უფრო დეტალური და ზუსტი შეფასება შეიძლება მიღებულ იქნას კომპიუტერული

ტომოგრაფიისა და MRI-ით.

რეკომენდაცია 10.5.1:

- **ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ სისხლდენა რბილ ქსოვილებში და შესაძლო ფსევდოსიმსივნეები, WFH რეკომენდაციას უწევს მოხდეს კლინიკური შეფასება რენტგენოგრაფიის, ულტრაბგერითი და მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახულების გამოყენებით, საჭიროების მიხედვით.**
- **შენიშვნა:** მიუხედავად იმისა, რომ ულტრაბგერა გამოიყენება რბილი ქსოვილების ფსევდოსიმსივნეების სერიული შეფასებისთვის, ქირურგიულ ჩარევამდე, MRI იძლევა უფრო დეტალურ ინფორმაციას.
- **შენიშვნა:** შეიძლება ნაჩვენები იყოს კომპიუტერული-ტომოგრაფიული სკანირება ან კომპიუტერული ტომოგრაფიული ანგიოგრაფია, განსაკუთრებით თუ არსებობს დიდი ფსევდოსიმსივნი და/ან პრეოპერაციული დაგეგმვის დროს. CB
- ფსევდოსიმსივნის მართვა დამოკიდებულია მის ლოკაციაზე, ზომაზე, ზრდის ტემპზე და მიმდებარე სტრუქტურებზე ზემოქმედებაზე. ვარიანტები მოიცავს ფაქტორების ჩანაცვლებით თერაპიას, მონიტორინგს, ასპირაციას, რადიაციას, ქირურგიულ ამოკვეთას და ქირურგიულ აბლაციას.
- ადრეული, მცირე ზომის ფსევდოსიმსივნეებისთვის შეიძლება ჩატარდეს ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპიის ხანმოკლე კურსი (6-8 კვირა) და ფსევდოსიმსივნის მონიტორინგი შეიძლება მოხდეს სერიული ულტრაბგერითი სკრინინგის გამოყენებით. თუ ფსევდოსიმსივნი მცირდება, უნდა გაგრძელდეს ფაქტორებითი ჩანაცვლებითი თერაპია განმეორებით ულტრაბგერითი შეფასებასთან კომბინაციაში 4-6 თვის განმავლობაში. (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)

რეკომენდაცია 10.5.2:

- **ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც უვითარდებათ ადრეული მცირე ფსევდოსიმსივნეები (psReudocapsule-ის მიღებამდე) და რომლებსაც არ აქვთ წვდომა რეგულარულ პროფილაქტიკაზე, WFH ურჩევს შედედების ფაქტორის ჩანაცვლებითი თერაპიის მოკლე კურსს (6-8 კვირა). CB**
- ფსევდოსიმსივნეების მკურნალობა კომპლექსურია და დაკავშირებულია პოტენციური გართულებების მაღალ მაჩვენებელთან. თერაპიული მეთოდები მოიცავს ემბოლიზაციას, დასხივებას, კანქვეშა მკურნალობას, ქირურგიულ მოცილებას და მკვდარი

ღრუს შევსებას.⁹

- ფსევდოსიმსივნის ასპირაციამ, ფიბრინის გერმენტიკის ინექციებთან, არტერიულ ემბოლიზაციასთან და სხივურ თერაპიასთან ერთად შესაძლოა განკურნოს ზოგიერთი მცირე დაზიანება.^{81,82}
- დიდი ფსევდოსიმსივნეების შემთხვევაში შეიძლება საჭირო გახდეს ქირურგიული ჩარევა. საჭიროა ფსევდოსიმსივნის მოცილება ფსევდოკაფსულით - და არა ჰემატომის ევაკუაცია.
- მუცლის/მენჯის მსხვილი ფსევდოსიმსივნეების ქირურგიული რეზექცია, რომლებიც განსაკუთრებულ სირთულეს წარმოადგენენ ჰემოფილიის ქირურგიულ მკურნალობაში, უნდა ჩატარდეს მხოლოდ ჰემოფილიის მკურნალობაში გამოცდილი ქირურგიული ჯგუფის მიერ. დიდი სიმსივნეების მოსაშორებლად რეკომენდებულია წინასაოპერაციო ემბოლიზაცია.

რეკომენდაცია 10.5.3:

- **ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებსაც უვითარდებათ დიდი ფსევდოსიმსივნეები, WFH რეკომენდაციას უწევს ფსევდოსიმსივნის ქირურგიულ ამოკვეთას ფსევდოკაფსულით, რომელიც უნდა შეასრულოს მხოლოდ ჰემოფილიაში გამოცდილმა ქირურგიულმა ჯგუფმა, ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრში, თუ ეს შესაძლებელია. განმეორებითი სისხლდენის თავიდან ასაცილებლად ქირურგიული ჩარევის შემდეგ აუცილებელია მონიტორინგი და გრძელვადიანი პროფილაქტიკა.**
- **შენიშვნა:** ოპერაციიდან პირველი წლის განმავლობაში ფაქტორების დონის მერყეობამ შეიძლება გაზარდოს ხელახალი სისხლდენის რისკი. ამიტომ, ფაქტორების დონის მონიტორინგი და ოპტიმალური კორექცია უმნიშვნელოვანესია. CB
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2; თავი 8: შედედების ფაქტორის ინჰიბიტორები - ჰემოფილია A/ჰემოფილია B - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები; და თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

10.6 | მოთხილობები

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ოსტეოპენიისა და ოსტეოპოროზის მაღალი სიხშირის მიუხედავად მოთხილობები არც ისე ხშირია. შესაძლოა ამის მიზეზა პაციენტთა დაბალი აქტივობა.⁸³
- თუმცა, ჰემოფილური ართროპათიის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ მოთხილობების რისკი დაქვეითებული მობილობის მქონე სახსრის ირგვლივ და ოსტეოპოროზის მქონე ძვლებში.
- მოთხილობის მკურნალობა მოითხოვს დაუყო-

ნებლივ ჩანაცვლებითი თერაპიას ფაქტორებით.⁸³⁻⁸⁵ იდეალურ შემთხვევაში, პაციენტები უნდა იმყოფებოდნენ უწყვეტ პროფილაქტიკაზე (CFC-ს მაღალი დოზებით). ფაქტორების დონე მინიმუმ ერთი კვირის განმავლობაში შენარჩუნებული უნდა იქნეს 50 სე/დლ-ზე მაღლა.^{11,83-85} შემდგომი 10-14 დღის განმავლობაში, სანამ მოტეხილობა სტაბილიზდება და რბილი ქსოვილების სისხლდენის თავიდან იქნება აცილებული, შესაძლებელია ფაქტორის შედარებით დაბალი დონის შენარჩუნება. (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)

რეკომენდაცია 10.6.1:

- WFH-ს რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებს, რომლებსაც აქვთ მოტეხილობები, დაუყოვნებლივ უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატებით ან სხვა ჰემოსტატიკური საშუალებებით. სისხლდენის კონტროლის მიზნით უნდა შენარჩუნდეს ფაქტორების საკმარისად მაღალი დონე ერთი კვირის ან მეტი ხნის განმავლობაში. მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია მოტეხილობით გამოწვეულ სისხლდენის ალბათობაზე. შემდგომი 10-14 დღის განმავლობაში, სანამ მოტეხილობა სტაბილიზდება, რბილ ქსოვილებში სისხლდენის თავიდან ასაცილებლად შეიძლება შენარჩუნდეს ფაქტორების შედარებით დაბალი დონე. კომპარტმენტ სინდრომის რისკის არსებობის გამო ძალიან მნიშვნელოვანია კლინიკური მონიტორინგი. CB
- მკურნალობის გეგმა უნდა იყოს მორგებული კონკრეტულ მოტეხილობაზე და მოიცავდეს შესაბამის პრევენციულ დაფარვას, თუ საჭიროა ოპერაცია.
- შეძლებისდაგვარად, თავიდან უნდა ავიცილოთ სრული წრიული თაბაშირი და გაყოფილი ყალიბი, განსაკუთრებით ადრეულ სტადიებზე. სასურველია არტაშანის გამოყენება.⁸³ განსაკუთრებით წინამხრის მოტეხილობების დროს კომპარტმენტ-სინდრომის თავიდან აცილების მიზნით აუცილებელია მონიტორინგი.
- ღია/ინფიცირებული მოტეხილობებისთვის გამოყენებული უნდა იქნას გარე ფიქსატორები.⁸⁶
- უნდა ვერიდოთ ხანგრძლივი იმობილიზაციას, თუ ეს შესაძლებელია, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს მოძრაობის დიაპაზონის მნიშვნელოვანი შეზღუდვა მიმდებარე სახსრებში.^{83,84}
- ფიზიოთერაპია უნდა ჩატარდეს მოტეხილობის სტაბილიზაციისთანავე, რათა აღდგეს მოძრაობის დიაპაზონი, კუნთების სიძლიერე და ფუნქცია.³³

რეკომენდაცია 10.6.2:

- ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებისთვის, რომლებსაც აქვთ მოტეხილობები, WFH რეკომენდაციას უნევს თაბაშირზე არტაშანის გამოყენებას, რათა თავიდან იქნას აცილებული კომპარტმენტ-სინდრომი (განსაკუთრებით ადრეულ სტადიაზე) და ღია/ინფიცირებული მოტეხილობების დროს კი რეკომენდაციას უნევს გარე ფიქსატორების გამოყენება. CB

რეკომენდაცია 10.6.3:

- ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებს, რომლებსაც აქვთ მოტეხილობები, WFH ურჩევს თავიდან აიცილონ ხანგრძლივი იმობილიზაცია და ურჩევს ფიზიოთერაპიასა და რეაბილიტაციას, როგორც კი მოტეხილობა სტაბილიზდება, რათა აღდგეს მოძრაობის დიაპაზონი, კუნთების სიძლიერე და ფუნქცია. CB
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2; თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები - ჰემოფილია A/ჰემოფილია B - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები; და თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

10.7 | ორთოპედიული ქირურგია ჰემოფილიის დროს

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ ორთოპედიული ოპერაცია, საუკეთესო შედეგები მიიღწევა სპეციალურ ჰემოფილიის ცენტრებში, სადაც კვალიფიცირებული მულტიდისციპლინური გუნდები გადიან ტრენინგს ასეთი პაციენტების მკურნალობისთვის ინდივიდუალური მიდგომების გამოყენებით.^{5,11}
- მრავალსაფეხურიანმა შერჩევითმა ქირურგიამ, ერთდროული ან ეტაპობრივი ჩარევით შეიძლება ერთდროულად ხელი შეუწყოს სიარულის და ზოგადი ფუნქციის უფრო სწრაფ აღდგენას. მნიშვნელოვანია ასევე ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპია⁸⁷ ან სხვა ჰემოსტატიკური აგენტების გონივრულ გამოყენება. (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლდენის მკურნალობა - ცხრილი 7-2.)
- მიზანშეწონილია ადგილობრივი მოქმედების კოაგულანტების გამოყენება. ქროილობის ინფინტრაცია ადგილობრივი საანესთეზიო საშუალებებით (ლიგნოკაინი/ლიდოკაინი და/ან ბუპივაკაინი) ადრენალინის და ფიბრინის გერმენტიკის/სპრეის საშუალებით საჭიროა გამონადენის გასაკონტროლებლად ფართო ქირურგიულ არეებში მუშაობისას.^{56, 88,89}

- ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში პოსტ-ოპერაციული მოვლა გარდა ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპიისა (სასურველია უწყვეტი ინფუზია) ან სხვა პროფილაქტიკისა მოითხოვს ტკივილის მონიტორინგს და ხშირად ანალგეტიკების უფრო მაღალ დოზებს უშუალო პოსტოპერაციულ პერიოდში.⁵⁶
- მნიშვნელოვანია კარგი კომუნიკაცია პოსტოპერაციულ რეაბილიტაციის ჯგუფთან.³³ ჩატარებული ოპერაციის დეტალების და სახსრის ინტრა-ოპერაციული მდგომარეობის ცოდნა ხელს შეუწყობს შესაბამისი სარეაბილიტაციო პროგრამის დაგეგმვას.
- ოპტიმალური ფუნქციური შედეგის მისაღწევად,³³ როგორც კომპლექსური მკურნალობის ნაწილი, საჭიროა როგორც პრეოპერაციული, ასევე პოსტოპერაციული ფიზიოთერაპია.

რეკომენდაცია 10.7.1:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებს, რომლებსაც ესაჭიროებათ ორთოპედიული ოპერაცია, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც არის გამონადენი დახურვის დროს, ასევე მკვდარი სივრცე ან ღრუები, WFH რეკომენდაციას უწევს ადგილობრივი მოქმედების კოაგულანტების გამოყენებას და ქრილობის ინფილტრაციას ადგილობრივი ანესთეტიკებით (ლიგნოკაინი/ლიდოკაინი და/ან ბუპივაკაინი). დიდ ქირურგიულ არეებში ოპერაციების დროს სისხლდენის გასაკონტროლებლად გამოიყენება ადრენალინი და ფიბრინის გერმენტეკა/სპრეი. CB

რეკომენდაცია 10.7.2

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებიც საჭიროებენ ორთოპედიულ ოპერაციას, WFH რეკომენდაციას უწევს ფაქტორების ჩანაცვლებით თერაპიას, ასევე ტკივილის მონიტორინგს, ანალგეტიკების უფრო მაღალი დოზებით გამოყენებას უშუალო პოსტოპერაციულ პერიოდში. CB

რეკომენდაცია 10.7.3:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, ორთოპედიული ოპერაციის პოსტოპერაციულ პერიოდში, WFH რეკომენდაციას უწევს ეტაპობრივ რეაბილიტაციას ჰემოფილიის მართვაში გამოცდილი ფიზიოთერაპევტის მიერ. CB
- იხილეთ თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2; თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები - ჰემოფილია A/ჰემოფილია B - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები; და თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

10.8 | ენდოპროთეზირება

- ენდოპროთეზირება ნაჩვენებია ჩამოყალიბებული ჰემოფილური ართროპათიის შემთხვევაში, თანმხლები ტკივილით და ფუნქციური დარღვევით, რომელიც არ ექვემდებარება არაქირურგიულ ან სხვა სახის ქირურგიულ მკურნალობას.
- ენდოპროთეზირება უნდა ჩატარდეს მხოლოდ ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებში, გამოცდილი ორთოპედი ქირურგების მიერ, შესაბამისი ჰემატოლოგიური და ლაბორატორიული მხარდაჭერით.
- ასეთ ცენტრებს უნდა ყავდეს მულტიდისციპლინური გუნდი, რომელშიც შედის მედდა, სოციალური მუშაკი და ფიზიოთერაპევტი, რომლებიც იცნობენ ჰემოფილიით დაავადებულთა მოთხოვნებს, რომლებიც გადიან ართროპლასტიკას.⁹⁰

ჰემოსტაზი პერიოპერაციულ პერიოდში

- ჰემოსტაზი გადამწყვეტია ქირურგიული პროცედურის წარმატებისთვის. პლაზმური ფაქტორის დონეები, რომლებიც საჭიროა შენარჩუნებული იყოს ოპერაციის სხვადასხვა ფაზის დროს, აღწერილია მე-7 თავში: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა - ცხრილი 7-2. ზოგიერთი ცენტრი იყენებს ფაქტორების ჩანაცვლებითი თერაპიის უწყვეტ ინფუზიას, განსაკუთრებით პირველი 72 საათის განმავლობაში, რაც უფრო თანმიმდევრულად ინარჩუნებს ფაქტორის დონეს.
- დადასტურებულია, რომ პერიოპერაციულ პერიოდში ანტიფიბრინოლიზური საშუალებების და ფიბრინის გერმენტეკის გამოყენება ამცირებს სისხლის დაკარგვას. თუმცა არ არსებობს კონსენსუსი პოსტოპერაციული მკურნალობის ხანგრძლივობის შესახებ.⁹²
- ჩვეულებრივ არ არის საჭირო ღრმა ვენების თრომბოზის პროფილაქტიკა იმ პაციენტებში, ვინც იტარებს ართროპლასტიკას ფაქტორების დაფარვის ქვეშ, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც ოპერაციის შემდგომი პერიოდის განმავლობაში პლაზმაში შენარჩუნებულია ფაქტორის ძალიან მაღალი დონე.⁹³ (ინფორმაცია ოპერაციის დროს ვენური თრომბოემბოლიის და თრომბოპროფილაქტიკის შესახებ იხილეთ თავი 9: მკურნალობის სპეციფიკური საკითხები - ქირურგია და ინტერვენციული პროცედურები.)

ქირურგიული მოსაზრებები

- მუხლის არეში ხშირია ანტეროპოსტერიორული/მედოლატერალური შეუსაბამობა. ზოგჯერ შეიძლება საჭირო გახდეს მორგებული იმპლანტი. ხშირად გვხვდება მნიშვნელოვანი კუთხოვანი

დეფორმაცია, პატელარის სუბლუქსაცია და წვივის უკანა სუბლუქსაცია, რამაც შეიძლება მოითხოვოს რბილი ქსოვილების ფართო გათავისუფლება.

- ზოგ შემთხვევაში რეკომენდირებულია მუხლის ერთდროული ორმხრივი ჩანაცვლება. საჭიროების შემთხვევაში უნდა განიხილებოდეს დამატებითი პროცედურები.⁸⁷
- მუხლის ჩანაცვლების პრინციპები იგივეა, რაც ზოგადი პოპულაციისთვის. ყველაზე ხშირად გამოიყენება უკანა მასტაბილიზირებული იმპლანტანტები ან იმპლანტები ღეროებით ძვლის დეფექტებისთვის.
- ყველა შემთხვევაში, როდესაც ფიქსაცია ხდება ცემენტით, გამოყენებული უნდა იქნას ცემენტი ანტიბიოტიკით.
- წრილობა უნდა დაიხუროს საფუძვლიანად.
- არ არსებობს კონსენსუსი დრენაჟების გამოყენების შესახებ.
- არ არსებობს კონსენსუსი ფიქსაციის საუკეთესო ტიპზე თქმის სახსრის ენდოპროთეზირებისას.⁹⁴

პოსტოპერაციული ფიზიოთერაპია

- ფიზიოთერაპია უნდა დაიწყოს რაც შეიძლება მალე, სასურველია ოპერაციის დღესვე. თერაპიის კურსი ფოკუსირებული უნდა იყოს სხეულის ფუნქციების აღდგენაზე, როგორცაა მოძრაობის დიაპაზონი და კუნთების სიძლიერე, ფუნქციური ვარჯიშისა და გამძლეობის გაზრდამდე.
- სახსრის ადჰეზიების წარმოქმნის თავიდან ასაცილებლად, ადრეული მობილიზაცია და მიზანმიმართული მუშაობა მოძრაობის აღდგენაზე მეტად მნიშვნელოვანია.⁹⁵ ამ ეტაპზე ასევე ყურადღება უნდა მიექცეს წრილობების შეხორცებას და ხელახალი სისხლდენის რისკს. ფუნქციური რეაბილიტაცია უნდა იყოს მიზანი, მაგრამ მხოლოდ მას შემდეგ, როცა სხეულის ყველა შესაძლო ფუნქცია აღდგება.
- ჰემოფილიის ცენტრის ფიზიოთერაპევტები ზოგადად საუკეთესო რესურსია უსაფრთხო და კომპლექსური ამბულატორიული პროგრამის შემუშავებისთვის. ალტერნატიულად, ფიზიოთერაპევტი, რომელიც მკურნალობს ჰემოფილებს, შეიძლება დაუკავშირდეს ფიზიოთერაპევტს პაციენტის საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით, პოსტოპერაციული დახმარების დასაგეგმად.⁵⁷

რეკომენდაცია 10.8.1:

- **WFH-ის რეკომენდაციით, ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს სახსრის ენდოპროთეზირება უნდა ჩაუტარდეთ მხოლოდ დადასტურებული ჰემოფილური ართროპათიის შემთხვევაში, რომელიც არ რეაგირებს არაქირურგიულ ან სხვა ქირურგიულ მკურნალობაზე და რომელსაც თან**

ახლავს ტკივილი, სახსრის ფუნქციის დაქვეითება, ყოველდღიური ცხოვრების აქტივობებში მონაწილეობის დაკარგვა.

