

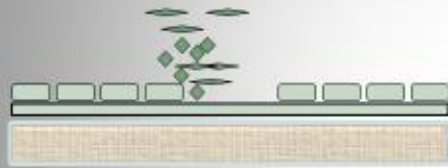
Skazy krwotoczne wieku dziecięcego

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB

Maryna Krawczuk-Rybak

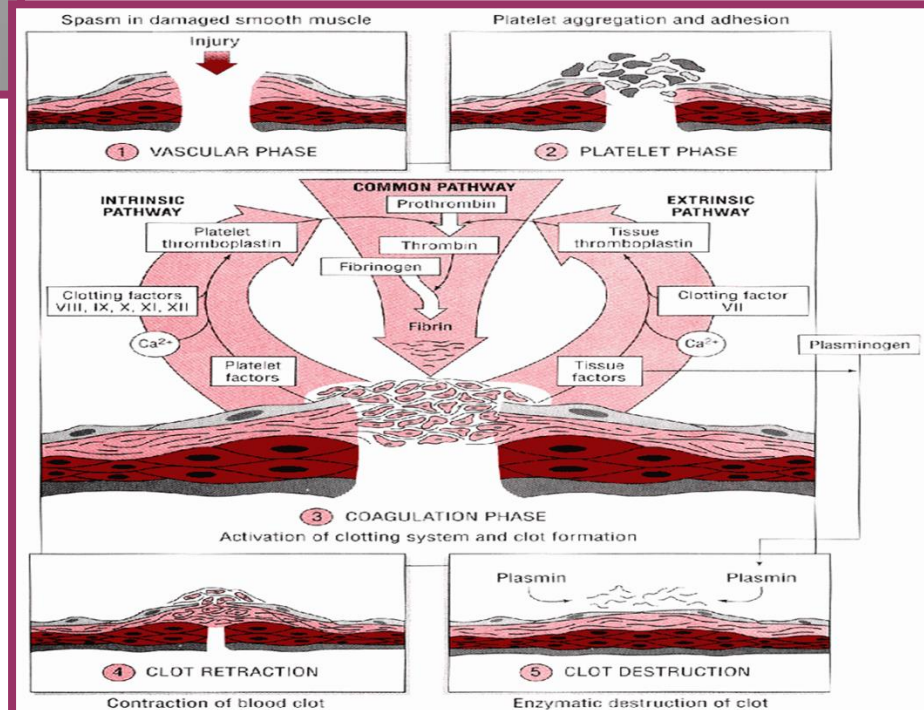
Hemostaza czyli krzepnięcie

plytki krwi – adhezja i agregacja ⇔ czop płytkowy
swoiste białka osocza – kaskada krzepnięcia ⇔ skrzep fibrynowy



śródbłonek
blona podstawna
warstwa podśródblonkowa

Uszkodzenie naczynia jest bodźcem do uruchomienia układu hemostazy, w którym uczestniczą płytki krwi, ściana naczyń krwionośnych, układ krzepnięcia i fibrynolizy.



Skaza krwotoczna - definicja

Skaza krwotoczna to zwiększona skłonność do krwawień, zależna od zaburzenia funkcji

- naczyń
- osoczowych czynników krzepnięcia
- płytek krwi

Prawidłowa hemostaza

Zależy od:

- Budowy ściany naczyniowej
- Prawidłowej liczby płytek
- prawidłowej czynności płytek
- odpowiedniego poziomu czynników krzepnięcia
- prawidłowej czynności szlaku fibrynolizy

