

Zdravljenje hemofilije in von Willebrandove bolezni v SR Sloveniji

UDK 616.151.514-08(497.12)

IZVLEČEK: Avtorica razvija koncept *Takojšnjega ambulantnega zdravljenja začetnih krvavitvev, ki vsebuje indikacije in doziranje nadomestnega zdravljenja hemofilije. Koncept je sprejel Strokovni svet Društva hemofilikov Slovenije leta 1981 in velja kot obvezna doktrina zdravljenja na območju Slovenije. Opozarja tudi na program terapije na domu, ki zagotavlja po kriterijih Svetovne zveze za hemofilijo (WFH) najkvalitetnejšo oskrbo hemofilikov ter na potrebo, da se čimprej uvede tudi v Sloveniji.*

THERAPY OF HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE IN SLOVENIA. *The author presents the concept of prompt outpatient care of hemophiliacs, which implies early treatment of bleeding episodes. The indications for replacement therapy and the determination of doses are dealt with. This concept was adopted by the Professional Board of the Slovenian Society of Hemophilia in 1981 to constitute a doctrine of the hemophilia therapy compulsorily used in the entire Republic of Slovenia. The author points out the value of home transfusion therapy programmes, which, according to the World Federation of Hemophilia, ensure the highest standards of hemophiliac care, and stresses the need for introducing this form of care in Slovenia as soon as possible.*

Pri zdravljenju hemofilikov je bistveno, da imajo tovrstni bolniki stalno na razpolago ustrezno nadomestno zdravljenje. Tako lahko pozdravijo že najmanjše krvavitve, katerih subjektivne znake vsak bolnik najboljše pozna. S tem hemofilikom omogočimo normalno, polno, aktivno življenje. Najugodnejše bi bilo, če bi bolnik imel ustrezne koncentrate doma. To bo potrebno na vsak način izpeljati že v najbližji prihodnosti. V deželah, kjer je organizacija hemofilne službe na visoki stopnji, si hemofiliki doma že približno deset let sami ali s pomočjo svojcev dajejo koncentrate faktorja VIII. V začetku so uporabljali krioprecipitat, sedaj pa visoko koncentrirane sušene koncentrate. Dokler tega pri nas nimamo, je velik uspeh organizacije hemofilne službe v tem, da lahko hemofilik dobi ustrezno zdravljenje v najbližji regionalni bolnišnici.

Uvedba ambulantnega zdravljenja

Novembra 1981 je bil na skupni seji Centra SR Slovenije za hemofilijo in Strokovnega sveta Društva hemofilikov Slovenije sprejet **program in doktrina takojšnjega zdravljenja začetnih krvavitvev v regionalnih bolnišnicah SR Slovenije.** Do tedaj so hemofiliki dobivali terapijo le v Ljubljani in Mariboru. Rezultati uvedbe tega programa so že vidni. Razumljivo je, da je v začetku porastla količina porabe krioprecipitata, saj ga hemofiliki na lastno pobudo dobijo ob prvih znakih krvavitve. S tem pa je zagotovljena hemofiliku uspešna pomoč in preprečevanje posledic dolgotrajne krvavitve – invalidnosti.

Pravila in smernice nadomestne terapije

Pravilo, ki ga je treba upoštevati, je, da je za hemofilike vedno ugodnejše, če **dobijo nadomestno terapijo ob subjektivnih znakih začetne krvavitve**, kljub temu, da terapevt včasih dvomi o nujnosti zdravljenja. Drugo pravilo pa je, da **naj bo doza nadomestnega zdravljenja rajši višja kot prenizka**.

Pri načrtovanju zdravljenja izračunamo potrebno dozo glede na obsežnost in mesto krvavitve. Najnižja aktivnost faktorja VIII v plazmi, ki ustavi začetno krvavitev v večini sklepov in mišicah, je 10 do 20 odstotkov. Izkušnje so pokazale, da hemofiliki lahke stopnje z aktivnostjo faktorja VIII v plazmi med 10 do 20 odstotkov spontano ne krvavijo. Dozo faktorja VIII, ki je potrebna za zeleno povečanje aktivnosti tega faktorja v plazmi, pa izračunamo glede na telesno težo bolnika. Upoštevamo tudi, da poveča ena enota (IE*) faktorja VIII na kg telesne teže aktivnost tega faktorja v plazmi povprečno za en do ena in pol odstotka.

Prikazana je enostavna shema (tabela 1), ki temelji na navedenih načelih in kaže optimalne doze faktorja VIII za zdravljenje različnih krvavitev. Za hitro orientacijo o številu steklenic, ki jih potrebujemo, da glede na telesno težo bolnika zvišamo antihemofilni faktor na zaželeno vrednost aktivnosti, je namenjena tabela 2. Za naš krioprecipitat velja, da je v eni dozi približno 400 IE aktivnosti faktorja VIII. Poleg krioprecipitata obstajajo še bolj koncentrirani preparati faktorja VIII, ki pa jih pripravljajo le nekatere farmacevtske družbe v svetu iz plazme zelo velikega števila dajalcev. Prednost teh koncentratov je visoka standardna aktivnost v majhnem volumnu tekočine in enostavnost shranjevanja, ker so sušeni. Slaba stran pa je večja možnost prenosa hepatitisa in zelo visoka cena. Pri nas uporabljamo te koncentrate le v Centru SR Slovenije za hemofilijo ob nevarnejših lokalizacijah krvavitve oziroma ob zahtevnejših kirurških posegih.