- **შენიშვნა: სისხლის დაკარგვის შესამცირებლად პერიოპერაციულად შესაძლებელია ტრანექსამინის მჟავისა და ფიბრინის გერმენტის გამოყენება.**
- **შენიშვნა: მოძრაობისა და კუნთების სიძლიერის აღსადგენად სასურველია ფიზიოთერაპია დაიწყოს ოპერაციის დღეს, ადრეული მობილიზაციისა და სათანადო პროგრესირებად ვარჯიშებთან ერთად. CB**

გართულებები და ვადის ხანგრძლივობის განხილვა

- მუხლის სახსრის ენდოპროთეზირების შემდეგ ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ მუხლის სახსრის უფრო დაბალი ფუნქციონალური ქულები და უფრო მეტი პოსტოპერაციული გართულებები, ვიდრე საერთო პოპულაციას. ეს ძირითადად განპირობებულია ფაქტორების დაბალი დონით და მრავალი სახსრის ჩართულობით.⁹⁶⁻⁹⁸
- მუხლის ოპერაცია არ უნდა გადაიდოს დიდი ხნით, რადგან პოსტოპერაციული შედეგი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული მუხლის დეფორმაციის ხარისხზე. თუ მუხლის დეფორმაცია 25 გრადუსზე მეტია, მაშინ ოპერაციის შედეგი არადამაკმაყოფილებელია და არსებობს პოსტოპერაციული დეფორმაციის განვითარების მაღალი რისკი.⁹⁹
- ისტორიულად, ჰემოფილიით დაავადებულ პაციენტებში ართროპლასტიკის შემდგომი ინფექციების სიხშირე უფრო მაღალი იყო, ვიდრე საერთო პოპულაციაში. თუმცა, ბოლო ათწლეულის განმავლობაში ამ ინფექციების რიცხვი შემცირდა და დღეისთვის ისეთივეა, როგორც ზოგად პოპულაციაში.⁵⁴
- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტები გვიანი მეორადი ინფექციის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ არიან.¹⁰⁰
- აივ ან HCV ინფექციით დაავადებულ პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ პროთეზირებული სახსრის ინფიცირების უფრო მაღალი რისკი.
- სახსრის შემცვლელი იმპლანტების ვადა შეიძლება იყოს ისეთივე ხანგრძლივი, როგორც ზოგად პოპულაციაში. ეს დამოკიდებულია ჰემოფილიის მკურნალი ჯგუფის კვალიფიკაციაზე, გამოყენებული იმპლანტის ტიპზე და სახსრის დაავადების სიმძიმეზე.^{54,101}
- იხილეთ თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები – ჰემოფილია A/ჰემოფილია B – ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები, და თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები – ქირურგია და ინვაზიური პროცედურები.

10.9 | კუნთოვანი სისტემის

გართულებების ფსიქოსოციალური შედეგები

- ბოლო წლებში ჰემოფილიის მკურნალობაში არსებული დიდი მიღწევების მიუხედავად, ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანები არიან ფსიქოსოციალური პრობლემების წინაშე, რომლებიც დაკავშირებულია ჰემოფილურ ძვალ-კუნთოვან გართულებებთან. კერძოდ, ეს ეხება მათ, ვინც გაიზარდა პრევენციის არსებობამდე ან მათ, ვისაც ხელი არ მიუწვდებოდა პრევენციაზე.¹⁰²
- ჰემოფილიის მძიმე და საშუალო ფორმის მქონე ადამიანების კვლევამ აჩვენა, რომ უფრო მძიმე ართროპათიის მქონე ადამიანებს აქვთ ცხოვრების დაბალი ხარისხი, განსაკუთრებით ფიზიკურ სფეროში.¹⁰³
- ჰემოფილური ართროპათიის ფსიქოსოციალური შეზღუდვები შეიძლება გამწვავდეს შემდეგი ფაქტორებით:
 - სიარულის ცვლილებები;
 - რამდენიმე სახსრის დაზიანება;
 - ქრონიკული ტკივილი.
- ამდამამძიმებელი ფაქტორების ფსიქოსოციალურმა ზემოქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს:¹⁰⁴
 - დაკარგული დრო სკოლიდან ან სამსახურიდან;
 - შეზღუდვები სპორტულ აქტივობებში;
 - დაქვეითებული სოციალიზაცია და/ან იზოლაციის გაზრდა;
 - უარყოფითი თვითშეფასება, რომელიც დაკავშირებულია სხეულის იმიჯთან, მამაკაცურობასთან;
 - ნორმალურობის განცდის ნაკლებობა;
 - შეზღუდული სექსუალური ფიზიკური მოქნილობა;
 - პრობლემები პირად ურთიერთობებში;
 - როლის დაკარგვა ან/და როლის შეცვლა;
 - მომატებული დაღლილობა;
 - სირთულეებთან გამკლავების პროცესში (Coping - ამ შემთხვევაში გამკლავებას გულისხმობს) საზიანო ქცევებისკენ მიდრეკილება (მაგ, ალკოჰოლი, ნარკოტიკული საშუალებები, სიგარეტი).
- ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებში სახსრების დაავადების გამო ინვალიდობა ხშირად უფრო ადრეულ ასაკში იწყება, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში, რაც აფერხებს მათი მუშაობის უნარს სამუშაო ადგილზე. ამან შეიძლება გამოიწვიოს ადამიანების პენსიაზე გასვლა დაგეგმილზე ადრე, ასევე გამოიწვიოს როლის დაკარგვა ან ცვლილებები ცხოვრების ყველა ასპექტში, უარყოფითად იმოქმედოს ფინანსებზე.¹⁰⁴
- ფსიქოსოციალური ჩარევები უნდა იყოს მორგებული თითოეული ინდივიდის კონკრეტულ გარემოებებზე და საჭიროებებზე, მათ შორის ფიზიკურ, ემოციურ,

სოციალურ, საგანმანათლებლო და კულტურულ საჭიროებებზე.¹⁰⁵

- ინდივიდუალური ფსიქოსოციალური ჩარევის სტრატეგიები შეიძლება მიზნად ისახავდეს დაეხმარონ პაციენტს ტკივილთან და ფუნქციურ დაქვეითებასთან ადაპტაციაში¹⁰⁵ და შეიმუშაოს დაძლევის სტრატეგიები, როგორიცაა:
 - სტრესული ფაქტორების და ძლიერი მხარეების იდენტიფიცირება/ამოცნობა;
 - პრობლემების ნაწილებად დაყოფა (ანუ მიზნებისა და პრიორიტეტების დასახვა და პრობლემების სათითაოდ გადაჭრის სტრატეგიების შემუშავება);
 - ვარიანტების შესწავლა;
 - ინფორმაციის მოძიება;
 - დამხმარე სისტემების გაძლიერება;
 - ეფექტური კომუნიკაცია;
 - სიტუაციის გადახედვა;
 - ყურადღების გადატანის ტექნიკის გამოყენება;
 - პოზიტიური აზროვნება (საკუთარი თავის გამხნევება).
- ფსიქოსოციალური ჩარევა აძლიერებს პაციენტის მდგრადობას, თვითეფექტურობისა და ჯანმრთელობის, შემეცნებითი მოქნილობის, გამძლეობის, ოპტიმიზმისა და თვითდაცვის ხელშეწყობის გზით.
- თანატოლებთან ჯგუფური სწავლის შესაძლებლობები ხელს უწყობს მხარდაჭერის გაზრდას, იზოლაციის შემცირებას, ინფორმაციისადმი მიმდებლობის გაზრდას და მდგრადობის გაძლიერებას.¹⁰⁷

რეკომენდაცია 10.9.1:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ძვალ-კუნთოვანი სისტემის ქრონიკული ტკივილი ან ფუნქციური შეზღუდვები, WFH რეკომენდაციას უწევს ფსიქოსოციალურ ჩარევას, რომელიც მორგებულია თითოეული ინდივიდის სპეციფიკურ მოთხოვნილებებზე, მათი ფიზიკური, ემოციური, სოციალური, საგანმანათლებლო და კულტურული გარემოებების გათვალისწინებით. CB

რეკომენდაცია 10.9.2:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ ძვალ-კუნთოვანი სისტემის ქრონიკული ტკივილი ან ფუნქციური შეზღუდვები, WFH რეკომენდაციას უწევს კონკრეტულ ინდივიდუალურ ფსიქოსოციალურ შეფასებებს და ჩარევის სტრატეგიებს, რომლებიც მიზნად ისახავს ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას, მათ შორის ფსიქოსოციალურ კონსულტაციას, საგანმანათლებლო და დასაქმების კონსულტაციას და ფინანსურ დაგეგმვას. CB

რეკომენდაცია 10.9.3:

- ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისთვის,

რომლებსაც აქვთ ძვალ-კუნთოვანი სისტემის ქრონიკული ტკივილი ან ფუნქციური შეზღუდვები, WFH რეკომენდაციას უწევს დამხმარე ქსელების განვითარებას, თანატოლებთან ჯგუფური სწავლის შესაძლებლობებს, რათა ხელი შეუწყონ მათ უნარს გაუმკლავდნენ ძვალ-კუნთოვან გართულებებს, შეამცირონ სოციალური იზოლაცია და გააძლიერონ მდგრადობა. CB

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultra-Sound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
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):514-517.
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):1785-1790.
15. 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):136-145.
16. 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.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.
29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radio-synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. European Association of Nuclear Medicine; 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf. Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. 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;17(2):296-299.
35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in

- patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
 39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
 40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
 41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
 42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
 43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
 44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
 45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
 46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
 47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
 48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.
 49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
 50. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
 51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
 52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
 53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
 54. 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;92(8):1085-1089.
 55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
 56. 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):639-658.
 57. Lobet S, Pendeveille E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.
 58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
 59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
 60. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res*. 2016;2(2):18-21.
 61. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
 62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
 63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia*. 2014;20(3):413-420.
 64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9(6):721-726.
 65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-467.
 66. 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.
 67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
 68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
 69. 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 Surg Br*. 1983;65(1):19-23.
 70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):926-931.
 71. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(1):100-102.
 72. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):132-135.
 73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015;12(4):237-241.
 74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
 75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(1):112-115.
 76. Long B, Koefman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med*. 2019;56(4):386-397.
 77. Beeton KE, Rodríguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
 78. 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-S73.
 79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia*. 2009;15(1):253-260.
 80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop*. 1995;19(4):255-260.
 81. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotum-

- ors. Joint Bone Spine. 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia*. 2009;15(2):448-457.
 83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia*. 2002;8(2):104-111.
 84. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, 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):391-394.
 85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2008;14(3):661-664.
 86. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):52-57.
 87. 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):1741-1743.
 88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia*. 1999;5(6):392-396.
 89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie*. 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
 90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol*. 2014;5(3):75-85.
 91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(4):607-612.
 92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):402.
 93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(19):1801-1811.
 94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int*. 2018;28(5):459-467.
 95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015;21(4):e300-e305.
 96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):33-38.
 97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):664-668.
 98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):85-91.
 99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglu AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(3):358-363.
 100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011;17(5):e831-e832.
 101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018;24(2):299-306.
 102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017;23(5):682-688.
 103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-48.
 104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707.
 105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
 106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Konttinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):48-55.
 107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10958.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ მოიძიოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 11: შედეგების შეფასება

პრადიპ მ. პუნუსი¹ | ბრაიან მ. ფელდმანი² | პიეტ დე კლუინი³ | მანუელ ა. ბაარსლაგი⁴ | რადოსლავ კაჩმარეკი⁵ | ჯონი მაჰლანგუ⁶ | მარგარეტ ვ. რაგნი⁷ | გლენ ფ. პირსი⁸ | ალოკ სრივასტავა⁹

- 1 ორთოპედიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი
- 2 პედიატრიის დეპარტამენტი, ტორონტოს უნივერსიტეტი, რევმატოლოგიის განყოფილება, ავადმყოფი ბავშვების საავადმყოფო, ტორონტო, ON, კანადა
- 3 Van Creveldkliniek, უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი უტრეხტი, უტრეხტი, ნიდერლანდები
- 4 ბემელი, ნიდერლანდები
- 5 პედიატრიის დეპარტამენტი, ინდიანას უნივერსიტეტის სამედიცინო სკოლა, ინდიანაპოლისი, ინდიანა, აშშ
- 6 მოლეკულური მედიცინისა და ჰემატოლოგიის დეპარტამენტი, ვიტვატერსრანდის უნივერსიტეტი, ჯანდაცვის ეროვნული ლაბორატორია, იოჰანესბურგი, სამხრეთ აფრიკა
- 7 ჰემატოლოგიის/ონკოლოგიის განყოფილება, მედიცინის დეპარტამენტი, პიტსბურგის უნივერსიტეტის სამედიცინო ცენტრი, პიტსბურგი, პენსილვანია, აშშ
- 8 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა
- 9 ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

რეკომენდაციებად იდენტიფიცირებული ყველა განცხადება ეფუძნება კონსენსუსს და აღინიშნება შემდეგნაირად: CB

11.1 | შესავალი

- მკურნალობის ოპტიმიზაციისა და ეკონომიკურად გამართლებული კლინიკური გადაწყვეტილებების მისაღებად საჭიროა მკურნალობის რეჟიმის როგორც მოკლევადიანი, ასევე გრძელვადიანი შედეგების ობიექტური მტკიცებულებები.¹
- შედეგი არის პაციენტის მდგომარეობა, რომელიც გამოწვეულია დაავადების ან სამედიცინო ჩარევის შედეგად. ის ფასდება კლინიკურად, მათ შორის ზოგადი და დაავადებასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის (HRQoL) შეფასების ინსტრუმენტების გამოყენებით, პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგებით (PRO) და ლაბორატორიული ტესტებით, ასევე ვიზუალიზაციის კვლევების გამოყენებით.²⁻⁷ ეს ინსტრუმენტები ზომავენ სხვადასხვა პარამეტრებს, მათ შორის აქტივობებს, სხეულის სტრუქტურას და ფუნქციას, დაავადების სიმძიმეს და ჯანმრთელობის სუბიექტურ მდგომარეობას, როგორც ეს მოგვიანებითაა აღწერილი ამ თავში.
- როგორც ზოგადი, ასევე ჰემოფილიის სპეციფიკური შეფასების ინსტრუმენტები შესაძლებელს ხდის შეფასდეს ფიზიკური დეფექტებისა და ფუნქციური შეზღუდვების ხასიათი და მათი გავლენა ჰემოფილიით დაავადებული პაციენტებისა და მათი ოჯახის წევრების ცხოვრებაზე.¹
- ამ ინსტრუმენტების მზარდი გამოყენება მოახდენს შეფასების სტანდარტიზებას და მოგვცემს ინდივიდებსა და კოჰორტებს შორის მონაცემთა შედარების საშუალებას.⁸⁻¹⁰

შედეგების შეფასების მიზნები

- შედეგების შეფასება შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინდივიდის დაავადების მიმდინარეობის

გასაკონტროლებლად, რუტინული კლინიკური ზრუნვისთვის ინფორმაციის მისაღებად, თერაპიის შედეგის შესაფასებლად და იმის დასადგენად, არის თუ არა თერაპიის შეცვლის საჭიროება. შედეგების შეფასება ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას პაციენტების ჯგუფის ჯანმრთელობის კონტროლისთვის, მოვლის ხარისხის შეფასებისა და რესურსების ადვოკატირებისთვის.

- გარდა ამისა, შედეგების შეფასება შეიძლება გამოყენებულ იქნას სამეცნიერო კვლევებისთვის, როგორცაა დაავადების ბუნებრივი მიმდინარეობის დოკუმენტირება, თერაპიის ახალი მეთოდების ტესტირება ან თერაპიის სხვადასხვა მეთოდის შედარება.
- გამოკვლევები ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ შეიძლება გამოყენებულ იქნას მკურნალობის დანახარჯებთან დაკავშირებული ინფორმირებული გადაწყვეტილებების მისაღებად.

11.2 | შედეგების შეფასება ჰემოფილიაში

- ჰემოფილიის დროს შედეგების შეფასება უნდა მოიცავდეს ორ ასპექტს: დაავადებასთან დაკავშირებული შედეგების შეფასებას და თერაპიასთან დაკავშირებული შედეგების შეფასებას.
- დაავადებასთან დაკავშირებული შედეგები ეხება ჰემოსტატიკური თერაპიის ეფექტურობას და აისახება ისეთ შედეგებზე, როგორიცაა:
 - სისხლდენების სიხშირე;
 - სისხლდენის გავლენა ძვალ-კუნთოვან და სხვა სისტემებზე მოკლე და გრძელვადიან პერიოდში, ჰემოფილიის ფსიქოსოციალური ზემოქმედების ჩათვლით.
- თერაპიასთან დაკავშირებული შედეგების მონი-

ტორინგი უნდა მოხდეს პერსპექტიული და სისტემატური გეგმის გამოყენებით და უნდა მოიცავდეს ჰემოფილიით დაავადებული იმ ადამიანების ინჰიბიტორის სკრინინგს და ტესტირებას, რომლებიც მკურნალობენ შედეგების ფაქტორ-კონცენტრატებით (CFCs) (იხ. თავი 8: შედეგების ფაქტორის ინჰიბიტორები.)

- CFC ჩანაცვლებითი თერაპიის სხვა ნაკლებად გავრცელებული გართულებებია თრომბოზი და ალერგიული/ანაფილაქსიური რეაქციები. (იხ. თავი 9: მენეჯმენტის სპეციფიკური საკითხები.)

სისხლდენის სიხშირე

- სისხლდენის სიხშირე (განსაკუთრებით სისხლდენა სახსრებსა და კუნთებში) და პასუხი მკურნალობაზე იყო ჰემოსტატიკური თერაპიის ეფექტურობის ყველაზე მნიშვნელოვანი ინდიკატორი და საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის გრძელვადიანი შედეგების საუკეთესო სუროგატი წინასწარმეტყველი.
- პაციენტის ან მისი მომვლელის მიერ ყველა სისხლდენა უნდა იყოს დოკუმენტირებული რეალურ დროში, მანუალური ან ელექტრონული დღიურის, ანდა ანგარიშგების სხვა სისტემების გამოყენებით. პერიოდულად (მინიმუმ წელიწადში ერთხელ) ის უნდა გაანალიზდეს ჰემოფილიის მკურნალი ექიმის მიერ სტანდარტული პროტოკოლის გამოყენებით. (იხ. თავი 2: ჰემოფილიის კომპლექსური მკურნალობა – საშინაო თერაპია – თვითმართვა.)
- სისხლდენა ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში საჭიროებს დოკუმენტაციას ნევროლოგიურ და კუნთოვან ფუნქციებზე, მისი პოტენციური ზემოქმედების გამო.
- სახსრებსა და კუნთებში სისხლდენის კლინიკურ განსაზღვრაში არსებული პოტენციური სირთულეების გათვალისწინებით, ამ მნიშვნელოვანი პარამეტრის დოკუმენტირების თანმიმდევრულობის უზრუნველსაყოფად, დაცული იქნას თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების სამეცნიერო და სტანდარტიზაციის კომიტეტის მიერ განსაზღვრული კრიტერიუმები.¹¹
- სისხლდენა სახსრებში განისაზღვრება, როგორც „აურის“ უჩვეულო შეგრძნება სახსარში, რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილთან კომბინაციაში¹¹:
 - სახსარში კანის შეშუპების და ტემპერატურის თანდათან მატება;
 - ტკივილის თანდათან მატება;
 - კიდურის მოძრაობის დიაპაზონის თანდათან შეზღუდვა.
- სისხლდენა კუნთებში განისაზღვრება კლინიკურად და/ან ვიზუალიზაციის კვლევებით. ის ზოგადად ასოცირდება ტკივილთან და/ან შეშუპებასთან და მოძრაობის შეზღუდვასთან სანყის მდგომარეობასთან შედარებით.¹¹

- ახალშობილებში და მცირეწლოვან ბავშვებში კიდურის მოძრაობის შეზღუდვა შეიძლება მიუთითებდეს სისხლდენაზე სახსრებსა ან კუნთებში.¹¹
- შემუშავებულია სახსრებსა და კუნთებში სისხლდენის ჰემოსტატიკური თერაპიის ეფექტურობის განმარტებები და ის გამოყენებული უნდა იქნას მკურნალობის შედეგების დოკუმენტირებისას. (იხ. თავი 7: სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა – ცხრილი 7-1.)