Podział skaz krwotocznych

- Skazy naczyniowe
- Skazy płytkowe
- Skazy osoczowe

Objawy kliniczne skaz krwotocznych

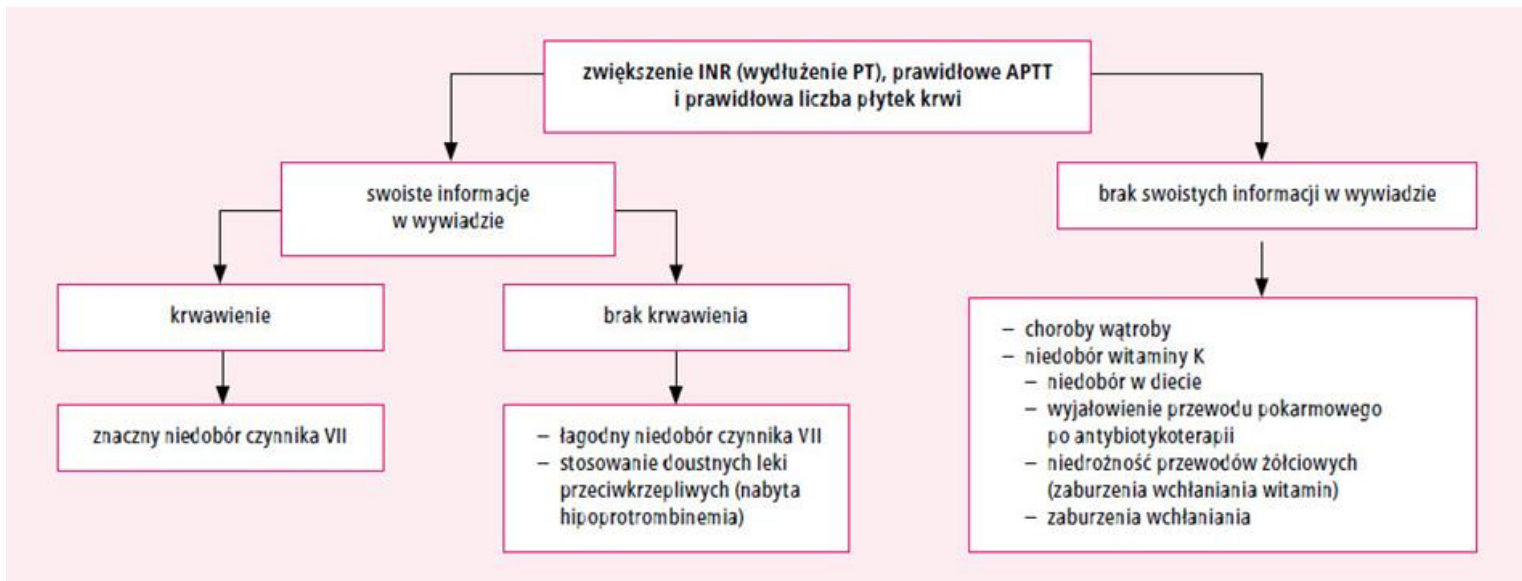
	Skazy osoczowe	Skazy płytkowe i naczyniowe
Najczęstsze objawy	wylewy krwi do mięśni i stawów, późne krwawienia pourazowe	plamica, skłonność do siniaczenia, krwawienia z błon śluzowych
Krwawienia pooperacyjne	często późne krwawienia	krwawienia podczas zabiegu
Wybroczyny i sińce	wybroczyny występują rzadko, sińce pojedyncze	często liczne wybroczyny i sińce
Wynik ucisku miejsca krwawienia	po zwolnieniu ucisku nawrót krwawień	krwawienie zatrzymuje się często na stałe