Trajanje nadomestne terapije

Poudarili bi, da se večina začetnih krvavitev (približno 85%) običajno ustavi po enkratni aplikaciji faktorja VIII, vendar krvavitve na nekaterih mestih potrebujejo ponovno infuzijo koncentrata faktorja VIII po 24 urah. Tako začetni hematomi (predvsem v mišico ileopsoas, retroperitonealni prostor, trebušno steno in zadnjico) potrebujejo nadomestno zdravljenje še po 24 urah, pogosteje kot akutne sklepne krvavitve. Slednje pa potrebujejo pogosteje še aplikacijo po 24 urah pri krvavitvi v sklepe spodnjih okončin.

Pri hujši krvavitvi v sklep dajemo nadomestno zdravljenje par dni, oziroma dokler so še znaki krvavitve. Sklep imobiliziramo. Previdno pričnemo tudi s fizioterapijo. Bolnik pri tem ne sme občutiti bolečine. Vedno vztrajamo, da sklep po akutni krvavitvi **popolnoma ozdravimo**.

Pri krvavitvah v mišice, kjer je možnost pritiska na živec (volarna stran podlakti, meča in seveda ileopsoas), je tudi potreben začetni višji dvig faktorja VIII v plazmi (kar je vidno iz tabele) in ponovno zdravljenje po 24 urah. Dobro je vedeti, da je krvavitev v kolk zelo redka in da se pogosto zamenja s krvavitvijo v mišico ileopsoas. Pri vseh hujših primerih krvavitve je potrebno obvestiti Center SR Slovenije za hemofilijo.

* IE – internacionalna enota

Tabela 1: TAKOJŠNJE AMBULANTNO ZDRAVLJENJE KRVAVITEV PRI HEMOFILJI*

Področje in stopnja krvavitve	Simptomi	Opozorila	Terapija, izražena z zaželenim odstotkom zvišanja faktorja VIII/IX pri bolniku	
Sklepi (razen kolka); lažja krvavitve	Neopredeljivi, neprijetni občutki, kot npr. napetost, mravljičci ipd. Zmerno zmanjšana gibljivost.			10–15%
Sklepi (razen kolka); krvavitve srednje stopnje	Bolečina. Rahla oteklina. Zmerno zmanjšana gibljivost. Sklep je toplejši.		Takoj (čez 24 ur)	25–30% 10–15%
Sklepi (razen kolka); hujša krvavitve	Bolečina. Sklep otekel več kot 1 cm. Občutno zmanjšana gibljivost. Sklep je toplejši.		Takoj čez 24 ur	30–40% 15–20%
Kolčni sklep		Izključi krvavitve v mišico ileopsoas! Ležanje! Posvetuj se s Centrom za hemofilijo!	Takoj čez 24 ur	30–50% 15–25%
Mišice – brez možnih zapletov po krvavitvi			Takoj (čez 24 ur)	10–20% 10–20%
Mišice – možnost pritiska na živce in žile		Posvetuj se s Centrom za hemofilijo!	Takoj čez 24 ur	40–50% 20–30%
Glutealne mišice		Posvetuj se s Centrom za hemofilijo!	Takoj čez 24 ur	40–50% 20–30%
M. ileopsoas		Takojšnja ambulantna pomoč! Obvezna hospitalizacija v Centru za hemofilijo!	Takoj čez 24 ur	40–50% 25–30%
Prebavila		Takojšnja ambulantna pomoč! Posvetuj se s Centrom! Hospitalizacija v Centru za hemofilijo!	Takoj	40–50%
Žrelo, jezik	Bolečine, suhota v grlu	Takojšnja ambulantna pomoč! Obvezna hospitalizacija v Centru za hemofilijo!	Takoj čez 24 ur	30–50% 20–30%
Udarec na glavo in druge hujše poškodbe		Takojšnja ambulantna pomoč! Obvezna hospitalizacija v Centru za hemofilijo!	Takoj	50–60%

Krvavitev v sečila	Izključi infekcijo – normalen renogram! Mirovanje, tekočina! Prepovedani antifibrinolitiki! Če krvavitev v treh dneh ne preneha, hospitalizacija v Centru za hemofilijo!	Pronison 0,5 mg/kg dnevno
Nos, dlesne(zobje)		Topostazin, Antifibrinolitiki (Krioprecipitat)

* Prevod in priredba po Scandinavian Journal of Haematology 24 (Supl.), 1980.