რეკომენდაცია 11.2.1:

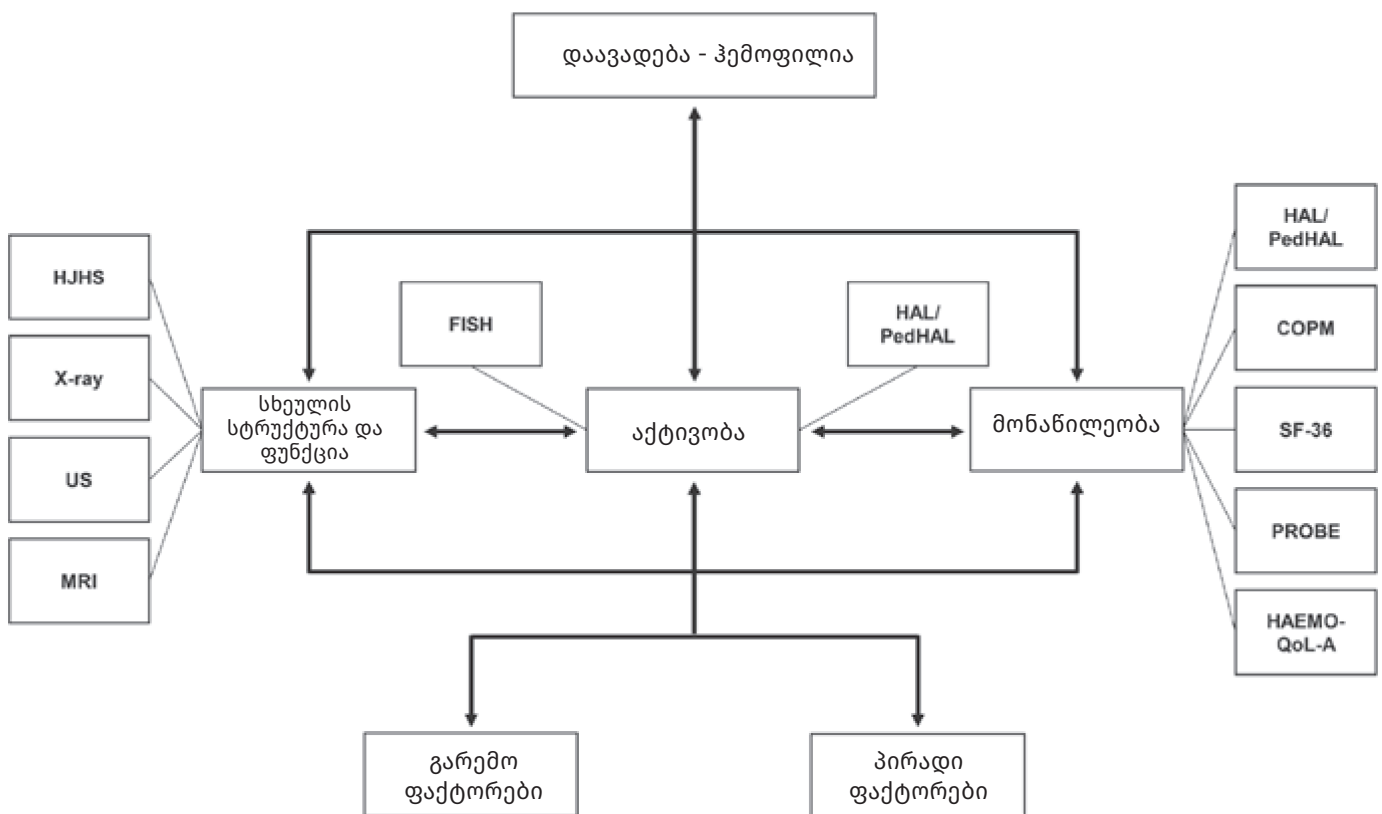
- **მედიკოსებს, რომელნიც ზრუნავენ ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანებზე, WFH რეკომენდაციას უწევს, უზრუნველყონ, რომ პაციენტების ან მათი მომვლელების მიერ დოკუმენტირებული იყოს სისხლდენის ყველა ეპიზოდი რეალურ დროში და განიხილული იქნას მედიკოსებთან ერთად სულ მცირე ყოველწლიურად. განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს სახსარშიდა, ინტრამუსკულარულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემის სისხლდენებს. გამოყენებული უნდა იყოს თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების სამეცნიერო და სტანდარტიზაციის კომიტეტის მიერ განსაზღვრული სტანდარტული კრიტერიუმები. CB**

ტკივილის შეფასება ჰემოფილიის დროს

- ჰემოფილიის დროს ტკივილი შეიძლება იყოს მწვავე (სისხლდენის დროს), ქრონიკული (ართროპათიის შედეგად), ან ორივე ერთდროულად.
- ჰემოფილიასთან დაკავშირებული ტკივილი შეიძლება შეფასდეს ერთგანზომილებიანი რიცხვითი ან ვიზუალური შეფასების სკალის გამოყენებით¹², როგორიცაა Wong-Baker FACES შკალა^{13,14}, ტკივილის მრავალგანზომილებიანი კითხვარებით, როგორიცაა McGill-ის ზოგადი ტკივილის კითხვარი¹⁵, ტკივილის მოკლე კითხვარით (BPI)^{16,17} ან დაავადების სპეციფიკური ინსტრუმენტებით, როგორიცაა ჰემოფილიის ტკივილის მრავალგანზომილებიანი კითხვარი (MHPQ).
- ტკივილის შეფასება შესაძლებელია აგრეთვე ქვეშკალის მეშვეობით ცხოვრების ხარისხის როგორც ზოგადი¹⁸, ისე დაავადების სპეციფიკური კითხვარებით¹⁹; ასევე ერთობლივი შეფასების სპეციფიკურ ინსტრუმენტებით, როგორიცაა Gilber-ის შკალა²⁰ და ჰემოფილიის სახსრების ჯანმრთელობის ქულათა სისტემა (HJHS)²¹.
- ტკივილი ყველაზე უკეთ შეფასდება და ემორჩილება მკურნალობას კომპლექსური თერაპიის პირობებში.¹⁶

დომენები საყრდენ-მამოძრავებელ და სხვა სისტემებზე სისხლდენის გავლენის შესაფასებლად

- ჰემოფილიის პირობებში, რეკომენდებულია შედეგების შეფასება ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) ფუნქციონირების, ინვალიდობის და ჯანმრთელობის საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICF) მოდელის დომენების მიხედვით^{22,23}.
- ICF-ის თანახმად, ინვალიდობისა და ჯანმრთელობის შეფასება უნდა იყოს ფოკუსირებული დაავადების ზემოქმედებაზე სხეულის სტრუქტურებსა და ფუნქციებზე, აქტივობებზე და მონაწილეობაზე.
- ამ დომენებზე შეიძლება გავლენა იქონიოს ინდივიდუალურმა კონტექსტუალურმა ფაქტორებმა, რომლებიც ასახავენ პიროვნების მდგომარეობასა და ფონს და მოიცავს როგორც გარემოს, ასევე პიროვნულ ფაქტორებს.
- გარემო ფაქტორები მოიცავს ფიზიკურ, სოციალურ და ქცევით გარემოს, რომელშიც ადამიანი ცხოვრობს და ახორციელებს ყოველდღიურ საქმიანობას.
- პიროვნული ფაქტორები მოიცავენ ისეთ ასპექტებს, რომლებიც არაა აუცილებელი იყოს ინდივიდის ჯანმრთელობის მდგომარეობის ნაწილი, როგორიცაა ასაკი, სქესი და ადგილობრივი მკვიდრის სტატუსი.
- იხილეთ სურათი 11-1 ICF მოდელისა და შედეგების შეფასების ინსტრუმენტების განხილვისათვის დომენის მიხედვით.



სქემა 11-1 ფუნქციონირებისა და ჯანმრთელობის საერთაშორისო კლასიფიკაციის (ICF) მოდელი, დომენთან დაკავშირებული შედეგების შეფასების ინსტრუმენტებით. COPM, პროდუქტიულობის კანადური პროფესიული საზომი; FISH, ფუნქციური დამოუკიდებლობის ინდექსი ჰემოფილიის დროს; HAEMO-QoL-A, ჰემოფილიის სპეციფიკური ცხოვრების ხარისხის კითხვარი მოზრდილებისთვის; HAL, ჰემოფილიის სამოქმედო სია; HJHS, ჰემოფილიის ჯანმრთელობის ერთობლივი ქულები; MRI, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია; PaedHAL, ჰემოფილიის აქტივობების სია ბავშვებისთვის; PROBE, პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგები, ტვირთი და გამოცდილება; SF-36, მოკლე 36-პუნქტიანი კითხვარი; US, ულტრაბგერა

- ცხოვრების ხარისხის კონცეფცია (QoL) კომპლექსურიადა მოიცავს ადამიანის სოციალური, კულტურული, ეკონომიკური და ფიზიკური გარემოს მრავალ მახასიათებელს, ასევე ფიზიკურ და ფსიქიკურ ჯანმრთელობას.^{4,22}
- ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი (HRQoL) არის ჯანმრთელობის მდგომარეობის თვითშეფასების სინონიმი; HRQoL გაზომვები, როგორც წესი, მოიცავს ICF მოდელის რამდენიმე ასპექტს²⁵. მნიშვნელოვანია, რომ ეს გამოიყენება არა იზოლირებულად, არამედ სხეულის სტრუქტურის, ფუნქციისა და აქტივობების შესაფასებლად.
- შედეგების შეფასების ინსტრუმენტების უმეტესობა დადასტურებულია უფროსი ასაკის ბავშვებისთვის, თუმცა ძალიან ცოტაა დაავადების სპეციფიკური ინსტრუმენტები, რათა შეფასდეს შედეგები ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე მცირეწლოვან

ბავშვებში (ანუ 4 წელზე უმცროსი ასაკის ბავშვებში), მაშინ როცა ისინი ამ პერიოდში იწყებენ გრძელვადიან პროფილაქტიკას და ინჰიბიტორის განვითარების შანსები ყველაზე მაღალია.

- სახსრების კარგი ჯანმრთელობისა და სისხლდენის დაბალი სიხშირის მქონე ბავშვებში სამედიცინო ჩარევის შემდეგ მცირე ცვლილებების გამოვლენისთვის ინსტრუმენტების მგრძნობელობა შეზღუდულია და ამიტომ ეს საჭიროებს დამატებით ყურადღებას.²⁶

11.3 | სხეულის სტრუქტურა და ფუნქცია

- სხეულის სტრუქტურა ეს არის სხეულის ანატომიური ნაწილები, ორგანოები, კიდურები და მათი კომპონენტები.^{22,24}
- სხეულის ფუნქცია, ეს არის ამ სისტემების ფიზიოლოგიურ ფუნქციები, როგორიცაა მოძრაობის დიაპაზონი, ძალა და სახსრების სტაბილურობა.
- ჰემოფილიის დროს ეს ეხება, მაგალითად, სახსრებისა და კუნთების სპეციფიკური ჯგუფების მდგომარეობას, რომელიც შეფასებულია როგორც კლინიკურად, ასევე რენტგენოლოგიურად.

სხეულის სტრუქტურისა და ფუნქციის რეკომენდებული ზომები ჰემოფილიის დროს

- ჰემოფილიის ერთობლივი ჯანმრთელობის ქულათა სისტემა (HJHS) ფიზიკური გამოკვლევის ინსტრუმენტებიდან ყველაზე კარგადაა შესწავლილი როგორც ბავშვებში, ასევე მოზრდილებში.^{21,27,28} (იხ. სურათი 11-2.)
- პეტერსონის რენტგენოლოგიური ქულათა სისტემა²⁹ ყველაზე ფართოდ გამოიყენება სახსრის სტრუქტურის ვიზუალიზაციისათვის. თუმცა ეს შეფასება არ არის მგრძნობიარე ადრეული ცვლილებების მიმართ; ამიტომ ართროპათიის შესაფასებლად შემუშავებულია უფრო მგრძნობიარე ინსტრუმენტები (იხ. ცხრილი 11-1.)
- მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) სავარაუდოდ ყველაზე მგრძნობიარე მეთოდია სახსრის სტრუქტურის შესაფასებლად. არსებობს მრავალი ქულათა სისტემა, რომლებიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას MRI-ით^{30,31} ართროპათიის რაოდენობრივად შეფასებისთვის თუმცა, ეს მეთოდი ძვირადღირებული და შრომატევადია. ამასთანავე რთული შესასრულებელია პატარა ბავშვებში. (იხ. ცხრილი 11-2.)

ცხრილი 11-1. პეტერსონის რენტგენოლოგიური ქულათა სისტემა²⁹

რენტგენოლოგიური ცვლილება	გამოვლინება	ქულები
ოსტეოპოროზი	არ აღინიშნება	0
	აღინიშნება	1
ეპიფიზის გაფართოება	არ აღინიშნება	0
	აღინიშნება	1
სუბქონდრალური ზედაპირის არაერთგვაროვნება	არ აღინიშნება	0
	მსუბუქად	1
	გამოხატული	2
	მკვეთრად გამოხატული	2
სახსრის სივრცის შევიწროება	არ აღინიშნება	0
	<50%	1
	>50%	2
სუბქონდრალური კისტის წარმოქმნა	არ აღინიშნება	0
	1 კისტა	1
	> 1 კისტა	2
ეროზიები სახსრის კიდებზე	არ აღინიშნება	0
	აღინიშნება	1
შეუსაბამობა სახსრის ზედაპირებს შორის	არ აღინიშნება	0
	მსუბუქად	1
	გამოხატული	1
	მკვეთრად გამოხატული	2
დეფორმაცია (დახრილობა და/ან ძვლების გადაადგილება)	არ აღინიშნება	0
	მსუბუქად	1
	გამოხატული	2

a სახსრების შესაძლო ქულები: 0-13 ქულა თითოეული სახსრისთვის (საერთო შესაძლო ქულა, 6 × 13 = 78).

Subject ID #: _____

Name of Physiotherapist: _____

Assessment #: _____

Date: _____

Time: _____

yyyy / mm / dd

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow	Right Elbow	Left Knee	Right Knee	Left Ankle	Right Ankle
Swelling	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Duration (swelling)	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Muscle Atrophy	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Crepitus on motion	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Flexion Loss	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Extension Loss	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Joint Pain	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Strength	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE	☐ NE
Joint Total						

Sum of Joint Totals

NE = Non-Evaluable

Global Gait Score

+

(☐ NE included in Gait items)

HJHS Total Score

=

Swelling

0 = No swelling
1 = Mild
2 = Moderate
3 = Severe

Crepitus on Motion

0 = None
1 = Mild
2 = Severe

Duration

0 = No swelling
or < 6 months
1 = ≥ 6 months

Flexion Loss**Contralateral:**

0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°

Normative Tables:

0 = within range
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Muscle Atrophy

0 = None
1 = Mild
2 = Severe

Extension loss (from hyperextension)**Contralateral:**

0 = < 5°
1 = 5° - 10°
2 = 11° - 20°
3 = > 20°

Normative tables:

0 = within range
1 = 1° - 4°
2 = 5° - 10°
3 = > 10°

Joint Pain

0 = No pain through active range of motion
1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
2 = Pain through active range

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

Within available ROM

0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)

NE = Non-evaluable

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

0 = All skills are within normal limits
1 = One skill is not within normal limits
2 = Two skills are not within normal limits
3 = Three skills are not within normal limits
4 = No skills are within normal limits
NE = Non-evaluable

NOTE: There is an accompanying instruction manual and worksheets that are required when administering the HJHS**General Comments:**

Hemophilia Joint Health Score 2.1 , © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Used under license by The Hospital for Sick Children

სურათი 11-2

სახსრების მდგომარეობის შეფასება ჰემოფილიის დროს 2.1 – ქულათა შემაჯამებელი ცხრილი.42 ხელმისაწვდომია: http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf

ცხრილი 11-2. IPSTG MRI-ს ქულათა სისტემა ჰემოფილური ართროპათიის შესაფასებლად⁴³

რბილი ქსოვილების ცვლილებები	ეფუზია/ჰემართროზი	მცირე საშუალო დიდი	(1) (2) (3)
	სინოვიალური ჰიპერტროფია	მცირე საშუალო დიდი	(1) (2) (3)
	ჰემოსიდერინი	მცირე საშუალო დიდი	(1) (2) (3)
რბილი ქსოვილი ცვლილებების ქვექულები		მაქსიმუმ 9 ქულა	–
ოსტეოქონდრალური ცვლილებები	ზედაპირული ეროზია, სუბქონდრულ ქერქის ან სახსრების კიდეების ჩათვლით	ნებისმიერი ზედაპირის ეროზია მინიმუმ ერთი სუბქონდრალური კისტა	(1)
	სასახსრე ზედაპირის ნახევრის ან მეტის ეროზია მინიმუმ ერთ ძვალში სუბქონდრალური ცისტები	სუბქონდრალური კისტა სულ მცირე ორ ძვალში, ან კისტოზური ცვლილებები, რომელიც მოიცავს სასახსრე ზედაპირის მესამედს ან მეტს მინიმუმ ერთ ძვალში მაინც	(1)
		სახსრის ხრტილის ქსოვილის ნებისმიერი დაკარგვა	(1)
	ხრტილის დეგრადაცია	სახსრის ხრტილის მთლიანი მოცულობის ნახევრის ან მეტის დაკარგვა სულ მცირე ერთ ძვალში	(1)
		სახსრის ხრტილის სრული დაკარგვა ერთ ძვალში მაინც ზოგიერთ უბანში	(1)
		სახსრის ხრტილის სრული სისქის დაკარგვა, მათ შორის სახსრის ზედაპირის ნახევარი მინიმუმ ერთ ძვალში მაინც	(1)
ოსტეოქონდრალური ცვლილებების ქვესკალა		მაქსიმუმ 8 ქულა	–

აბრევიატურები: IPSTG, საერთაშორისო პროფილაქტიკის შემსწავლელი ჯგუფი; MRI, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია.

ამჟამად ჰემოფილური ართროპათიის შესაფასებლად ხელმისაწვდომია ულტრაბგერითი (US) შეფასების სისტემები³²⁻³⁵ რომელსაც შეუძლია აღმოაჩინოს სახსრის გამონაჟონი,³⁶ სახსრის ადრეული³⁷ და სუბკლინიკური დაავადება,³⁸ ასევე ხელი შეუწყოს მკურნალობის დაცვას³⁹ (იხ. ცხრილი 11-3.).