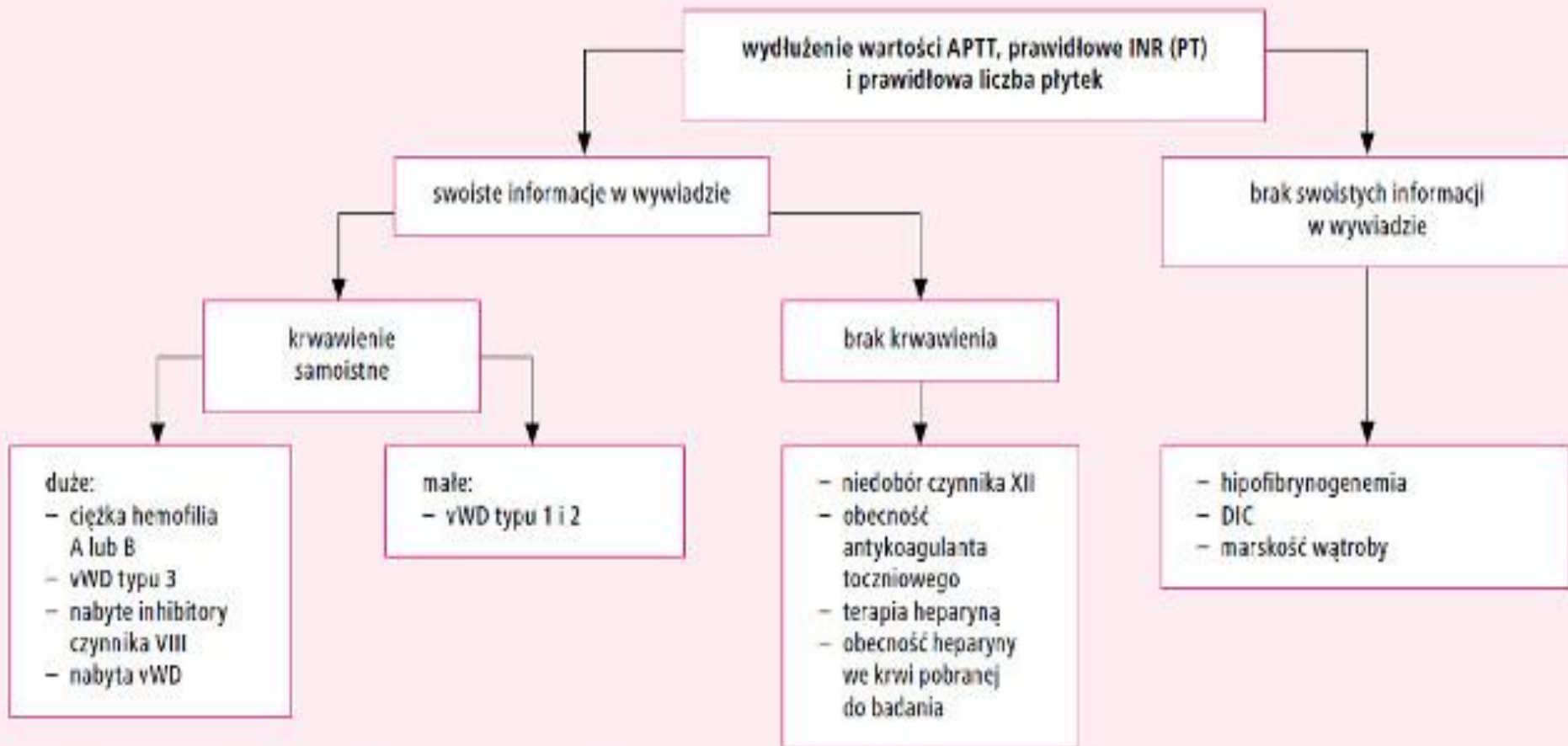
Badania laboratoryjne

- **Czas krwawienia (met. Ivy), norma: 3-8 minut**
 - Małopłytkowość, zab. funkcji płytek, choroba von Willebranda
- **Płytki krwi, norma: 150-450 G/l**
 - Małopłytkowość
- **Czas protrombinowy, norma: INR 0,9-1,25 –układ zewnątrzpochodny**
 - Niedobór lub inhibitor czynników I,II,V, VII, X, heparyna, warfaryna, awitaminoza K, choroby wątroby, DIC,