Tabela 2: ŠTEVILO STEKLENIC KRIOPRECIPITATA, KI JIH POTREBUJEMO, DA GLEDE NA TELESNO TEŽO BOLNIKA ZVIŠAMO AHF (antihemofilni faktor) NA ZAŽELENI ODSOTEK AKTIVNOSTI*

Teža / AHF	10%	20%	30%	40%	50%	60%
10 kg	1	1	1	1	2	2
20 kg	1	1	2	2	3	3
25 kg	1	1	2	3	3	4
30 kg	1	2	3	3	4	5
35 kg	1	2	3	3	3	5
40 kg	1	2	3	3	4	5
45 kg	1	2	3	3	4	5
50 kg	1	2	3	4	5	5
55 kg	1	2	3	4	5	6
60 kg	1	2	3	4	5	6
65 kg	1	2	3	4	5	6
70 kg	1	2	3	4	5	6
75 kg	1	2	3	4	5	6
80 kg	1	2	3	4	5	6
85 kg	2	3	4	5	6	7
90 kg	2	3	4	5	6	7

* Tabela je izračunana na osnovi najnovejših zaključkov o dejanskem dvigu faktorja VIII (oziroma IX) v plazmi po nadomestni terapiji glede na telesno težo. **Ingram s sodelavci** (1982) priporoča za izračun doze: do 30 kg telesne teže 1 enota faktorja na kg dvigne koncentracijo faktorja v plazmi za 1%, pri telesni teži 30–60 kg za 1,5%, nad 60 kg pa za 2%.

Tabela velja za število steklenic krioprecipitata, ki ga izdeluje Zavod SR Slovenije za transfuzijo krvi. Ena steklenica krioprecipitata, pripravljenega iz 1000 ml plazme štirih dajalcev vsebuje povprečno 400 IE faktorja VIII.

Za koncentrate faktorjev VIII in IX upoštevajte priložena navodila proizvajalca.

Najuspešnejše **preprečevanje bolečine** je zgodnje in zadostno nadomestno zdravljenje. Če je potrebno zdravljenje bolečine, moramo vedeti, da so vsi salicilatni preparati škodljivi, ker motijo prvo fazo strjevanja krvi. Ob hudi bolečini priporočamo valoron ali fortal.

V primeru krvavitve iz sečil naj bolnik uživa pronison 0,5 do 1 mg/kg telesne teže, ki zelo hitro učinkuje. Če v treh dneh ni izboljšanja, je nujen posvet s

Centrom SR Slovenije za hemofilijo. Antifibrinolitična terapija, ki je primerna pri krvavitvah iz nosne in ustne sluznice, lahko povzroči nastanek strdka v votlem sistemu in je nevarna.

Površinske rane pri hemofiliku moramo najprej skrbno očistiti, nato pa krvavitev mehanično ustavimo s petminutnim pritiskom surgicel tampona, prepojenega s topostazinom (koncentrat trombina) na rano. Tampon pustimo na mestu krvavitve, ker se sam raztopi.

Pri hemofiliku je zelo pomembna redna skrb za **zdravo zobovje** pri svojem zobozdravniku. Če je potrebna ekstrakcija zob, je nujen obisk v Centru SR Slovenije za hemofilijo v Ljubljani.

Hemofiliki z lahko obliko bolezni potrebujejo nadomestno zdravljenje dosti redkeje kot hemofiliki s hudo ali zmerno obliko, ker spontano dosti redkeje krvavijo. Za to skupino hemofilikov je najboljši krioprecipitat od majhnega števila dajalcev. V zadnjem času pa je na voljo tudi sintetični analog antidiuretičnega hormona – DDAVP, ki mobilizira endogeni faktor VIII iz zalog ter ga sprošča v krvni obtok.

Za hemofilijo B je edino zares učinkovito nadomestno zdravljenje komercialni koncentrat faktorja IX, ki ga dobimo le iz uvoza.

Pri von Willebrandovi bolezni pa je edino ustrezno nadomestno zdravljenje krioprecipitat, ker le-ta vsebuje vse enote molekule faktorja VIII. Pri lahki obliki omenjene bolezni je učinkovit DDAVP. Pri krvavitvi samo iz sluznic, kar je najpogosteje pri tej bolezni, pa je lahko uspešna le antifibrinolitična terapija in lokalna tamponada, če je mogoča.

Ker je nadomestno zdravljenje v bistvu vnos krvne plazme v organizem, so včasih možne tudi **alergične reakcije**. Najpogosteje se pojavijo kožni izpuščaji, občutek toplote, mrzlica, bolečine v križu, dražec kašelj in morebitno draženje k bruhanju. V takem primeru takoj odstranimo dozo koncentrata, po kateri je reakcija nastopila. Damo ustrezno antialergično zdravilo. Ko se reakcija umiri, nadaljujemo z nadomestnim zdravljenjem, vendar ne z isto dozo koncentrata.