ცხრილი 11-3. HEAD-US ქულათა სისტემის მეთოდი

დაავადების აქტივობა (სინოვიტი)		ქულები
ჰიპერტროფიული სინოვიალური გარსი		
0. არ აღინიშნება/მინიმალური		0
1. მსუბუქი/საშუალო		1
2. მწვავე		2
სახსრის ზედაპირების დაზიანება		
ხრტილი		
0. ნორმალური		0
1. ექოტექსტურის ანომალიები, სასახსრე ხრტილის სისქის ნაწილობრივი/სრული ფოკალური დაკარგვა, რომელიც მოიცავს სამიზნე ზედაპირის <25%-ს		1
2. სასახსრე ხრტილის სისქის ნაწილობრივი/სრული დაკარგვა, რომელიც მოიცავს სამიზნე ზედაპირის ≤50%-ს		2
3. სასახსრე ხრტილის სისქის ნაწილობრივი/სრული დაკარგვა, რომელიც მოიცავს სამიზნე ზედაპირის 50%-ზე მეტს.		3
4. ხრტილის სრული დესტრუქცია ან სასახსრე ხრტილის ვიზუალიზაციის არარსებობა სამიზნე ძვლოვან ზედაპირზე		4
ძვალი		
1. ნორმალური		0
2. სუბქონდრალური ძვლის მსუბუქი დარღვევები სანყისი ოსტეოფიტებით/გარეშე სახსრის ირგვლივ		1
3. დაზიანებული სუბქონდრალური ძვლის დაზიანება ეროზიებით/გარეშე და გამოხატული ოსტეოფიტების არსებობა სახსრების ირგვლივ		2

აბრევიატურები: HEAD-US, ჰემოფილიის ადრეული ართროპათიის გამოვლენა ულტრაბგერით. იდაყვი, მხრის დისტალური ეპიფიზის წინა მხარე; მუხლი, ბარძაყის ბლოკადა; ტერფი, თალუსის გუმბათის წინა მხარე.

- US-ის შეფასების ალგორითმები შეიძლება იყოს შედარებით სუბიექტური, მაგრამ მათი სანდოობა შეიძლება გაუმჯობესდეს, თუ შეფასებას შეასრულებს ჰემოფილიის ექიმი, რომელიც აქვს გამოცდილება ძვალ-კუნთოვანი სისტემის US-ში.³⁵
- არსებობს მტკიცებულება, რომელიც ადასტურებს რომ ძვალ-კუნთოვანი ულტრაბგერითი (MSKUS) კვლევა შეიძლება იყოს გამოსადეგი მტკიცებულება ჰემოფილური ართროპათიის კლინიკურ შეფასებასა და მართვაში, რადგან მას შეუძლია განასხვავოს სახსრების სისხლდენა, სახსრების ანთება, კუნთების სისხლდენა და სხვა რეგიონალური ტკივილის სინდრომები.^{40,41} თუმცა, ნებისმიერ შემთხვევაში, თუ პაციენტი ან ექიმი ეჭვობს სახსრების ან კუნთების მწვავე სისხლდენაზე ან უჭირს სისხლდენის შეფასება, ჰემოსტატიკური მკურნალობა რეკომენდირებულია დაუყოვნებლივ დამადასტურებელი გამოკვლევების ჩატარებამდე.

11.4 | აქტივობები და მონაწილეობა

- აქტივობა გულისხმობს ინდივიდის მიერ დავალების ან მოქმედების შესრულებას. ჰემოფილიის კონტექსტში, აქტივობა ზოგადად ეხება ყოველდღიური ცხოვრების ქმედებებს (მაგ. სიარული, კიბეებზე ასვლა, კბილების გახეხვა, ტუალეტი).
- მონაწილეობა გულისხმობს ცხოვრებისეულ სიტუაციებში ჩართულობას სოციალური ურთიერთქმედების კონტექსტში.
- ხშირად ძნელია მკაფიოდ განასხვავო ამ ორი სფეროს ელემენტები და შედეგების შეფასების ინსტრუმენტები. ამიტომ, ეს ორი სფერო შედეგების შეფასებისას ხშირად გაერთიანებულია.
- ჰემოფილიის დროს აქტივობების შეფასება განისაზღვრება თვით პაციენტის მიერ მოწოდებული ინფორმაციის ან შედეგებზე დაკვირვების საფუძველზე.²²

შესრულებისა და მონაწილეობის გასაზომად რეკომენდებული ინსტრუმენტები

- ჰემოფილიის აქტივობის სია (HAL)^{15,44} არის დაავადების სპეციფიკური საზომი ინსტრუმენტი. ეს არის ზრდასრულთა თვითშეფასების ყველაზე კარგად შესწავლილი მაჩვენებელი.⁴⁵ ის თარგმნილია მრავალ ენაზე. შეერთებულ შტატებსა და დიდ ბრიტანეთში დამტკიცებულია სამი ქვეშაღა (ზედა კიდური, ძირითადი ქვედა კიდური და კომპლექსური ქვედა კიდური).^{15,16,46} (იხ. ცხრილი 11-4).

ცხრილი 11-4. ჰემოფილიის აქტივობების სია (HAL) 2005¹⁵

ქულები	
HAL მთლიანად	42
HAL დომენები	
წოლა/ჯდომა/დაჩოქილი/დგომა	8
ფეხის ფუნქციები	9
ხელის ფუნქციები	4
ტრანსპორტით სარგებლობა	3
თავის მოვლა	5
საოჯახო საქმიანობა	6
თავისუფალი აქტივობა და სპორტი	7
HAL-ის კომპონენტები	
ზედა კიდური (HAL _{upper})	9
ძირითადი ქვედა კიდური (HAL _{lowba} s)	6
კომპლექსური ქვედა კიდური (HAL _{lowcom})	9

შენიშვნა: ხელმისაწვდომია მრავალ ენაზე: <http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

- პედიატრიული ჰემოფილიის აქტივობების სია (PedHAL),⁴⁷ HAL-ის ერთ-ერთი ნაწილი. ეს არის ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვების თვითშეფასება⁴⁵ (იხ. ცხრილი 11-5.)

ცხრილი 11-5. პედიატრიული ჰემოფილიის აქტივობების სია (PedHAL) v.11⁴⁷

პუნქტი	
PedHAL მთლიანად	53
PedHAL დომენები	
წოლა/ჯდომა/დაჩოქილი/დგომა	10
ფეხის ფუნქციები	11
ხელის ფუნქციები	6
ტრანსპორტით სარგებლობა	3
თავის მოვლა	9
საოჯახო საქმიანობა	3
თავისუფალი აქტივობა და სპორტი	11

შენიშვნა: ხელმისაწვდომია: <http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

- ორივე HAL და PedHAL შემუშავებულია ჰემოფილიის მკურნალი ექიმების მიერ ნიდერლანდებში; ამდენად, შესაძლებელია სხვა კულტურულ გარემოში მისი გამოყენება არ იყოს მისაღები.^{48,49}
- ფუნქციური დამოუკიდებლობის ქულათა სისტემა ჰემოფილიაში (FISH)^{48,50} დაკვირვების ყველაზე კარგად შესწავლილი საშუალებაა ჰემოფილიით დაავადებულთათვის.⁴⁵ არსებობს მრავალი მონაცემი მისი გამოყენების შესახებ სხვადასხვა ქვეყანაში და ასაკობრივ ჯგუფში. (იხ. ცხრილი 11-6.)

ცხრილი 11-6. ფუნქციური დამოუკიდებლობის ქულათა სისტემა ჰემოფილიაში (FISH)⁴⁸

ტესტირებული აქტივობების სია		
თავის მოვლა	გადატანა	გადაადგილება
ჭამა	სკამის გადატანა	სეირნობა
თავის მოვლა	ჩაჯდომა	კიბეზე ასვლა
ბანაობა		სირბილი
ჩაცმა		

შენიშვნა: თითოეული აქტივობისთვის დამოუკიდებლობის ხარისხის მიხედვით ქულები მერყეობს 1-დან 4-მდე: 1, ვერ ასრულებს; 2, საჭიროებს დახმარებას; 3 შეუძლია აქტივობის შესრულება დახმარების გარეშე, მაგრამ არა ისე, როგორც ჯანმრთელი სუბიექტს; 4, შეუძლია აქტივობის შესრულება სხვა ჯანსაღი სუბიექტების მსგავსად. ხელმისაწვდომია: <http://elearning.wfh.org/resource/function-al-independence-score-in-hemophilia-fish/>

- პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგების, ტვირთის და გამოცდილების (PROBE) კითხვარი შეიცავს ასევე აქტივობის და მონაწილეობის ზომებს, როგორიცაა სკოლა/განათლება, დასაქმება, ოჯახური ცხოვრება და გავლენა ყოველდღიურ საქმიანობაზე^{6,7} (იხ. 11.8 პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგები).
- კანადის პროფესიული ეფექტურობის მაჩვენებელი (COPM)⁵¹ და ტორონტოს McMaster-ის პაციენტთა ინვალიდობის კითხვარი (MACTAR)⁵² არის ზოგადი ინსტრუმენტები, რომლებიც გამოიყენება ყოველდღიური საქმიანობის სფეროში ცვლილებების აღქმის შესაფასებლად. მათი გამოყენება შესაძლებელია მიზნის მიღწევის მასშტაბის შესაფასებლად.

11.5 | გარემო და პერსონალური ფაქტორები

გარემო ფაქტორები

- მიუხედავად იმისა, რომ გარემო ფაქტორები ICF მოდელის ნაწილია, ისინი ხშირად არ განიხილება, როგორც „შედეგი“, მაგრამ შეიძლება იყოს რეაბილიტაციის პროცესის ძირითადი ფაქტორი.
- გარემო ფაქტორები, რომლებიც გავლენას ახდენენ შედეგზე, ხელს უწყობენ ან აფერხებენ მკურნალობას. ეს შეიძლება იყოს ჰემოფილიის სამკურნალო კომპლექსურ ცენტრთან წვდომა, CFC-ების ხელმისაწვდომობა, სამედიცინო ცოდნა, ჯანმრთელობის დაზღვევის დაფარვა⁵³ და მანძილი ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრამდე.⁵⁴
- ჰემოფილიით დაავადებული ბავშვებისთვის ოჯახის მხარდაჭერა და საჭიროების შემთხვევაში ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრის თანამშრომელთა მიერ დამატებითი ფსიქოსოციალური დახმარება და შეფასება შეიძლება იყოს მნიშვნელოვანი ხელშემწყობი ფაქტორი.

პერსონალური ფაქტორები

- ინდივიდის პიროვნულმა სიძლიერემ ან სისუსტემ შეიძლება მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინოს მკურნალობის შედეგებზე.
- ისეთი ფაქტორების შეფასება, როგორიცაა კონტროლის ლოკუსი და ფსიქოლოგიური მახასიათებლები, როგორებიცაა გაბრაზება, დეპრესია და ოპტიმიზმი, შეიძლება გამოყენებულ იქნას ინფორმირებული ინდივიდუალური მკურნალობის ან კვლევისთვის.⁵⁵
- მკურნალობის შედეგზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ასევე პაციენტის/ოჯახის ერთგულება მკურნალობის მიმართ.^{56,57}

11.6 | ეკონომიკური ფაქტორები

- სამედიცინო დახმარების ხარჯები და მასთან დაკავშირებული სარგებელი შეიძლება რაოდენობრივად დადგინდეს და გამოიყენებული იქნას კვლევაში, პროგრამების შემუშავებაში და ადვოკატირებაში.

პირდაპირი ხარჯები

- პირდაპირი ხარჯები მოიცავს მედიკამენტების, სამედიცინო მომსახურების, ქირურგიული ჩარევისა და სამედიცინო მასალების ხარჯებს.
- ჰემოფილიის მძიმე ფორმის მქონე პაციენტებისთვის საჭირო CFCs-ის ფასი ჩვეულებრივ შეადგენს მკურნალობასთან დაკავშირებული ხარჯების 90%-ზე მეტს.⁵⁸

არაპირდაპირი ხარჯები

- არაპირდაპირი ხარჯები წარმოიქმნება ზრდასრული პაციენტებისა და პედიატრიულ პაციენტთა მშობლების მუშაობის პროდუქტიულობის შემცირებით, იმ დროის გამო, რომელსაც ისინი ატარებენ ჰემოფილიით დაავადებულ ბავშვზე ზრუნვისას.
- ავადმყოფობასთან ან სამედიცინო დახმარების ძიებასთან დაკავშირებული ხარჯები ზოგჯერ ერთნაირია, მაგრამ ხშირად განსხვავდება ქვეყნების მიხედვით.⁵⁹

11.7 | ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი

- ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი სუბიექტური ჯანმრთელობის მდგომარეობის (მოხსენებული თვით პაციენტის ან მისი ოჯახის წევრის მიერ) სინონიმია.²⁵
- HRQoL გაზომვები, როგორც წესი, არის კითხვარები, რომლებიც მიზნად ისახავს პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობის გლობალურ რაოდენობრივ შეფასებას.
- გლობალური ბუნებიდან გამომდინარე, HRQoL-ს მაჩვენებლები ხშირად უფრო ზედაპირულია მათი მასშტაბით, ვიდრე ზემოთ ჩამოთვლილი ცალკეული დომენების ინდივიდუალური მაჩვენებლები; ამიტომ, მათი გამოყენება უმჯობესია ICF დომენების სპეციფიკურ შეფასებებთან ერთად და არა იზოლირებულად.⁶⁰
- მათი გამოყენების დამატებითი გამოწვევა არის ის, რომ ისინი უნდა დადასტურდეს მათი განაცხადის ენობრივ, სოციალურ და კულტურულ კონტექსტში.

ინსტრუმენტები, რომლებიც ყველაზე მეტად გამოიყენება ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად

- EQ-5D_{2,3} და SF-36^{61,62} ფართოდ გამოიყენება ჰემოფილიის დროს ცხოვრების ხარისხის შესაფასებლად. (იხ. ცხრილები 11-7 და 11-8).

ცხრილი 11-7. EQ-5D ინსტრუმენტი⁶⁸

EQ-5D სისტემის აღწერა	EQ-VAS
მოთხოვნა	აღრიცხავს რესპონდენტის
თავის მოვლა	თვითშეფასებას ვერტიკალურ,
ჩვეულებრივი	ვიზუალურ ანალოგურ შკალაზე,
აქტივობები	რომელიც მერყეობს 0-დან
ტკივილი/	(ყველაზე ცუდი წარმოსახვითი
დისკომფორტი	ჯანმრთელობის მდგომარეობა)
შფოთვა/	100-მდე (საუკეთესო წარმოსახვითი
დეპრესია	ჯანმრთელობის მდგომარეობა)

აბრევიატურები: EQ, EuroQoL; VAS, ვიზუალური ანალოგის შკალა.

ხელმისაწვდომია სამუშაოებიანი, ხუთპუნქტიანი და ახალგაზრდული ვერსიები.

ცხრილი 11-8. 36-პუნქტიანი მოკლე ფორმის კვლევის ინსტრუმენტი (SF-36)⁶⁹

პუნქტები (n)	
SF-36 სულ	36
SF-36 დომენები	
ფიზიკური ფუნქციონირება	10
როლის შეზღუდვა ფიზიკური	4
ჯანმრთელობის პრობლემების გამო	
როლების შეზღუდვა პირადი ან	3
ემოციური პრობლემების გამო	
ენერგია/დაღლილობა	4
ემოციური კეთილდღეობა	5
სოციალური ფუნქციონირება	2
ტკივილი	2
ზოგადი ჯანმრთელობა	5

- PROBE კითხვარი ჰემოფილით დაავადებულ ადამიანებში აფასებს ცხოვრების ხარისხს დაავადების ტვირთთან ერთად.^{6,63-65}
- ჰემოფილით დაავადებული ბავშვებისთვის ფართოდ გამოიყენება კანადური ჰემოფილიის შედეგების-ბავშვთა ცხოვრების შეფასების ინსტრუმენტი (CHO-KLAT).^{4,66}
- ჰემოფილით დაავადებული მოზრდილებისთვის ფართოდ გამოიყენება ჰემოფილიის კეთილდღეობის ინდექსი⁶⁷ და ჰემოფილიის სპეციფიკური QoL კითხვარი მოზრდილებისთვის (HAEMO-QoL-A).

რეკომენდაცია 11.7.1:

- WFH-ს რეკომენდაციით ყველა პაციენტის ძვალ-კუნთოვანი სისტემა და ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობა უნდა შეფასდეს და იქნეს დოკუმენტირებული მინიმუმ ყოველწლიურად. ეს უნდა მოიცავდეს სხეულის სტრუქტურისა და ფუნქციის

შეფასებას, აქტივობის დონეს, მონაწილეობას და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებულ ცხოვრების ხარისხს შეფასებას ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ფუნქციონირების, ინვალიდობის და ჯანმრთელობის საერთაშორისო კლასიფიკაციის (WHO ICF) შესაბამისად, რამდენადაც ეს შესაძლებელია, სწორ კლინიკურ კონტექსტში.

- შენიშვნა: მაქსიმალურად უნდა იქნას გამოყენებული სტანდარტული განმარტებები და დადასტურებული ინსტრუმენტები, მათ შორის:
 - სხეულის სტრუქტურისა და ფუნქციისთვის სახსრების კლინიკური შეფასება (ყველაზე ხშირად) ხორციელდება ჰემოფილიის ერთობლივი ჯანმრთელობის სკალის (HJHS) გამოყენებით როგორც ბავშვებში, ასევე მოზარდებში.
 - იმავე დომენში, სახსრების ადრეული სტრუქტურული ცვლილებები საუკეთესოდ შეფასდება ულტრაბგერითი (US) ან მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის (MRI) გამოყენებით. გვიანი ოსტეოქონდრალური ცვლილებები შეიძლება შეფასდეს უბრალო რენტგენოგრაფიით.
 - ფუნქციური აქტივობის დონეები უნდა შეფასდეს ამ ინდივიდისთვის ყველაზე შესაფერისი ვარიანტის გამოყენებით, მათ შორის ჰემოფილიის აქტივობების სია (HAL), ჰემოფილიის აქტივობების სია ბავშვებისთვის (PedHAL) ან ფუნქციური დამოუკიდებლობის ქულათა სისტემა ჰემოფილიაში (FISH).
 - HRQoL არის შედეგის გაზომვის მნიშვნელოვანი ასპექტი, რომელიც შეიძლება შეფასდეს როგორც ზოგადი, ისე დაავადების სპეციფიკური ინსტრუმენტების გამოყენებით, მაგრამ მხოლოდ WHO ICF-ის სხვა დომენებთან ერთად. CB

11.8 | პაციენტის მიერ მოხსენიებული შედეგები

- პაციენტის მიერ მოხსენიებული შედეგები (PRO) იძლევა ანგარიშს მისი ჯანმრთელობის მდგომარეობის ანგარიში, რომელიც მომდინარეობს უშუალოდ პაციენტისგან, ექიმის ან პაციენტზე პასუხისმგებელი სხვა პირის ინტერპრეტაციის გარეშე.⁷⁰
- ის მოიცავს სიმპტომების როგორც ერთგანზომილებიან, ისე მრავალგანზომილებიან ზომებს, HRQoL-ს, ჯანმრთელობის მდგომარეობას, მკურნალობისადმი ერთგულებას, მკურნალობით კმაყოფილებას და სხვა ინდიკატორებს.⁷¹
- PRO მოიცავს ზოგად ინსტრუმენტებს, როგორიცაა EQ-5D-5L, ტკივილის მოკლე კითხვარი v2 (BPI),

ფიზიკური აქტივობის საერთაშორისო კითხვარი (IPAQ), ჯანმრთელობის კვლევის შემაჯამებელი ფორმა 36 v2 (SF-36v2), პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგების გაზომვის საინფორმაციო სისტემა (PROMIS),^{71,72} დაავადების სპეციფიკური ინსტრუმენტები, როგორიცაა HAL,⁷³ HRQoL ინდიკატორები, როგორიცაა CHO-KLAT,⁶⁶ HAEMO-QoL-A,⁵ და დაავადების ტვირთის კითხვარები, როგორიცაა PROBE.⁶