Badania laboratoryjne

- **APTT, norma: 28-38 sekund – układ wewnątrzpochodny**
 - Niedobór lub inhibitor prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu, czynników I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, heparyna
- **Czas trombinowy, norma: 14-16 sekund**
 - Niedobór fibrynogenu, dysfibrynogenemia, heparyna, DIC
- **Objaw opaskowy, norma: <10 wybroczyn na powierzchni koła o średnicy 5cm**
 - Skaza krwotoczna płytkowa, naczyniowa





Skróty: DIC – wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, vWD – choroba von Willebranda

Małopłytkowość

- Liczba płytek $<100.000/\text{mm}^3$ (obserwacja przy $<150.000/\text{mm}^3$)
- Skrócony czas przeżycia płytek
- Obecność przeciwciał p/płytkowych(IgG, IgM)
- zazwyczaj po infekcji wirusowej

Przyczyny małopłytkowości

- Zmniejszone wytwarzanie
- Utrata płytek
- Nadmierne niszczenie
- Nieprawidłowe rozmieszczenie

Zaburzenia wytwarzanie płytek

- Nabyte
 - choroby mieloproliferacyjne,
 - anemia aplastyczna,
 - zespół mielodysplastyczny,
 - zakażenia ogólnoustrojowe,
 - choroby układowe tkanki łącznej,
 - leki, środki chemiczne, energia promienista

Nadmierne niszczenie płytek

- Wrodzone
- Nabyte
 - małopłytkowość samoistna ostra i przewlekła,
 - toczeń,
 - zakażenia,
 - DIC,
 - zespół hemolityczno-mocznicowy,
 - polekowe

Nieprawidłowa dystrybucja

- Hipersplenizm
- Hipotermia

Utrata płytek

- Małopłytkowości pokrwotoczne
- Krążenie pozaustrojowe

Pseudotrombocytopenia

(15-17% wszystkich małopłytkowości)

- Zależna od EDTA (wersenian) -90%- pobrać krew na cytrynian sodu
- Obecność zimnych aglutynin- agregacja płytek in vitro
- Wysoki % płytek olbrzymich (>15fL)
- Satelityzm płytkowy – przyleganie płytek do leukocytów, głównie neutrofilii

Małopłytkowość samoistna ostra

- Najczęstsza skaza krwotoczna u dzieci
- Częstość występowania 100/1mln/rok, z tego połowa u dzieci
- Szczyt występowania – 5 rż
- Chłopcy/dziewczynki 1:1

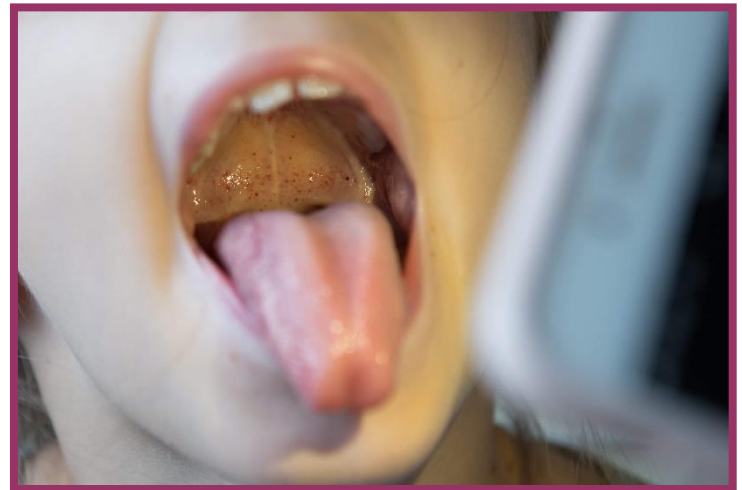
Wywiad

- Dziecko dotychczas bez poważnych infekcji
- Przebyta 1-2 tygodnie wcześniej infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych
- Szczepienie
- Różyczka
- Ospa wietrzna

Objawy kliniczne

- Nagły początek
- Wybroczyny
- Podbiegnięcia krwawe
- Krwawienia z błon śluzowych
- Rzadziej inne krwawienia – CUN, przewód pokarmowy, układ moczowy, drogi rodne
- Brak innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym
- Śledziona nieznacznie powiększona u 10% dzieci