- მიუხედავად იმისა, რომ PRO ინსტრუმენტის მიერ გენერირებული მონაცემები პაციენტის აზრით შეიძლება იყოს მკურნალობის სარგებლობის მტკიცებულება, ინსტრუმენტის არჩევა უნდა იყოს მორგებული კვლევაზე ან კონკრეტული შედეგის შეფასების კლინიკურ საჭიროებაზე და არა მხოლოდ ინსტრუმენტის ფსიქომეტრიულ მახასიათებლებზე.⁷⁴

11.9 | მონაცემთა ძირითადი ნაკრები კლინიკაში ან კვლევაში გამოსაყენებლად

- ჯანდაცვის სფეროში ფოკუსი სულ უფრო გადადის მიწოდებული სერვისების მოცულობიდან პაციენტებისთვის შექმნილ ღირებულებაზე. ამ კონტექსტში, ღირებულება განისაზღვრება, როგორც მიღწეული შედეგები ხარჯებთან მიმართებაში.⁷⁵
- მიუხედავად იმისა, რომ აქ აღწერილია შედეგების შეფასების მრავალი ვარიანტი, პრაქტიკაში, ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებმა და კლინიკისტებმა შეიძლება აირჩიონ ის ინსტრუმენტები, რომლებიც ყველაზე შესაფერისია მათი პაციენტებისთვის. შედეგების შეფასების ინსტრუმენტები შეიძლება კლასიფიცირდეს როგორც სავალდებულო, რეკომენდებული და არჩევითი.¹
- ღირებულებებზე დაფუძნებული ჯანდაცვის პოტენციალის გამოსავლენად, წახალისებული უნდა იქნას სტანდარტიზებული შედეგების ზომები.
- ეს ნიშნავს პასუხისმგებლობას, რომ ყოველი ძირითადი სამედიცინო მდგომარეობისთვის განისაზღვროს შედეგების მინიმალური საკმარისი ნაკრები, მათი შეგროვების კარგად განსაზღვრული მეთოდებით, რომელიც შემდგომში საყოველთაოდ იქნება გამოყენებული.
- WFH-ს მსოფლიო სისხლდენითი დარღვევების რეესტრი (WBDR) უზრუნველყოფს პლატფორმას ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრებისთვის, რათა კლინიკური პრაქტიკის წარმართვის მიზნით შეაგროვოს ერთიანი და სტანდარტიზებული მონაცემები პაციენტებისა და შედეგების შესახებ მთელ მსოფლიოში. (<http://www.wfh.org/en/our-work-research> - მონაცემები/მსოფლიო-სისხლდენითი პათოლოგიების-რეესტრი).^{8,9}

- კონკრეტული კლინიკური პარამეტრებისთვის შედეგების სტანდარტიზებული ქულათა სისტემის განსაზღვრა, რომლითაც ჰემოფილია იმართება მთელ მსოფლიოში, არის გასაღები ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანების კლინიკური მოვლის გასაუმჯობესებლად და მკურნალობის ვარიანტების შემდგომი კვლევების ჩასატარებლად.¹ შედეგების შეფასების ინსტრუმენტების შერჩევა შესაძლებელია WFH-ს შეფასების ინსტრუმენტების კრებულის ვებგვერდზე. (<http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>).

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonzel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. <https://probestudy.org/>. Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinneen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring pa-

- tients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
 17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
 18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.
 19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
 20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
 21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
 22. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
 23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
 24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
 26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
 27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
 28. Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
 29. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
 30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
 31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
 32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
 33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
 34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
 35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
 36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
 37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
 38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
 39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
 40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
 41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
 42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf. Accessed January 15, 2020.
 43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
 44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
 45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
 46. McLaughlin P, Morris R, Chowdary P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
 47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
 48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
 49. Wharfe G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
 50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
 51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prior-

- itized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
 53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
 54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
 55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
 56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
 57. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.
 58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
 59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B--HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
 60. van den Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
 61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
 62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
 63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
 64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
 65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
 66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
 67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
 68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
 69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html. Accessed November 7, 2019.
 70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 9, 2020.
 71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Accessed May 20, 2020.
 72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
 73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-832.
 74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
 75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1603-1612.
 76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია შეგიძლიათ ნახოთ ონლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში.

თავი 12: მეთოდოლოგია

სანდრა ზელმან ლუისი¹ | დონა კოფინი² | ლუსი ტ. ჰენრი³ | სონია ო'ჰარა⁴ | ტომას ჯ. სკოფილდი⁵ | მაურა სოსტაქი⁶ | დები ჰამი² | მელანი გოლობი⁷ | ფიონა რობინსონი² | მარკ ბრუკერი⁸ | ვინსენტ დუმეზი⁹ | გლენ ფ. პირსი² | ალოკ სრივასტავა¹⁰

1 EBQ Consulting, LLC, Northbrook, ილინოისი, აშშ

2 ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა

3 ოტავა, ON, კანადა

4 HCD Economics, ჩესტერი, დიდი ბრიტანეთი

5 EBQ Consulting, LLC, სანტა მონიკა, კალიფორნია, აშშ

6 EBQ Consulting, LLC, ფილადელფია, პენსილვანია, აშშ

7 EBQ Consulting, LLC, ოლიმპია, ვაშინგტონი, აშშ

8 ყოფილი ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია, მონრეალი, QC, კანადა

9 პაციენტთა და საზოგადოებასთან პარტნიორობის ცენტრი, მონრეალის უნივერსიტეტი, მონრეალი, QC, კანადა

10 ჰემატოლოგიის განყოფილება, ქრისტიანული სამედიცინო კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი

12.1 | ზოგადი ინფორმაცია

ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაციამ 2005¹ წელს (WFH) შეიმუშავა ჰემოფილიის მართვის გაიდლაინის პირველი გამოცემა. ეს გაიდლაინი განახლდა 2012² წელს და მას შემდეგ მთელ მსოფლიოში გავრცელდა მილიონზე მეტი ეგზემპლარი (ჩამოტვირთვების ჩათვლით ჟურნალიდან - Haemophilia და WFH ვებसाიტებიდან, WFH-ს ბეჭდური პუბლიკაციებიდან, ასევე WFH-ისა და ნაციონალური წევრი ორგანიზაციების თარგმანებიდან). მესამე გამოცემისთვის WFH-მ გადაწყვიტა გამოეყენებინა განვითარების სხვა მეთოდები, რომელნიც მოიცავენ მტკიცებულებებზე და სანდო კონსენსუსზე დაფუძნებულ განცხადებებს (TCBS)³ და მიდგომებს, კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინებისთვის დადგენილი საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამისად.^{4,5}

იშვიათი დაავადებებისთვის, როგორცაა ჰემოფილია,⁶ მტკიცებულებათა ბაზაში არსებული ხარვეზების გამო არსებობს შეზღუდვები მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინების შემუშავებაში. ეს დაკავშირებულია ნიმუშების სიმცირესა და რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევებიდან მიღებული მეთოდოლოგიურად მკაცრად დამოწმებული მონაცემების არარსებობასთან. ჰემოფილიის მკურნალობის ფართო სპექტრი, რომელიც გამოიყენება მსოფლიოში, ასევე ხელს უწყობს ჰემოფილიის კვლევის განსხვავებულ ფოკუსირებას. მკურნალობის მრავალი ასპექტის მონაცემების რაოდენობრივი ანალიზი (მაგ. პირდაპირი მეტა-ანალიზი ან ქსელური მეტა-ანალიზი) ამ პირობებში შეუძლებელია.

როდესაც მტკიცებულებები არ არის საკმარისი რეკომენდაციების რაოდენობრივი ანალიზისთვის, მნიშვნელოვანია ექიმებს და ჯანდაცვის სხვა პროვაიდერებს, ჰემოფილიით დაავადებულ ადამიანებს და მათ მომვლელ პირებს მიეწოდოთ სანდო რჩევები.^{4,7} TCBS მიდგომა³ გამჭვირვალე პროცესის საშუალებით წარმოშობს მიუკერძოებელ, მეცნიერულად დასაბუთებულ და სანდო რეკომენდაციებს, რომელიც მოიცავს

როგორც არსებულ მტკიცებულებებს, ასევე ექსპერტების კლინიკურ რჩევებს.

ამ თავში აღწერილია მეთოდოლოგია, რომელიც გამოყენებული იქნა WFH-ს ჰემოფილიის მართვის სახელმძღვანელოს მესამე გამოცემის შესაქმნელად.

12.2 | მეთოდოლოგია

TCBS მიდგომა იძლევა მტკიცებულებებზე დაფუძნებულ რეკომენდაციებს, რომლებიც მხარდაჭერილია შესაბამისი სამეცნიერო ლიტერატურის კომპლექსური და სისტემატური მოძიებით. ის ჯერ მონმდება წინასწარ განსაზღვრული ჩართვა/გამორიცხვის კრიტერიუმების მიხედვით, შემდეგ კი ხელმისაწვდომი და შესაბამისი მტკიცებულებების მოპოვებით. მოსაზრებათა შეჯამების და კონსენსუსის მისაღწევად მიღებულია და ფართოდ გამოიყენება დელფის (Delphi) მეთოდი.⁸ არსებობს რამდენიმე ვარიანტი,⁹⁻¹² მაგრამ გაიდლაინის რეკომენდაციებისადმი დელფის მეთოდის მოდიფიცირებული მიდგომა საშუალებას იძლევა განხილული იქნას როგორც მონაცემთა ბაზა, ასევე ექსპერტთა აზრი. WFH-მ მიიღო TCBS მიდგომა, რომელსაც უკვე იყენებს რამდენიმე სამედიცინო საზოგადოება, რადგან ამ ტიპის რეკომენდაცია უზრუნველყოფს მკაცრ და გამჭვირვალე პროცესს მტკიცებულებებზე და კონსენსუსზე დაფუძნებული ექსპერტთა ჯგუფის რეკომენდაციების შემუშავებისთვის. როგორც სრულად მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინების შემთხვევაში, TCBS მიდგომა მოიცავს მეთოდის და შინაარსის საფუძვლიან მიმოხილვას, რომელიც ხორციელდება ყველა შიდა და გარე დაინტერესებული მხარის მიერ. ეს მიდგომა ემყარება ხუთ მნიშვნელოვან პრინციპს:

- ნდობა პანელის შემადგენლობისა და სკრინინგის მიმართ;
- სისტემური და ყოვლისმომცველი მტკიცებულებების ძიება;
- ოფიციალური კონსენსუსის მიღწევა;

- მონაცემებისა და მეთოდების გამჭვირვალობა;
- საფუძვლიანი განხილვის პროცესი.

პანელის შემადგენლობა: სტრუქტურა და ანალიზი

WFH-ის მიერ დაინიშნა გაიდლაინის ხელმძღვანელი (AS) და ხელმძღვანელის ასისტენტი (GP). ორივეს აქვს დიდი გამოცდილება ჰემოფილიის სფეროში, ასევე მეთოდოლოგიის კონსულტანტი (SZL) გაიდლაინის შემუშავების დიდი გამოცდილებით და TCBS მიდგომის ცოდნით. პროცესის ობიექტური ზედამხედველობის უზრუნველსაყოფად შეიქმნა WFH-ს გაიდლაინის განვითარების სამუშაო ჯგუფი (GPTF). GPTF-ში შედგება WFH-ის საგანმანათლებლო კომიტეტის წევრებისგან, მათ შორის პაციენტებისა და ჰემატოლოგებისგან, რომლებიც არ მონაწილეობდნენ გაიდლაინების შემუშავებაში.

პროგრამის ხელმძღვანელმა და WFH-ის წინა ვიცე-პრეზიდენტმა სამედიცინო საკითხებში, ქვემოთ აღწერილი კრიტერიუმების დასაკმაყოფილებლად მოინვიეს ექსპერტები და პირველადი მოწვევის წარმომადგენლები. მნიშვნელოვანი მიზანი, რომელსაც ყოველთვის ვერ აღწევდნენ ხელმძღვანელი და კვლევითი ორგანიზაციები,¹⁵ იყო იმის უზრუნველყოფა, რომ არ არსებობდეს ინტერესთა კონფლიქტი ხელმძღვანელობისთვის და მინიმუმამდე იქნას დაყვანილი ამგვარი კონფლიქტების მქონე პანელის წევრების რიცხვი.

WFH-ს გაიდლაინის ეს მესამე გამოცემა მოიცავს 2012 წლის გამოცემაში არსებული შვიდი თავის ვრცელ განხილვას, ასევე რამდენიმე ახალ თავს. თითოეულ თავზე მუშაობდა ექსპერტთა ჯგუფი, რომელიც შედგებოდა 7-10 წევრისგან, მათ შორის ხელმძღვანელის, კლინიკური გამოცდილების მქონე ჯანდაცვის პროფესიონალების და პაციენტები/მომვლელებისგან. ეს უკანასკნელი შეადგენდა თითოეული თავის პანელის მინიმუმ 25%-ს. 11 თავზე მუშაობდა სულ 50 პანელისტი. ზოგიერთი პანელისტი მუშაობდა ერთზე მეტ პანელზე. WFH-მ გამოიყენა თავისი საერთაშორისო მოხალისეები და დაინტერესებულ მხარეთა ფართო ქსელი, რათა დაეჭირავებინა ექსპერტები ჯანდაცვის სხვადასხვა დისციპლინიდან (ჰემატოლოგები, ორთოპედი ქირურგები, ძვალ-კუნთოვანი სისტემის სპეციალისტები, ფიზიკური და ოკუპაციური თერაპევტები, ლაბორატორიული მედიცინის მუშაკები, ექთნები, სტომატოლოგები და ფსიქოსოციალური პროფესიონალები). ჯგუფში ასევე შედიოდა ჰემოფილიის მქონე ადამიანების ფართო სპექტრი, მათ შორის ისეთი თანმხლები დაავადებებით, როგორიცაა ინჰიბიტორები, საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის გართულებები და სხვა. ასევე ამ პრობლემების მქონე ბავშვების მშობლები. ექსპერტები დაკომპლექტდნენ სხვადასხვა დემოგრაფიული, გეოგრაფიული და სოციალურ-ეკონომიკური სფეროდან, რათა უზრუნველყოფილი ყოფილიყო ამ გაიდლაინის გლობალური შესაბამისობა.

პანელის სამუშაო პროცესი და ზედამხედველობა

მუშაობის პროცესში მენეჯერები ხელმძღვანელობდნენ გუნდებს და უზრუნველყოფდნენ ექსპერტიზას. თითოეული თავის ხელმძღვანელს ეკისრებოდა პასუხისმგებლობა, თავიანთ გუნდს ჯანდაცვის სხვა პროფესიონალების დახმარებით თითოეული თავისთვის დაემუშავებინათ მნიშვნელოვან ქვეთემათა სრული კრებული, სამედიცინო ბიბლიოთეკარებს მიეცეთ რჩევა შესაბამისი საძიებო ტერმინების შესახებ, გაეკეთებინათ საწყისი რეკომენდაციები და დაემუშავებინათ მნიშვნელოვან კვლევათა ხელნაწერები, მათ შორის ციტირება. ასევე, თავების ხელმძღვანელების პასუხისმგებლობა იყო პაციენტების/მომვლელების შეხედულებების და მოთხოვნების გათვალისწინება. მიუხედავად იმისა, რომ რეკომენდაციების უმეტესი ნაწილი ეხება პაციენტის მოვლასა და მართვას და არა მკურნალობას, ტექსტში არ არის ნახსენები კონკრეტული პროდუქტები ან ბრენდები. გამონაკლისია მხოლოდ თავი „ლაბორატორიული დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგი“, რომელშიც შეუძლებელია საზოგადოების მიერ თერაპიული პროდუქტების ამოცნობა მათი საერთაშორისო არაპატენტირებული დასახელებით (INN). სავაჭრო ნიშნები ჩართულია ყველა პროდუქტისთვის, რომლის გარეშეც შეიძლება უნებლიედ დაშვებული იყოს სამედიცინო შეცდომები. სადიაგნოსტიკო რეაგენტებისთვის, კონკრეტული ბრენდის სახელები ჩართულია რეაგენტების თითოეულ კატეგორიაში, რომლებისთვისაც გამოქვეყნებულია ანალიზის ვალიდაციის მტკიცებულება.

ყველა პანელისტი ჩართული იყო თემის ორგანიზებაში, მტკიცებულებების შეგროვებაში, რეკომენდაციებზე კონსენსუსის მიღწევაში, ხელნაწერის შემუშავებასა და განხილვაში. შეხვედრები, კომუნიკაცია და თრეინინგი ტარდებოდა ვიდეოკონფერენციის, ელექტრონული ფოსტისა და ელექტრონული გამოკითხვების საშუალებით. თრეინინგებისა და ვიდეოზარების ჩანაწერები და სლაიდები ხელმისაწვდომი იყო ყველა მონაწილისთვის. ყველა პანელისტს ჰქონდა შესაძლებლობა განეხილა თითოეული თავი დასრულებამდე და გარე განხილვამდე.

თრეინინგებზე ხაზგასმით აღინიშნა ყველა მონაწილის თანაბარი სტატუსი (იქნებოდა ეს ჯანდაცვის პროფესიონალი თუ პაციენტი/მომვლე), თითოეული ინდივიდის გამოცდილების მნიშვნელობა და ყველა პანელისტის ერთობლივი მუშაობის აუცილებლობა ყველამოსაზრებისა და მოთხოვნისა და დასტურებისთვის. GPTF-ის ხელმძღვანელობით დაიქირავეს პაციენტის პარტნიორი ფასილიტატორები, რათა მათ წვლილი შეეტანათ ტრენინგში იმ ღირებულების შესახებ, რომელსაც ეს მიდგომა მათებს გაიდლაინის შემუშავებას და მისი გამოყენების პრაქტიკულობას, და გაეწიათ დახმარება ამ ფილოსოფიის განხორციელებაში. პაციენტის პარტნიორი ფასილიტატორი მხარს უჭერდა

პაციენტ/მომვლელ პანელისტებს გაიდლაინის შემუშავების პროცესში ყოველთვიური ვიდეოზარებითა და ხელმძღვანელობით და საჭიროების შემთხვევაში არაფინანსური მხარდაჭერით.

დაფინანსება

ამ გაიდლაინების დაფინანსების ერთადერთი წყარო იყო ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია.

12.3 | მტკიცებულებათა ბაზის ფორმირება

მტკიცებულებათა ბაზის განახლების მიზნით შეიკრიბა კვალიფიციური და გამოცდილი სპეციალისტების - სამედიცინო ბიბლიოთეკარების, სკრინინგის სპეციალისტების, მეთოდოლოგების და მონაცემთა შემკრებთა გუნდი. გამოქვეყნებული ლიტერატურის სისტემური მიმოხილვა ჩატარდა 11 თავიდან 10-ზე. ლიტერატურის მიმოხილვა ჩაითვალა შეუსაბამოდ ერთი თავისთვის - "ზრუნვის პრინციპები", რომელიც ფოკუსირებულია იდეალურ მიზნებსა და მისწრაფებებზე, ჰემოფილიის ამჟამინდელი გაგებისა და ხელმისაწვდომი სამეცნიერო მონაცემებისა და ტექნოლოგიების გათვალისწინებით. დამატებითი საძიებო მოთხოვნები შემუშავდა სპეციალურად სტომატოლოგიური პროცედურების, დაგეგმილი და გადაუდებელი ქირურგიული და ინვაზიური პროცედურების, გენეტიკური შეფასების განვითარებადი სფეროსთვის, რის შედეგადაც ჩატარდა სულ 11 მიმოხილვა. ძიების სტრატეგიების დეტალები, სისტემური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზისთვის სასურველი საანგარიშო ელემენტები (PRISMA). მოპოვებული მტკიცებულებები მოცემულია ონლაინ დამატებით მასალებში.

კვლევების შერჩევის კრიტერიუმები

მოსახლეობა, ინტერვენციები, შედარება და შედეგები

კვლევები A ან B ჰემოფილიის მქონე პაციენტებზე ჩართული იყო გაიდლაინის ყველა თავში. ყოველი თავისთვის დადგენილი იყო პოპულაციის დამატებითი კრიტერიუმები. სქესის ან ასაკის მიხედვით რაიმე გამონაკლისი არ იყო დაშვებული. ჩართული კვლევები არ იყო შეზღუდული ინტერვენციებით, შედარებებით ან შედეგებით ნებისმიერი სფეროსთვის.

ინფორმაციის წყაროები და ძიების სტრატეგიები

ინფორმაციის ძიების ყველა სტრატეგია შეიმუშავა სამედიცინო სფეროს ბიბლიოთეკარმა თითოეულ თავზე მომუშავე ექსპერტებსა და მთლიანი ტექსტის მენეჯერთან ერთად. ყველა ძიება შემოიფარგლებოდა ინგლისური ენითა და მხოლოდ ადამიანზე ჩატარებული კვლევებით. არყოფილარიამ გამონაკლისი გეოგრაფიის ან მოვლის ტიპის მიხედვით. ძიება ჩატარდა PubMed-ში,

Cochrane-ს სისტემატური მიმოხილვების მონაცემთა ბაზა (Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR), Cochrane-ს კონტროლირებადი კლინიკური კვლევების რეესტრი (Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL) და EMBASE-ში, რომელიც მოიცავს პერიოდს 2000 წლის 1 იანვრიდან 2019 წლის მაისი-ნოემბრის კვლევებამდე. ძიების სრული სტრატეგიები შეგიძლიათ იხილოთ ონლაინ დამატებით მასალებში.

გამოვლენილის სისტემური შედეგების შენიშვნათა სიების მიმოხილვა ან ძიება არ ჩატარებული. ერთი გამონაკლისი გაკეთდა „შედეგების შეფასების“ მიმოხილვისთვის, რომლისთვისაც შედეგების ჩამონათვალი კოპირებული იყო საყოველთაოდ აღიარებული ადრეული სამეცნიერო სტატიიდან. განყოფილების ხელმძღვანელებსა და ექსპერტებს საშუალება ჰქონდათ ჩასართავად შეეთავაზებინათ განსახილველ საკითხთან უშუალოდ დაკავშირებული ნებისმიერი ლიტერატურა, რომელიც არ იქნა გამოვლენილი და დასახელებული ფორმალური ძიების დროს.

კვლევის პარამეტრები და დიზაინი

იდენტიფიცირებული ლიტერატურის მოცულობის გამო, ჩართულ კვლევებზე (მაგ., გამოცემის წლის და კვლევის დიზაინის მიხედვით) შეზღუდვები გამოყენებული იქნა გამოვლენილი ლიტერატურის ცოდნის გარეშე. შერჩეული იქნა კვლევები, რომლებიც გამოქვეყნებული იყო 2010 წლის 1 იანვრის შემდეგ (სახელმძღვანელოს წინა გამოცემის თარიღი). გამონაკლისი გაკეთდა მხოლოდ შედეგის შეფასების ახალი თავზე, რომლის თარიღი გაგრძელდა 2005 წლის 1 იანვრამდე. საჭიროების შემთხვევაში მითითებული იქნა დამატებითი ნაშრომები და მიმოხილვები, თუმცა მონაცემების მოძიება არ განხორციელებულა. კვლევების დიზაინი იყო რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, კვაზი-რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები და პერსპექტიული შედარებითი კვლევები. ზოგიერთ შემთხვევაში, ცალკეული თავების წამყვანის მოთხოვნით ჩართული იყო რეტროსპექტიული კვლევები. მოგვიანებით ზოგიერთი ჩართული კვლევა დამტკიცდა, როგორც რეტროსპექტივა ექსტრაქციის დროს. ისინი მოცემულია მტკიცებულებების ცხრილებში და მონიშნულია, როგორც რეტროსპექტივა კვლევის დიზაინის სვეტში. ჯვარედინი კვლევები ჩართულია ლაბორატორიული დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგის მტკიცებულების ბაზაში. სისტემატური მიმოხილვები მხოლოდ მითითებისთვისაა ჩართული.

კვლევების შერჩევა

ძიების 11 სტრატეგიიდან თითოეულისთვის სკრინინგის კრიტერიუმები შემუშავდა წინასწარ განსაზღვრული კრიტერიუმების საფუძველზე, როგორც ეს იყო განსაზღვრული თავის ძიების განვითარების ვიდეოზარების დროს, თავის წამყვანებთან თანამშ-

რომლობით. იდენტიფიცირებული ბმულები თავის სპეციფიკურ შესაბამისობაზე შემოწმდა საცნობარო მართვის პროგრამული უზრუნველყოფის Distiller SR®-ის გამოყენებით.

შვიდი მომზადებული რეცენზენტისგან შემდგარმა გუნდმა განიხილა სათაურები და რეფერატები. თითოეული თავის სკრინინგამდე ჩატარდა საპილოტე ტესტირება. ყველა რეცენზენტი განიხილავდა ერთსა და იმავე 50 სტატიას, რის შემდეგაც იმართებოდა დისკუსიები და საჭიროების შემთხვევებში ხდებოდა მოდიფიკაცია სკრინინგის ფორმებში. თითოეული თავისთვის დანარჩენი სათაური და სტატიის შეფასება ხდებოდა ერთჯერადი განხილვით. ორმაგი სკრინინგი არ ჩატარებულა. 11 თავიდან 8-ისთვის, განხორციელდა იმ კვლევების სათაურებისა და რეფერატების მეორადი შერჩევა, რომლებიც პოტენციურად მისაღები იყო. ეს მოხდა ორი მიზეზის გამო; პირველი - როდესაც სკრინინგის ჯგუფი ხელმძღვანელებთან დისკუსიის შემდეგ უფრო მეტად გაეცნო ძიების შედეგად გამოვლენილ ლიტერატურას, განხილვის შემდგომ რაუნდებზე გამოყენებული იქნა განხილვის დამატებითი კრიტერიუმები. ექსპერტთა მიერ სკრინინგის გადანყვეტილებების მიღებისას მათთვის არ იყო ცნობილი პანელისტების მიერ გამოვლენილი ლიტერატურა. ამგვარად თავიდან იქნა აცილებული მიკერძოება. მეორე - მეორადი სათაური და სტატიის სკრინინგი საშუალებას აძლევდა გუნდს ეფექტურად აღმოეფხვნა შესაბამო მითითებები, რაც უზრუნველყოფდა დროისა და ხარჯების დაზოგვას. მითითებები, რომლებიც არ იქნა აღმოფხვრილი სათაურის და სტატიის სკრინინგის დროს, განხილული იყო სრული ტექსტის სკრინინგზე დასაშვებად.

PRISMA დიაგრამებში წყაროებთან მუშაობის შესახებ დამატებითი ინფორმაციისთვის, იხილეთ ონლაინ დამატებითი მასალები.

მონაცემთა მოპოვება და მტკიცებულებათა ცხრილების შემუშავება

თითოეული თავისთვის შეიქმნა მტკიცებულებათა ცხრილები. შესაბამისი შედეგები განისაზღვრა შესაბამისი თავის ხელმძღვანელების დახმარებით.

მტკიცებულებების ცხრილების შედგენას ორგანიზებას და ზედამხედველობას უწევდა უფროსი მეთოდოლოგი (TS). მეთოდოლოგთა და მონაცემების ანალიტიკოსთა ჯგუფმა, რომელიც შედგებოდა 15 წევრისგან, ყველა ჩართული კვლევიდან შეკრიბა შესაბამისი მონაცემები. მონაცემთა ორმაგი მოპოვება არ ჩატარებულა. მტკიცებულებათა ცხრილები და ფუნდამენტური კვლევის სტატიები თითოეული თავისთვის მიეწოდა მთელ პანელს, რაც თავის ხელმძღვანელებმა და ჯანდაცვის სპეციალისტებმა გამოიყენეს რეკომენდაციებისთვის. მტკიცებულებათა ცხრილები ხელმისაწვდომია დამატებით ონლაინ მასალებში.

მიკერძოების რისკი ცალკეულ კვლევებში

ცალკეული კვლევის ხარისხის კრიტიკული შეფასება და ოფიციალური რაოდენობრივი ანალიზი არ ჩატარებულა. უნდა აღინიშნოს, რომ ჰემოფილია კლასიფიცირებულია,⁶ როგორც იშვიათი დაავადება, რაც თავისთავად გულისხმობს პირველადი კვლევების შეზღუდვებს; ამრიგად, შეფასებების უმეტესობა გამოიწვევს მტკიცებულებების დაბალ ან ძალიან დაბალ დონეს. ლიტერატურის ძიებასა და სკრინინგზე დანესებული კვლევის დიზაინის შეზღუდვების გარდა, კვლევის მეთოდოლოგიური ხარისხის საფუძველზე დამატებითი გამონაკლისი არ გაკეთებულა.

რეკომენდაციები არ იყო შეფასებული დიზაინის მიხედვით, რადგან იშვიათ დაავადებებში, მტკიცებულებათა ბაზის აბსოლუტური უმრავლესობა, კლინიკური კვლევისა და იშვიათი დაავადების მონაცემების შეგროვების ბარიერების გათვალისწინებით, არასაკმარისია მეტაანალიზების მხარდასაჭერად. შეფასება ეფუძნება ორ კომპონენტს: მტკიცებულების ხარისხს და სარგებლისა და ზიანის და/ან რისკის ბალანსს. პირველი არის მტკიცებულებების ხარისხის შეფასება, რომელიც მხარს უჭერს რეკომენდაციებს თითოეულ შედეგთან დაკავშირებით. როდესაც დაბალი დონის მტკიცებულებები იყოფა შედეგების მიხედვით, დარჩენილი მონაცემები არ არის საკმარისი რაოდენობრივი ანალიზისთვის. ასეთი რეკომენდაციების კატეგორიზაციის მცდელობამ შეიძლება შეცდომაში შეიყვანოს ჯანდაცვის პროვაიდერთა სამიზნე აუდიტორია.¹⁶ მეორე კომპონენტი ხარისხის შეფასებების არარსებობის შემთხვევაში არ არის აშკარა. ამიტომ ჩვენ არ ვუთითებთ რეკომენდაციებს სიძლიერის დონეს. ამგვარად, გამჭვირვალობის ინტერესებიდან გამომდინარე, WFH-ის სახელმძღვანელო რეკომენდაციები არ იქნა შეფასებული, მაგრამ მკაფიოდ იყო მონიშნული „CB“ - კონსენსუსზე დაფუძნებული..

12.4 | ოფიციალური კონსენსუსის მიღწევა დელფის ტექნიკით

აპრიორი წესები და პროცესები

მას შემდეგ, რაც ჯანდაცვის შერჩეული პროფესიონალების მიერ შემუშავებული იქნა რეკომენდაციები, ამ რეკომენდაციების თითოეულმა კომპლექტმა გაიარა დელფის (Delphi) მოდიფიცირებული კონსენსუსის პროცესი.

რამდენიმე აპრიორი გადანყვეტილება, რომელიც წარმართავს დელფის (Delphi) მოდიფიცირებულ პროცესს, განისაზღვრა GPTF-ის მიერ:

- კონსენსუსის მისაღწევად ნებადართული იყო დელფის (Delphi) კვლევების სამი რაუნდის ჩატარება.
- კვლევის თითოეული რაუნდისთვის პასუხის

მინიმალური მაჩვენებელი განისაზღვრა ხმის მიცემის უფლების მქონე პანელისტების 75%-ით.

- კონსენსუსის მიღწევის ბარიერი იყო რესპონდენტთა 80%, რაც მიუთითებდა თანხმობას ან მტკიცე თანხმობას.
- განცხადებები, რომლებმაც მიაღწიეს კონსენსუსს კვლევის პირველ ან მეორე ტურში, არ განიხილებოდა შემდგომ რაუნდებში.
- უმცირესობების ანგარიშები არ იყო დაშვებული.

რეკომენდაციების პროექტები, რომლებმაც სამი ტურის შემდეგ კონსენსუსს ვერ მიაღწიეს, საბოლოო გაიდლაინებში არ შევიდა, როგორც რეკომენდაციები, თუმცა ძირითადი თემები შეტანილია შესაბამისი თავის ტექსტში, ხშირად ამ სფეროებში დამატებითი კვლევის ჩატარების მოწოდებით, რაც ხელს შეუწყობს ზოგიერთი საკითხის გადაჭრას.

დელფის (Delphi) გამოკითხვები

დელფის (Delphi) მოდიფიცირებული გამოკითხვები ჩატარდა SurveyMonkey-ის გამოყენებით. ყველას პასუხი იყო ანონიმური, გარდა დამოუკიდებელი ადმინისტრატორისა (MG), რომელმაც შექმნა და მართა პროცესი. ყველა პანელისტმა გაიარა ორი თრეინინგი TCBS მიდგომის შესახებ, მიიღეს დელფის პროცესისა და წესების წერილობითი მითითებები და ინსტრუქციები გამოკითხვების პირველ გვერდზე.

თავდაპირველი რეკომენდაციები შემუშავდა ჯანდაცვის პროფესიონალების მიერ, რეკომენდაციები ეყრდნობოდა ცხრილებსა და სტატიებში მოწოდებულ მტკიცებულებებს, ასევე პანელისტების ცოდნასა და გამოცდილებას. რეკომენდაციების დასაწერად პანელისტებმა გაიარეს თრეინინგი, კონსულტანტებმა და რედაქტორებმა მისცეს მათ რჩევები და რედაქტირება გაუწიეს რეკომენდაციებს, რათა ისინი კონკრეტული და ქმედითუნარიანი ყოფილიყო.

დელფის მოდიფიცირებული პროცესის დაწყებამდე, მთელი პანელი, პაციენტების/მომვლელების ჩათვლით, შეიკრიბა ტელეკონფერენციის საშუალებით, რათა ჯგუფურად განეხილათ მტკიცებულებები და მიეღოთ ინსტრუქციები დელფის პროცესის შესახებ. მათ არ ჰქონდათ შემუშავებული რეკომენდაციების განხილვის უფლება, რათა თავიდან ყოფილიყო აცილებული ჯგუფური ურთიერთქმედების მიკერძოება. პანელისტებს შეეძლოთ შეეთავაზებინათ თემები დამატებითი რეკომენდაციებისთვის, რომლებიც არ იყო სიაში. როდესაც შემოთავაზებული იქნა ახალი თემები, ამ თავზე პასუხისმგებელ ჯანდაცვის პროფესიონალებს დაევალოთ ახალი რეკომენდაციების შემუშავება გამოვლენილი ხარვეზების გამოსასწორებლად.

გამოკითხვის ყველა რაუნდში, პანელისტებს ყველა რეკომენდაციაზე უნდა გაეცათ სრული პასუხი.

ჯანდაცვის პროფესიონალების პასუხი დაფუძნებული უნდა ყოფილიყო მტკიცებულებებზე და დაავადებული პაციენტების მკურნალობის გამოცდილებაზე. პაციენტებს და მათ მომვლელებს გადაწყვეტილება უნდა მიეღოთ მტკიცებულებებზე და გამოცდილებაზე დაყრდნობით. თუ რეკომენდაცია ეხებოდა იმ სფეროს, რომელიც პაციენტი/მომვლელისთვის არ იყო ცნობილი, მათ შეეძლოთ უარი ეთქვათ პასუხზე ნეიტრალურ ხმის მიცემით, კომენტარების ველში ფრაზით „არ მაქვს არანაირი გამოცდილება ამ სფეროში“. ხმების დათვლისას მათი ნეიტრალური ხმა არ ითვლებოდა. ყველა თავის 344 რეკომენდაციიდან 53-ში (15%) მიღწეული იქნა კონსენსუსი მინიმუმ ერთი პაციენტის/მომვლელ პანელისტთან, რომელმაც აირჩია ეს ვარიანტი. ეს არჩევანი გაკეთდა შერჩევით, ინდივიდუალური პაციენტის/მომვლელის რეკომენდაციის მიხედვით და ეს არ ახდენდა გავლენას სხვების ხმებზე.

იმ რეკომენდაციებისთვის, რომლებმაც ვერ მიაღწიეს კონსენსუსს პირველ ან მეორე ტურში, თავში მოცემულია რესპონდენტთა კომენტარების საფუძველზე შემუშავებული შესწორებების პროექტი. შესწორებული რეკომენდაციები წარდგენილი იქნა კენჭისყრის მომდევნო რაუნდისთვის. ნებისმიერი რეკომენდაცია, რომელმაც ვერ მიაღწიეს კონსენსუსს მესამე ტურის ბოლოს, შეიძლება მონიშნული იყოს ხელნაწერებში, შესაბამისი სფეროების შემდგომი კვლევების მოწოდებით. დელფის ყველა რაუნდის დასრულების შემდეგ, კონსენსუსი არ იქნა მიღწეული 13 (<4%) რეკომენდაციაზე. ცოდნის ხარვეზების აღმოფხვნის მიზნით კვლევის დამფინანსებელ სააგენტოებს მოუწოდებენ ამ სფეროებს მიანიჭონ პრიორიტეტი.

კვლევის შედეგებით თოვლი რეკომენდაციისთვის კონსენსუსის ხარისხით მოთხოვნის შემთხვევაში ხელმისაწვდომია (research@wfh.org).

პროცესიდან გადახრები

აღწერილი პროცესიდან იყო რამდენიმე გადახრა, რომელიც მესამე ტურის შემდეგ დამატებით გამოკვლევებს მოითხოვდა. ერთ-ერთი რეკომენდაცია კუნთებში სისხლჩაქცევების განყოფილებაში, თავში "სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობა", ხელახლა იქნა წარდგენილი კენჭისყრისთვის, რადგან მოყვანილი იქნა ახალი მტკიცებულება, რამაც გააჩინა ეჭვი რეკომენდაციაში მითითებულ ვადის შესახებ. ამ რეკომენდაციის ჯგუფური განხილვის გამო, ეს განყოფილება სამივე რეკომენდაციით გადავიდა თავში „საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის გართულებები“. ჯგუფური ურთიერთქმედების მიკერძოების თავიდან აცილების მიზნით ის შედგებოდა სხვადასხვა პანელისტებისგან. კოლეგიის წევრები ინფორმირებულები იყვნენ მტკიცებულებების სრული ნაკრების შესახებ. მათ მიეწოდათ შესაბამისი დოკუმენტები და მონაცემები. ჩატარდა კენჭისყრა

განახლებულ რეკომენდაციაზე. თანმიმდევრულობისა და ხარვეზების მიმოხილვის დროს, სამი დამატებითი რეკომენდაცია (ერთი სპეციფიკური სისხლჩაქცევების მკურნალობის თავიდან და ორი შედეგების ფაქტორების ინჰიბიტორების თავებიდან) საჭიროებდა დამატებით გადახედვას ან შენიშვნების დამატებას. თავდაპირველი გამოკვლევებისას ერთი რეკომენდაცია უნებურად გამოტოვებული იყო თავში „ჰემოფილიის პროფილაქტიკა“. კვლევის დამატებითი რაუნდებით ყველა მათგანი გამოსწორდა.

12.5 | რეკომენდაციების საბოლოო გაფორმება და ხელნაწერის შემუშავება

დელფის მოდიფიცირებული გამოკვლევების ბოლო რაუნდის დასრულების შემდეგ, დეპარტამენტის ხელმძღვანელებმა დაასრულეს ხელნაწერები მათთვის დანიშნული თავებისთვის. ყველა რეკომენდაცია, რომელმაც მიაღწია კონსენსუსს, ჩართული იყო ხელნაწერის შესაბამის განყოფილებაში, მკაფიოდ ხაზგასმული და შესაბამისად დანომრილი. ყველა შენიშვნა განიხილება თავად რეკომენდაციების განუყოფელ ნაწილად და, შესაბამისად, შედის რეკომენდაციებში. WFH გვიჩვენებს, რომ რადგან რეკომენდაციები აიტვირთება ციფრულ პლატფორმაზე, ჩართულია ცალკეულ სიებში ან სხვაგვარად ამოღებულია ამ სრული სახელმძღვანელოს პუბლიკაციიდან, შენიშვნები ყოველთვის უნდა იყოს დაცული რეკომენდაციის დანარჩენ ნაწილთან ერთად, როგორც ერთიანი.