Badania laboratoryjne

- **Morfologia krwi:** małopłytkowość, przy prawidłowych pozostałych parametrach (Hb, leukocytoza, wzór odsetkowy)
- **Megatrombocyty** (tzw. retikulocyty płytkowe) - duże, młode płytki krwi, wykrywane przy użyciu cytofluorometru

Badania laboratoryjne

- **Mielogram** – brak zaburzeń ilościowych i jakościowych
- **Przeciwciała przeciwplytkowe**
(czułość-50-65%, swoistość-80-90%)

Leczenie

70% dzieci zdrowieje w ciągu 6 miesięcy niezależnie od stosowanego leczenia

- Postawa wyczekująca, spoczynkowy tryb życia, leki uszczelniające śródbłonki
- Immunoglobuliny: 1g/kg/d przez 2-3 dni lub 0,4g/kg/d 5 dni

Leczenie

- **Glikokortykosterydy:**
 - Encorton 1-2mg/kg/d przez 3 tygodnie,
 - Encorton 8-10mg/kg/d przez 3 dni,
 - Pulsy z Solu-Medrolu 30mg/kg/d 1-3dni

Postępowanie w przypadku ekstrakcji zęba i krwawienia z błon śluzowych:

- **Leki antyfibrynolityczne** (Exacyl 20mg/kg co 6h doustnie lub dożylnie)
- **Kwas epsilon-aminokapronowy**
- **Cyclonamina** 0,01 g/kg 3-4 x dz
- **Spongostan** nasączony roztworem trombiny
- Kleje tkankowe

Postępowanie w przypadku nawrotu małopłytkowości

- Zastosowanie leczenia dotychczas niestosowanego (steroidy, immunoglobuliny)
- **Splenektomia**: ciężka, objawowa trombocytopenia trwająca powyżej roku
- **Małopłytkowość przewlekła –
czas trwania > 12 m-cy**
 - Romiplostym -agonista receptora trombopoetyny – zwiększa liczbę płytek poprzez stymulację ich wytwarzania
 - Revolade (eltrombopag) - niebiałkowy agonista receptora trombopoetyny.

Naczyniowe skazy krwotoczne

Związane są z zaburzeniami budowy i czynności drobnych naczyń krwionośnych

U podłoża zaburzeń leżą:

- wrodzone zaburzenia budowy naczyń,
- nabyte uszkodzenie ściany naczyniowej na tle immunologicznym, w wyniku działania toksyn, leków, w przebiegu zakażeń,
- zmiany naczyń związane z procesem starzenia, działania urazów mechanicznych

Skazy krwotoczne naczyniowe

- Wrodzone

- *Wrodzona naczyńniakowatość krwotoczna*

- Zespół Rendu-Oslera

- *Wrodzone zaburzenia tkanki łącznej*

- Zespół Ehlers-Danlosa
 - Zespół Marfana
 - Wrodzona łamliwość kości

Nabyte: Zespół Schönleina-Henocha

odkładanie kompleksów immunologicznych zawierających IgA z aktywacją komplementu

biopsja skóry - aseptyczne zapalenie naczyń z ogniskami martwicy z naciekami granulocytów, złogi IgA.

Zespół Schönleina-Henocha

- **Szczyt zachorowań:** 3-7 rok życia
- 1-3 tygodnie po przebytych zakażeniu górnych dróg oddechowych
- Dwukrotnie częściej u chłopców

Zespół Schönleina-Henocha

- **Objawy**



- **Ze strony skóry:** wybroczyny, wysypka plamista, także o charakterze pokrzywki, wyprostne powierzchnie kończyn, pośladki, okolice dużych stawów
- **Ze strony stawów:** obrzęk i bolesność tkanek okołostawowych, zwykle duże stawy