გაიდლაინს აქვს ნუმერაციის შიდა სისტემა თავების, სექციების, რეკომენდაციებისა და დამატებითი მასალისათვის. ნუმერაციის სისტემა საწყის რიცხვად იყენებს თავის ნომერს, რასაც მოჰყვება განყოფილების ნომრები. რეკომენდაციები დანომრილია თავისა და განყოფილების მიხედვით. ეს ეხმარება მკითხველს იპოვოს ძირითადი ინფორმაცია, რომელიც ქმნის რეკომენდაციებს. მაგალითად, რეკომენდაცია დანომრილი 4.2.3 წარმოადგენს მესამე რეკომენდაციას მე-4 თავში, მე-2 ნაწილში.

განხილვა და დასრულება

თითოეული თავის ხელნაწერი გულდასმით იქნა განხილული. საბოლოო ხელნაწერები განიხილეს დეპარტამენტის უფროსმა და ექსპერტებმა; შინაარსზე პასუხისმგებელმა პირმა და მისმა მოადგილემ; GPTF-მ; WFH-ის მენეჯმენტის გუნდის ძირითადმა წევრებმა; ჯანდაცვის მაღალკვალიფიციური პროფესიონალების გუნდმა, რომლებსაც ჰქონდათ ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანების მოვლის გამოცდილება, ჰემოფილიით დაავადებულმა ადამიანებმა მთელი მსოფლიოდან, რაც უზრუნველყოფდა გლობალურ

პერსპექტივას. საბოლოოდ, გაიდლაინი განსახილველად და დასამტკიცებლად გადაეცა რამდენიმე ორგანიზაციას. განხილვის თითოეულ ეტაპზე კომენტარები განიხილებოდა თავების ხელმძღვანელების მიერ და საჭიროების შემთხვევაში ხორციელდებოდა ცვლილებები. არავითარი რედაქტირება ან ცვლილება რეკომენდაციებში ან შენიშვნებში არ იყო ნებადართული. საბოლოო დამოუკიდებელი შეფასება გაკეთდა ასევე ჟურნალში „Haemophilia“ და გათვალისწინებული იქნა ყველა კომენტარი.

12.6 | მეთოდოლოგიის შეზღუდვები

როგორც წესი, გაიდლაინის შემუშავებისას, მეთოდოლოგიური პროცესები უნდა იყოს პრაგმატულად მორგებული, რათა არსებული მტკიცებულებებით, ორგანიზაციული საკითხებით და სხვა შეზღუდვებით დაკმაყოფილდეს გამოწვევები. ამასთანავე, იმისათვის, რომ მტკიცებულების შეზღუდული ბაზით შექმნილიყო საუკეთესო სახელმძღვანელო კლინიკურ სფეროში, საჭირო იყო კომპრომისები.

პანელები ორგანიზებული იყო სპეციალისტთა მონვევით, ინტერესთა კონფლიქტის განხილვის გარეშე (თუმცა ამ პუბლიკაციას თან ახლავს მიმდინარე ინფორმაცია). ყველა პანელისტი მონვეული იყო, რათა მონაწილეობა მიეღო თავისი სფეროს ფარგლებში, რომელიც მიღებულ იქნა, როგორც აპრიორი, დადგენილი PICO (მოსახლეობა/ინტერვენცია/შედეგები/შედეგები) კითხვარებით.

ძიების სტრატეგიები შემუშავებული იქნა სამედიცინო სფეროს გამოცდილი ბიბლიოთეკარების მიერ, დისკუსიებისა და ადრეული მონახაზების საფუძველზე, თუმცა ისინი არ იყო განხილული. რადგანაც ბოლო გაიდლაინი გამოქვეყნდა 2012 წელს, იმ თავების ძიება, რომლებიც წინა გამოცემის რევიზიაა, შემოიფარგლებოდა 2010-2019 წლების პერიოდით. თუმცა, რადგან ეს გამოცემა არ მოიცავდა ოფიციალურ სისტემურ მიმოხილვას, შესაძლოა სამომავლო ძიებები კიდევ უფრო გახანგრძლივდეს.

სკრინინგების მიერ გამოვლენილი რეტროსპექტული კვლევები გამოირიცხა, გარდა ზემოთ მითითებული შემთხვევებისა. იშვიათი დაავადებისთვის, განსაკუთრებით სუბიექტური თემებისთვის, უფრო ყოვლისმომცველი და სანდო მტკიცებულების ბაზის შექმნისას ეს მიმოხილვები იქნება ჩართული.

იმის გამო, რომ თავში „ჰემოფილიის პროფილაქტიკა“ იყო მრავალი სტატია, მათი შერჩევა მოხდა იმ პრინციპით, რომ შერჩეული იქნა ის სტატიები, სადაც მოცემული კვლევები ჩატარებული იყო მინიმუმ 40 ადამიანზე. მართალია, გამოკვლეულ ადამიანთა რიცხვი არ არის ხარისხის მაჩვენებელი, მაგრამ შერჩევის სხვა, ალტერნატიული მეთოდი არ არსებობს.

აუცილებელ კომპრომისებს წარმოადგენდა

ერთჯერადი სკრინინგი, და არა ორმაგი სკრინინგი განხილვით, ასევე ცალკეული მონაცემების მოპოვება, და არა ორმაგი მოპოვება განხილვით.

არ არსებობდა მტკიცებულებების ხარისხის ან რაოდენობრივი ანალიზის მიზანშეწონილობის კრიტიკული შეფასება, რამდენადაც ამ იშვიათი დაავადების სისტემური მიმოხილვის წინა მცდელობებიდან გამომდინარე, ეს წინასწარ იყო გამორიცხული.

მოხალისე პანელისტებს ჰქონდათ მნიშვნელოვანი მხარდაჭერა ლიტერატურის მოძიებაში, სკრინინგში, მონაცემთა შეგროვებაში და ხელნაწერთა შედგენაში. როგორც ყველა სახელმძღვანელოში, წერის თანმიმდევრულობა იცვლებოდა თავიდან თავამდე, მაგრამ სამედიცინო რედაქტორები ცდილობდნენ შეემცირებინათ დუბლირება და უზრუნველყოფდნენ სტანდარტიზაციას. ამან ხელი შეუწყო ყველა მომხმარებლისთვის ამ მნიშვნელოვანი რეკომენდაციების საბოლოო შეთანხმებული ფორმატის უზრუნველყოფას.

12.7 | განახლების სამოქმედო გეგმები

ამ მესამე გამოცემით, WFH სახელმძღვანელო ჰემოფილიის მართვისთვის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა და შეესაბამება სახელმძღვანელოს შემუშავების თანამედროვე სტანდარტებს TCBS მიდგომის³ გამოყენებით. გამოქვეყნებული მონაცემები უნდა გახდეს უფრო ერთგვაროვანი და მრავალი, რაც WFH-ს საშუალებას მისცემს მტკიცებულებებზე დაყრდნობით განახლოს რეკომენდაციები მრავალ სფეროში. ეს ასევე დახვეწს მეთოდოლოგიას და საშუალებას მისცემს განვითარებად მეცნიერებას შეიმუშაოს მომავალი რეკომენდაციები, განსაკუთრებით ისეთ სფეროებში, სადაც ფართოვდება კვლევები, როგორიცაა დიაგნოსტიკური მეთოდები, ჰემოსტატიკური აგენტები, რეგულარული ჩანაცვლებითი თერაპიის სტრატეგიები და ინჰიბიტორების მართვა. დამატებითი ძალისხმევა განხორციელდება რამდენიმე საერთაშორისო ინიციატივის წინსვლის შემდეგ ციფრული პლატფორმებისა და საცავებისთვის რეკომენდაციების მიწოდებისა და მიღების გაზრდის მიზნით.

12.8 | დასკვნა

მიუხედავად იმისა, რომ WFH-ს ჰემოფილიის მართვის გაიდლაინის ეს მესამე გამოცემა ძირითადად განკუთვნილია ჯანდაცვის პროფესიონალებისთვის, ის ასევე ღირებული იქნება ჰემოფილიით დაავადებულთათვის, ისევე როგორც ჯანდაცვის პროვაიდერებისთვის მთელს მსოფლიოში. ეს არის სანდო, მტკიცებულებებზე დაფუძნებული და ექსპერტების მიერ შემუშავებული რეკომენდაციები, რომლებმაც უნდა გააძლიერონ ჯანდაცვის პროფესიონალები,

პაციენტები და მათი მომვლელები, რათა ისინი იყვნენ უკეთ ინფორმირებულნი და მონაწილეები ერთობლივი გადაწყვეტილების მიღებაში, რომელიც განსაზღვრავს ჰემოფილიით დაავადებულთა მკურნალობისა და მართვის გეგმებს.

WFH-ს, გაიდლაინის განვითარების ექსპერტებს, პერსონალსა და კონსულტანტებს ამ გაიდლაინებისთვის არ მიუღიათ რაიმე გარე დაფინანსება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. Guidelines for the Management of Hemophilia. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the Management of Hemophilia. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf. Accessed January 8, 2020.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization. London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Deterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

დამხმარე ინფორმაცია

დამატებითი დამხმარე ინფორმაცია იხილე ონ-ლაინ დამხმარე ინფორმაციის განყოფილებაში

მადლიერება ავტორთა წვლილი პანელისტები

ალოკ სრივასტავა იყო პროექტის გენერალური მენეჯერი. მან მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა დიზაინსა და კონცეფციაში, პანელის ორგანიზებასა და მეთოდოლოგიურ გადაწყვეტილებებში. იყო თავების „შესავალი“ და „მოვლის პრინციპები“ ავტორი.

გლენ ფ. პირსი იყო სახელმძღვანელო პროექტის გენერალური მენეჯერის თანაწამყვანი, პანელისტი სამ თავში და არაერთხელ ჩაატარა ყველა თავის ვრცელი მიმოხილვა. მან ასევე წვლილი შეიტანა მეთოდოლოგიურ გადაწყვეტილებებში. პ. მარიჯკე ვან დენ ბერგმა, როგორც ორიგინალური პროგრამის მენეჯერმა, ხელი შეუწყო პროექტის განვითარებას, დისკუსიას და იყო სამი თავის ექსპერტი.

თავების ხელმძღვანელები იყვნენ ამ თავების ძირითადი ავტორები და მათი უმეტესობა ასევე იყო სხვა თავების დისკუსიის მონაწილე. ყველა მონაწილემ ხმა მისცა დელფის რაუნდში.

მანუელ კარკაო
სტივ ქითჩენი
ადოლფო ლინასი
ჯონი მალანგუ
სტივენ უ. პაიპი
პრადიფ მ. პუნუსი
მარგარეტ ვ. რანი
ელენა სანტაგოსტინო
მეგან საზერლენდი
ალოკ შრივასტავა
ჯერზი ვინდიგა

პროვაიდერების პანელის წევრები, რომლებიც არ იყვნენ დეპარტამენტის ხელმძღვანელები, უპირველეს ყოვლისა განიხილავდნენ და აკეთებდნენ კომენტარს სხვადასხვა თავების გამეორებებზე, რომლებიც მათ ქონდათ დავალებული, მაგრამ ზოგიერთმა მათგანმა ასევე მოგვანოდა ვრცელი თავების მონახაზი. ჯგუფის ყველა წევრმა ხმა მისცა დელფის რაუნდში. ისინი მიიწვიეს, რათა განეხილათ და კომენტარი გაეკეთებინათ ყველა თავის შესახებ.

ერიკ ბერნთორპი
გრეიგ ბლეიმი
კარლოს დ. დე ბრასი
პიტ დე კლაინი
სილმარა ა. დე ლიმა მონტალვანი
ჯერარდ დოლანი
ელისონ დუგალი
კარმენ ესკურიოლა ეტინგჰაუზენი
ბრაიან მ ფელდმანი

ნიკოლას ჯ.გოდარდი
ემნა გუიდერი
ქეით ხაირი
ბარბარა ა კონკლი
როლფ ს.რ. ჯანგი
რიჩა მოჰანი
მარგარეტ ს. ოზელო
ჯანლუიჯი პასტა
შრიმატი შეტი
ელისონ სტრიტი
კლოდ ტაიუ ტეგნი
პიერ ტულონი

ჰემოფილიით დაავადებული ადამიანები (PWH) და პანელისტი მშობლები მონაწილეობდნენ თავების ხელნაწერების მიმოხილვაში, იყვნენ ამომრჩეველები დელფის ყველა შესაბამის რაუნდში. მიწვეულნი იყვნენ, რათა განეხილათ და კომენტარი გაეკეთებინათ ყველა თავის შესახებ.

აბდელაზიზ ხალედ ალ-შარიფი
მანუელ აბაარსლაგი
ლიზა ბეგლი
ფრანსისკო დე პაულა კარეტა
კიმ ჩეუ
გაიტან დიუპორტი
მეთიუ ჯექსონი
რადოსლავ კაჩმარეკი
ავგუსტას ნეძინსკასი
ენრიკე დევიდ პრეზა ერნანდესი
ბრედლი რეინერი
რ. სატიანარაიანანი
ენდრიუ სელვაგი
ეკავატ სუვანტარო
სხვა

შემდეგი პირები მუშაობდნენ კონსულტანტად ან თანამშრომლად, მაგრამ არ მიუღიათ ხმა არცერთ Delphis-ში:

- სანდრა ზელმან ლუისი მონაწილეობდა თავის „მეთოდოლოგია“ პირველ პროექტში და აძლევდა რჩევებს გაიდლაინის, TCBS პროცესისა და მეთოდების შესახებ. იგი დაეხმარა თავების განხილვას და ხელმძღვანელობდა განვითარებისა და გამოქვეყნების ფაზებს.
- დონა კოფინი ხელმძღვანელობდა გაიდლაინის შემუშავებას და პასუხისმგებელი იყო მეთოდოლოგიის თავის ცალკეულ სექციებზე.
- ლუსი თ. ჰენრი მართავდა ბიბლიოთეკას და მონაწილეობდა თავის „მეთოდოლოგია“ სექციებში.
- სონია ო'ჰარა ასრულებდა წამყვანი მიმოხილველის როლს, აძლევდა რჩევებს ძიების, სკრინინგისა და რეცენზირების სტრატეგიების შესა-

ხებ. მონაწილეობდა თავის „მეთოდოლოგია“ დამუშავებაში.

- თომას ჯ. სქოფილდი იყო მონაცემთა მოპოვების წამყვანი მეთოდოლოგი, იძლეოდა რჩევებს ბიბლიოთეკის ზოგიერთ აქტივობის შესახებ მონაწილეობდა თავის „მეთოდოლოგია“ დამუშავებაში.
- მაურა სოსტაკი იყო წამყვანი ბიბლიოთეკარი, რომელიც ამუშავებდა და ატარებდა ყველა ძიებას და წვლილი შეიტანა თავის „მეთოდოლოგია“ დამუშავებაში.
- დები ჰემი, წამყვანი სამედიცინო რედაქტორი და თავის „მკურნალობის პრინციპები“ თანაავტორი, ხელმძღვანელობდა სარედაქციო ჯგუფის მიერ ყველა ხელნაწერის განხილვას, რედაქტირებას, ფორმატირებას და ციტირებას და წვლილი შეიტანა თავში „მეთოდოლოგია“ დამუშავებაში.
- მელანი მ. გოლობი მუშაობდა პროექტის მენეჯერად, აკონტროლებდა და ორგანიზებას უწევდა პროექტის ყველა ასპექტს, მათ შორის იყო დელფის პროცესის დამოუკიდებელი ადმინისტრატორი. ასევე მონაწილეობა მიიღო „მეთოდოლოგიის“ სხვა თავების განხილვაში.
- ფიონა რობინსონი იყო ამ პროცესის პირველი მენეჯერი, რომელიც კოორდინაციას უწევდა ჯგუფს, პროცესების და თავების განვითარებას. მონაწილეობდა თავის „მეთოდოლოგია“ დამუშავებაში.
- მარკ ბრუკერი მონაწილეობას იღებდა პანელის შედგენასა და მართვაში, ასევე მეთოდების შერჩევისა და თავების შემუშავებაში.
- ვინსენტ დიუმები ხელმძღვანელობდა რეკომენდაციების შემუშავების სამუშაო ჯგუფს, მათ ყველა აქტივობას, გადანაცვლებას და შინაარსის მიმოხილვას.

წარმოდგენილი ვერსიის საბოლოო დამტკიცებაში მონაწილეობდა ყველა ავტორი და კონტრიბუტორი.

გაიდლაინის პროექტის გუნდი

ავტორები მადლობას უხდით WFH პერსონალისა და პროფესიონალთა გუნდს, რომელსაც ხელმძღვანელობდა დონა კოფინი, WFH კვლევისა და საჯარო პოლიტიკის დირექტორი, ამ რეკომენდაციების შემუშავებასა და დასრულებაში.

პროექტის მენეჯერი

დონა კოფინი

მეთოდოლოგიის კონსულტანტი

სანდრა ზელმან ლუისი

პროექტის მენეჯერი

მელანი მ. გოლობი

ლიტერატურული მენეჯერი

ლუსი ტი ჰენრი

პაციენტის პარტნიორი კოორდინატორი

მეთიუ ჯექსონი

სამედიცინო სფეროს ბიბლიოთეკარები

მაურა სოსტაკი

ჰედი ტიბოლო

ალექსანდრა ფლორეკი

ლიტერატურული სკრინერები

სონია ო'ჰარა

რებეკა ბუნგი

შანტელ გარიტი

ბიანკა ლალიტო

დენის მენდოზა

ელია თუტუნჩიანი

სოფი იუნ

მეთოდოლოგები და მონაცემთა ანალიტიკოსები

თომას ჯ. სქოფილდი

ოლუვასეუნ აკინიდე

ზულეიკა აპონტე

სარანია ჩანდურდუ

როდინ ელ-ჰაჩაჩე

მაიკლ ფრენდი

ბრენდონ კერი

შარათ კრიშნა

ჯეინ ლამი

დენის მენდოზა

ერინ მიურეი

შენა პატელი

ემი შიმი

ამბრიშ სინგი

ტრეისი სლენჯერი

სოფი იუნ

სამედიცინო რედაქტორები

დები ჰუმ

ელენ კლაშკა ესპიუ

გიორჰია მიქაელი

დევიდ პეიჯი

გაიდლაინის პროცესის სამუშაო ჯგუფი

ვინსენტ დიუმები, თავმჯდომარე

მაგდი ელ ეკიბი

ქეით მაიერი

გლენ ფ. პირსი

თომას სანიე

დეონ იორკი

რეცენზენტები

WFH აღმასრულებელი რეცენზენტები

ალენ ბაუმანი

გლენ ფ. პირსი

ალოკ შრივასტავა

ალენ ვეილი

გარე რეცენზენტები

ვიქტორ ს. ბლანშეტი

(რედაქტირებულია სრული დოკუმენტი)

იან ასტერმარკი

მიგელ ა. ესკობარი

გილი კენეტი

მაიკლ მაკრისი

პიერ მ. მანუჩი

ინგრიდ პაბინჯერ-ფაშინგი

კეტელიჯნე პერლინკი

რაჯივ კ. პრუტი

დორის ვ. ქუონი V.