Zespół Schönleina-Henocha

- **Objawy**

- **Ze strony brzucha**: bóle o charakterze kolki jelitowej, krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie
- **Ze strony nerek**: białkomocz, krwinkomocz (25-50%), cechy niewydolności nerek (5-10%)

Zespół Schönleina-Henocha-leczenie

- Leki uszczelniające śródbłonek naczyniowy
- Glikokortykosteroidy
- Leczenie immunospresyjne

Skazy krwotoczne wieku dziecięcego – (skazy osoczowe)

Maryna Krawczuk-Rybak

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej UMB

Hemofilia

- **Hemofilia A** - niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi (czynnika antyhemolitycznego), "klasyczna hemofilia" (9/10 przypadków hemofilii)
- **Hemofilia B** - niedobór IX czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Christmasy), "choroba Christmasy" (1/10 przypadków hemofilii)
- **Hemofilia C** - niedobór XI czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Rosenthala), (dotyczy Żydów Aszkenazyjskich, choroba autosomalna recesywna), dotyczy obu płci, łagodna skaza krwotoczna

Klasyfikacja

- **Postać ciężka** < 1% normy (<0.01 IU/mL) FVIII and FIX
Samoistne krwawienia do stawów, mięśni, nadmierne krwawienia po urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
- **Umiarkowana** 2 –5% (0.01 –0.05 IU/mL)
Krwawienia do stawów, mięśni po niewielkich urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych
- **Łagodna** 5–40% (0.05 – 0.4 IU/mL)
Nadmierne krwawienia do stawów, mięśni po niewielkich urazach, ekstrakcjach zębów, zabiegach chirurgicznych

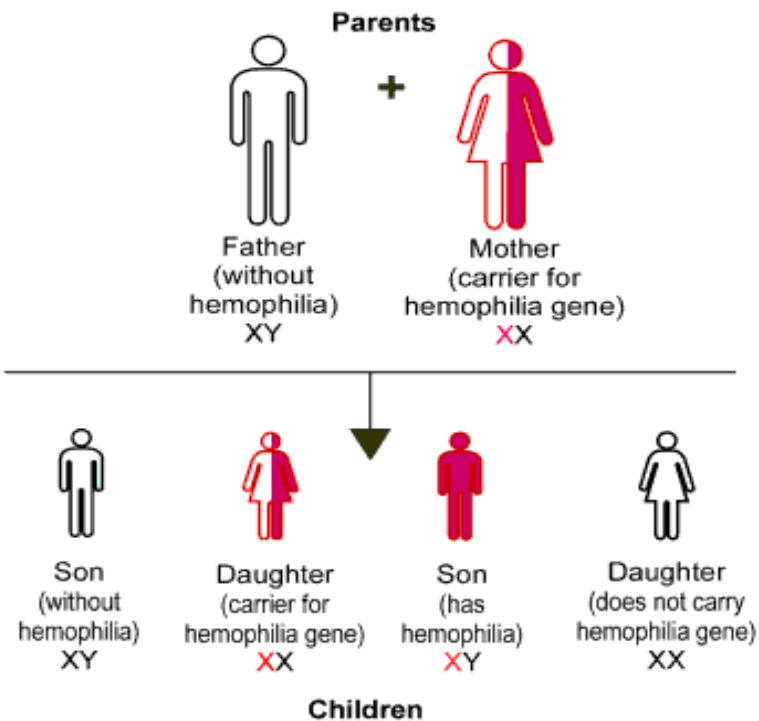
- Hemofilia występuje z częstością **1 : 16 000** ludności.