ლეონარდ ა. ვალენტინო

კრისტოფერ ე უოლში

ინტერესთა პოტენციური კონფლიქტის

გამჟღავნება

- ალოკ სრივასტავა – AS-ს აქვს კვლევითი მხარდაჭერა Sanofi-ს, Roche-Genentech-ის, Novo Nordisk-ისა და Bayer Healthcare-სგან, მუშაობდა Takeda-ს, Novo Nordisk-ის, Roche-Genentech-ის, Pfizer-ისა და Bayer Healthcare-ის მრჩეველთა საბჭოს/გრანტების განხილვის კომიტეტში.
- ელენა სანტაგოსტინო – ES მოქმედებდა როგორც სპიკერების ბიუროს და/ან მრჩეველთა საბჭოს წევრი, რომელსაც აფინანსებდა Shire/Takeda, Bayer, Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Bioverativ, Sobi, Octapharma, Kedrion, Spark, uniQure და Roche.
- ელისონ დუგალი – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- Steve Kitchen - SK-მ იღებდა კონსულტაციის/სპიკერის საფასურს Sobi, Novo Nordisk, Werfen, Roche, Bayer, Pfizer-ისგან ბოლო 2 წლის განმავლობაში.
- მეგან საზერლენდი – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- Steven W. Pipe – კონსულტაციის საფასური: Apcintex, Bayer, BioMarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, HEMA Biologics, Freeline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche/Genentech, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics, uniQure.

- მანუელ კარკაო – MC მიიღო კვლევითი მხარდაჭერა Bayer, Bioverativ/Sanofi, CSL-Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer და Shire/Takeda-სგან. მან ასევე მიიღო ჰონორარი Bayer/Sanofi, Biotest, CSL-Behring, Grifols, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche და Shire/Takeda საკონსულტაციო საბჭოებში გამოსვლისთვის/მონაწილეობისთვის.
- მარგარეტ ვ. რაგნი – MR-ს ჰქონდა ინსტიტუციური მხარდაჭერა კვლევისთვის Alnylam, BioMarin, Bioverativ, Sangamo და Spark-ისგან; მუშაობდა Alnylam-ის, BioMarin-ის, Bioverativ-ისა და Spark-ის საკონსულტაციო საბჭოებში.
- ჯონი მაჰლანგუ – JM აცხადებს კვლევით გრანტებს BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure, საკონსულტაციო საბჭოსგან BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure და დინამიკის ბიურო ITH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda და WFH-სთვის.
- Jerzy Windyga – JW იუწყება საგრანტო მხარდაჭერის მიღების შესახებ Alnylam Pharmaceuticals Baxalta, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Shire/Takeda, Sobi; დაფინანსებული ლექციები: Alexion, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen.
- ადოლფო ლინასი – AL მუშაობდა ანაზღაურებად კონსულტანტად Bayer-სა და Novo Nordisk-ში ბოლო 12 თვის განმავლობაში.
- ნიკოლას ჯ. გოდარდი – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- რიჩა მოჰანი – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- Pradeep M. Poonnoose – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- ბრაიან მ. ფელდმანი - BF-მა მიიღო კვლევითი გრანტი Novo Nordisk-ისგან და არის ჰემოფილიის ერთობლივი ჯანმრთელობის შფასების ქულათა სისტემის ერთ-ერთი გამომგონებელი.
- სანდრა ზელმან ლუისი – SZL-მა გააფორმა კონტრაქტი WFH-ის მიერ ამ პროექტის სახელმძღვანელო პრინციპების კონსულტანტად.
- H. Marijke van den Berg – კონკურენტული ინტერესები გამოცხადებულიარ არის.
- Glenn F. Pierce – კონსულტანტი: BioMarin, Geneception, Generation Bio, St. Jude; მრჩეველთა საბჭოები: Takeda, Pfizer; დაფები: ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია VP Medical, NHF MASAC.

აკრონიმები და აბრევიატურები

ASA - acetylsalicylic acid - აცეტილსალიცილის მჟავა
 AVF - arteriovenous fistula - არტერიოვენური ფისტულა
 BDD - B-domain-deleted - წაშლილი B- დომენი
 BMD - bone mineral density - ძვლის მინერალის სიმკვრივე
 BMI - bone mineral density - სხეულის მასის ინდექსი
 BPI - Brief Pain Inventory - ტკივილის მოკლე ჩამონათვალი
 BT - bleeding time - სისხლდენის დრო
 BU - Bethesda unit - Bethesda ერთეული
 CABG - coronary artery bypass grafting -კორონალური არტერიის შუნტირება
 CDC - Centers for Disease Control (U.S.) - დაავადებათა კონტროლის ცენტრები (აშშ)
 CDSR - Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane-ს სისტემური მიმოხილვების მონაცემთა ბაზა
 CENTRAL - Cochrane Central Register of Controlled Trials - Cochrane-ს კონტროლირებადი კვლევების ცენტრალური რეესტრი
 CFC - clotting factor concentrate - შედედების ფაქტორ-კონცენტრატი
 CHAMP - CDC Hemophilia A Mutation Project - CDC ჰემოფილია A-ს მუტაციის პროექტი
 CHBMP - CDC Hemophilia B Mutation Project - CDC ჰემოფილია B -ს მუტაციის პროექტი
 CHO-KLAT - Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool- კანადის ჰემოფილიის შედეგები-ბავშვთა სიცოცხლის შეფასების ინსტრუმენტი.
 CNS - central nervous system - ცენტრალური ნერვული სისტემა.
 CNV - copy number variation - ასლის ნომრის ვარიაცია.
 COPM - Canadian Occupational Performance Measure - კანადის პროფესიული ეფექტურობის ინდექსი.
 COX-2 - cyclooxygenase-2 -ციკლოოქსიგენაზა-2.
 CSGE - conformation sensitive gel electrophoresis - კონფორმაციის მგრძნობიარე გელის ელექტროფორეზი.
 CT - computed tomography - კომპიუტერული ტომოგრაფია.
 CV - coefficient of variation - ვარიაციის კოეფიციენტი.
 CVAD - central venous access device - ცენტრალური ვენური წვდომის მოწყობილობა.
 DDAVP - 1-deamino-8-D-arginine vasopressin, also known as desmopressin - 1-დეამინო-8-D-არგინინის ვაზოპრესინი, ასევე ცნობილი როგორც დესმოპრესინი.
 DNA - deoxyribonucleic acid - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა.
 DOAC- direct oral anticoagulant - პირდაპირი პერორალური ანტიკოაგულანტი.
 EACA - epsilon aminocaproic acid - ეფსილონ ამინოკაპრონის მჟავა.

EAHAD - European Association for Haemophilia and Allied Disorders - ჰემოფილიისა და მასთან დაკავშირებული დაავადებების ევროპის ასოციაცია.
 EHL - extended half-life - გახანგრძლივებული ნახევრადდაშლის პერიოდი.
 EMA - European Medicines Agency - ევროპის მედიკამენტების სააგენტო.
 EQ - EuroQoL -
 EQA - external quality assessment - ხარისხის გარე შეფასება.
 EQAS - external quality assessment scheme - ხარისხის გარე შეფასების სქემა
 EQ-VAS - EuroQoL Visual Analogue Scale - EuroQoL-ს ვიზუალური ანალოგური სქემა.
 EQ-5D - EuroQoL 5 Dimensions - EuroQoL 5 გაზომვები,
 EQA - external quality assessment - ხარისხის გარე შეფასება.
 EQAS - external quality assessment scheme - ხარისხის გარე შეფასების სქემა.
 EQ-VAS - EuroQoL Visual Analogue Scale - EuroQoL-ს ვიზუალური ანალოგური სკალა.
 EQ-5D - EuroQoL 5 Dimensions - EuroQoL 5 გაზომვები.
 FDA - Food and Drug Administration (U.S.) - სურსათისა და წამლების ადმინისტრაცია (აშშ).
 FFP - fresh frozen plasma - ახლად გაყინული პლაზმა.
 FII, FIIa - factor II, activated factor II - II ფაქტორი, გააქტიურებული ფაქტორი II.
 FISH - Functional Independence Score in Hemophilia - ფუნქციური დამოუკიდებლობის ქულათა სისტემა ჰემოფილიაში.
 FIX, FIXa - factor IX, activated factor IX - IX ფაქტორი, გააქტიურებული IX ფაქტორი.
 FIX:C - factor IX activity - IX ფაქტორის აქტივობა.
 FV - factor V - V ფაქტორი.
 FVII, FVIIa - factor VII, activated F VII - VII ფაქტორი, გააქტიურებული VII ფაქტორი.
 FVIII - factor VIII - VIII ფაქტორი.
 FVIII:C - factor VIII activity - VIII ფაქტორის აქტივობა.
 FX, Fxa - factor X, activated F X - X ფაქტორი, გააქტიურებული X ფაქტორი.
 FXI - factor XI - XI ფაქტორი.
 FXIII - factor XIII - XIII ფაქტორი.
 GenQA - Genomics Quality Assessment - გენომის ხარისხის შეფასება.
 GI - gastrointestinal - კუჭ-ნაწლავის.
 GMP - Good Manufacturing Practices - კარგი წარმოების პრაქტიკა.
 GPTF - Guidelines Process Task Force - გაიდლაინები შემუშავების სამუშაო ჯგუფი.
 HAL - Haemophilia Activities List - ჰემოფილიის

აქტივობების სია.

HAV - hepatitis A virus - A ჰეპატიტის ვირუსი.
 HAEMO-QoL-A - Hemophilia-specific quality of life questionnaire for adult - ჰემოფილია-სპეციფიკური ცხოვრების ხარისხის კითხვარი მოზრდილებისთვის.
 HBsAg - surface antigen of the hepatitis B virus - B ჰეპატიტის ვირუსის ზედაპირული ანტიგენი.
 HBV - hepatitis B virus - B ჰეპატიტის ვირუსი.
 HCCC - Hemophilia comprehensive care centre - ჰემოფილიის ყოვლისმომცველი სამკურნალო ცენტრი.
 HCV - hepatitis C virus - C ჰეპატიტის ვირუსი.
 HDL - high density lipoprotein - მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.
 HEAD-US - Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound - ჰემოფილიის ადრეული ართროპათიის გამოვლენა ულტრაბგერით.
 HGVS - Human Genome Variation Society - ადამიანის გენომის ვარიაციის საზოგადოება.
 HIV - human immunodeficiency virus - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი.
 HJHS - Hemophilia Joint Health Score - სახსრების მდგომარეობის შეფასება ჰემოფილიის დროს.
 HMWK - high-molecular-weight kininogen - მაღალი მოლეკულური წონის კინინოგენი.
 HRQoL - health-related quality of life - ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი.
 HTC - hemophilia treatment centre - ჰემოფილიის სამკურნალო ცენტრი.
 ICF - International Classification of Functioning, Disability and Health (WHO) - ფუნქციონირების, ინვალიდობის და ჯანმრთელობის საერთაშორისო კლასიფიკაცია (WHO).
 ICH - intracranial hemorrhage; intracerebral hemorrhage - ინტრაკრანიალური სისხლდენა; ცერებრალური სისხლდენა.
 ICU - intensive care unit - ინტენსიური თერაპიის განყოფილება.
 IDB - inferior alveolar dental block, inferior alveolar nerve block - ქვედა ალვეოლური ნერვის ბლოკადა.
 IEQAS - International External Quality Assessment Scheme - ხარისხის საერთაშორისო გარე შეფასების სქემა.
 IgG - immunoglobulin G - იმუნოგლობულინი G.
 Inv1 - intron 1 inversion - ინტრონი 1 ინვერსია.
 IPAQ - International Physical Activity Questionnaire - ფიზიკური აქტივობის საერთაშორისო კითხვარი.
 IPSG - International Prophylaxis Study Group - საერთაშორისო პროფილაქტიკის შემსწავლელი ჯგუფი.
 IQC - internal quality control - ხარისხის შიდა კონტროლი.
 ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis - თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოება.
 ITI - immune tolerance induction - იმუნური

ტოლერანტობის ინდუქცია.

IU - international unit - საერთაშორისო ერთეული.
 IUD - intrauterine device - საშვილოსნოსშიდა სპირალი.
 IV - intravenous - ინტრავენური.
 LA - liquid anticoagulant - მგლურას ანტიკოაგლანტი.
 LDL - low density lipoprotein - დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი.
 MACTAR - McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire - მაკმასტერის ტორონტოს პაციენტის ინვალიდობის კითხვარი.
 MLPA - multiplex ligation probe amplification - მულტიპლექსის ლიგირებაზე დამოკიდებული ზონდის გაძლიერება.
 MMR - measles, mumps, rubella - წითელა, ყბაყურა, წითურა.
 MPS - massively parallel sequencing - მასიურად პარალელური თანმიმდევრობა.
 MRI - magnetic resonance imaging - მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია.
 MSK - musculoskeletal - ძვალკუნთოვანი.
 MSKUS - musculoskeletal ultrasound - ძვალკუნთოვანი სისტემის ულტრაბგერა.
 NAT - nucleic acid testing - ნუკლეინის მჟავების ტესტირება.
 NGC - National Guideline Clearinghouse - ნაციონალური გაიდლინის ანგარიშსწორების პალატა.
 NGS - next generation sequencing - შემდეგი თაობის თანმიმდევრობა.
 NMO - national member organization - ეროვნული წევრი ორგანიზაცია.
 NSAIDs - nonsteroidal anti-inflammatory drugs - არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები.
 OR - odds ratio - Sansebis Tanafardoba.
 PCC - prothrombin complex concentrate - პროთრომბინის კომპლექს-კონცენტრატი.
 PCI - percutaneous coronary intervention - კოპერკუტანული რონარული ჩარევა.
 PCR - polymerase chain reaction - პოლიმერიზაციის ჯაჭვური რეაქცია.
 PedHAL - Paediatric Haemophilia Activities List - პედიატრიული ჰემოფილიის აქტივობების სია.
 PEG - polyethylene glycol - პოლიეთილენ გლიკოლი.
 PGD - pre-implantation genetic assessment - პრეიმპლანტაციური გენეტიკური შეფასება.
 PICO - Population/Intervention/Comparators/Outcomes - მოსახლეობა/ინტერვენცია/შედარებები/შედეგები.
 PK - pharmacokinetics - ფარმაკოკინეტიკა.
 PND - prenatal diagnosis - პრენატალური დიაგნოსტიკა.
 PNP - pooled normal plasma - შეგროვილი ნორმალური პლაზმა.
 POLICE - protection, optimum loading, ice, compression,

elevation - დაცვა, ოპტიმალური დატვირთვა, ყინული, ზეწოლა, მომატება.
 PPP - platelet-poor plasma - თრომბოციტებით ღარიბი პლაზმა.
 PRICE - protection, rest, ice, compression, elevation - დაცვა, დასვენება, ყინული, ზეწოლა, მომატება.
 PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - უპირატესი საანგარიშო ელემენტები სისტემატური მიმოხილვისა და მეტა-ანალიზისთვის.
 PRO - patient-reported outcome - პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგები.
 PROBE - Patient-Reported Outcomes, Burdens and Experiences - პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგები, სიმძიმე და გამოცდილება.
 PT - prothrombin time - პროთრომბინის დრო.
 PUPs - previously untreated patients - ადრე არანამკურნალევი პაციენტები.
 QA - quality assurance - ხარისხის გარანტია.
 QoL - quality of life - ცხოვრების ხარისხი.
 rFIX - recombinant factor IX - რეკომბინანტული IX ფაქტორი.
 rFIXFc - recombinant FIX-Fc - რეკომბინანტული IX ფაქტორ-ცონცენტრატი.
 rFVIIa - recombinant activated factor VII - რეკომბინანტული აქტივირებული ფაქტორი VII.
 rFVIII - recombinant factor VIII - რეკომბინანტული ფაქტორი VIII.
 rIX-RFP - recombinant FIX fusion protein - რეკომბინანტული IX ფაქტორის fusion ცილა.
 rFVIII-Fc - recombinant FVIII-Fc - რეკომბინანტული VIII ფაქტორ-ცონცენტრატი.
 rVIII-SingleChain - single-chain recombinant FVIII - ერთჯაჭვიანი რეკომბინანტული VIII ფაქტორი.
 RICE - rest, compression, ice, elevation - დასვენება, შეკუმშვა, ყინული, მომატება.
 RNA - ribonucleic acid - რიბონუკლეინის მჟავა.
 SF-36 - 36-Item Short Form Survey Instrument - 36-პუნქტიანი მოკლე კითხვარი.
 SHL - standard half-life - სტანდარტული ნახევრადდაშლის პერიოდი.
 siRNA-AT - small interfering RNA agent targeting antithrombin - მცირედ შემაფერხებელი რნმ აგენტი, რომლის სამიზნეა ანტითრომბინი.
 SNV - single nucleotide variant - ერთნუკლეოტიდიანი ვარიანტი.
 SSC - Scientific and Standardization Committee of the ISTH - თრომბოზისა და ჰემოსტაზის საერთაშორისო საზოგადოების სამეცნიერო და სტანდარტიზაციის კომიტეტი.
 STEMI - ST segment elevation myocardial infarction - ST სეგმენტის ამაღლების მიოკარდიუმის ინფაქტი.
 STR - short tandem repeat - მოკლე ტანდემის

განმეორება.
 SV - structural variant - სტრუქტურული ვარიანტი.
 $t_{1/2}$ - half-life - ნახევრადდაშლის პერიოდი.
 TCBS - Trustworthy Consensus-Based Statement - სანდო კონსენსუსზე დაფუძნებული განცხადება.
 TFPI - tissue factor pathway inhibitor - ქსოვილოვანი ფაქტორის გზის ინჰიბიტორი.
 UK NEQAS - U.K. National External Quality Assessment Service - გაერთიანებული სამეფოს ხარისხის გარე შეფასების ეროვნული სამსახური.
 US - ultrasonography, ultrasound - ულტრასონოგრაფია, ულტრაბგერა.
 VAS - visual analogue scale - ვიზუალური ანალოგური შკალა.
 vCJD - variant Creutzfeldt-Jakob disease - Creutzfeldt-Jakob-ის დაავადების ვარიანტი.
 VKA - vitamin K antagonist - K ვიტამინის ანტაგონისტი.
 VTE - venous thromboembolism - ვენური თრომბოემბოლია.
 VWD - von Willebrand disease - ფონ ვილბრანდის დაავადება.
 VWF - von Willebrand factor - ფონ ვილბრანდის ფაქტორი.
 WBDR - World Bleeding Disorders Registry - სისხლდენითი დარღვევების მსოფლიო რეესტრი.
 WFH - World Federation of Hemophilia - ჰემოფილიის მსოფლიო ფედერაცია.
 WGS - whole genome sequencing - მთელი გენომის თანმიმდევრობა.
 WHO - World Health Organization - მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია.
 XCI - X chromosome inactivation - X ქრომოსომის ინაქტივაცია.

სიმბოლოები და საზომი ერთეულები

μg - microgram (mcg) - მიკროგრამი (მკგ).
 $^{\circ}\text{C}$ - Celsius degrees - ცელსიუსის გრადუსი.
 > - greater than - მეტია, ვიდრე.
 < - less than - ნაკლები, ვიდრე.
 = - equal to - ტოლია.
 $\geq$ - greater than or equal to - მეტია ან ტოლი.
 $\leq$ - less than or equal to - ნაკლებია ან ტოლი.
 $\pm$ - plus or minus - პლუს-მინუს.
 $\times$ - multiplied by (times) - გამრავლებული (ჯერ).
 BU - Bethesda Unit - Bethesda-ს ერთეული.
 Cm - centimeter - სანტიმეტრი.
 dL - decilitre - დეცილიტრი.
 g - gram - გრამი.
 IU - international unit - საერთაშორისო ერთეული.
 kDa - kilodalton - კილოდალტონი.
 Kg - Kilogram - კილოგრამი.
 M - metres - მეტრი.
 Mcg - microgram, also known as μg - მიკროგრამი, ასევე ცნობილია როგორც μg .
 Mg - milligram - მილიგრამი.
 mL - mililitre - მილილიტრი.