- Hemofilia jest dziedziczona w sposób *recesywny związany z płcią.*

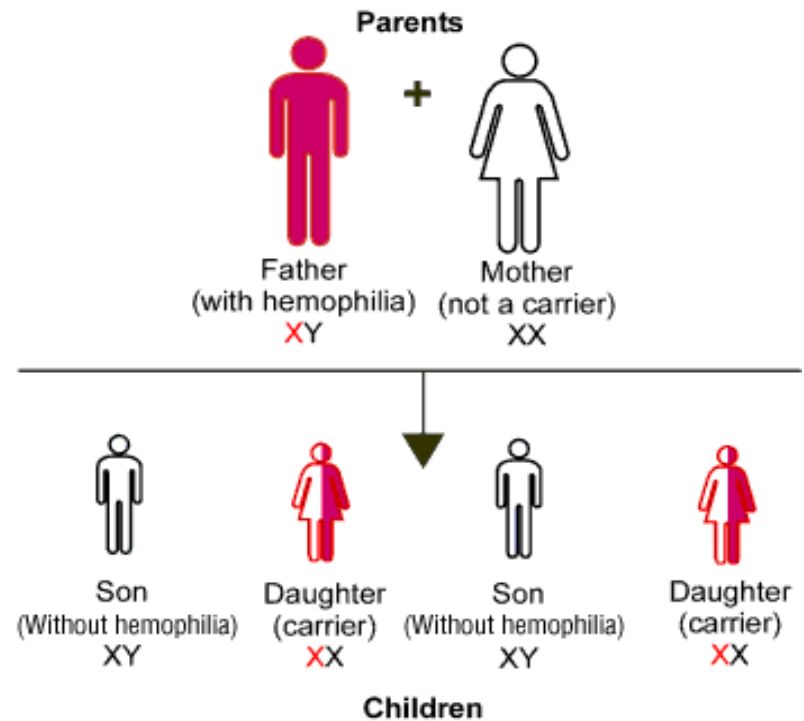
- **30 – 50%** nowo zdiagnozowanych dzieci nie ma wywiadu rodzinnego (mutacja *de novo*)

Dziedziczenie hemofilii

Inheritance of Hemophilia
"Carrier" Mother and Father Without Hemophilia



Inheritance of Hemophilia
Father With Hemophilia and Mother Who Is Not a Carrier



Czynnik VIII i IX

- Oznacza się w % normy populacyjnej
- **Norma – 70 – 200%**
- *Powyżej 70%* (70 – 100%) – pełna hemostaza
- *Poniżej 5%* - mogą wystąpić samoistne objawy skazy krwotocznej

Hemofilia – objawy kliniczne

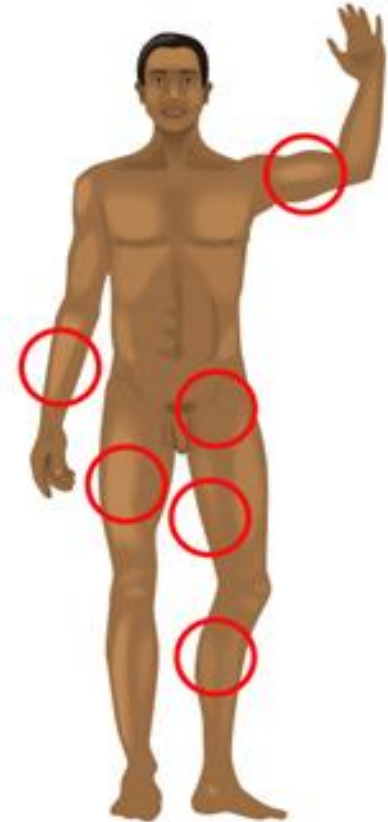
- krwawienia podskórne
- wylewy krwi do mięśni i stawów
- krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej i nosa
- krwiomocz
- krwawienia do OUN
- krwawienia do gardła , pozaotrzewnowe



Wylewy do mięśni



- Najczęściej wylewy domięśniowe zdarzają się do **łydki, uda i mięśnia dwugłowego**
- Do krwawień może dochodzić również w obrębie **mięśnia biodrowo-lędźwiowego** (m. ilio-psoas) na zewnętrznej stronie biodra oraz **mięśni przedramienia**
- Krwawienia mogą być przyczyną ucisku na nerwy i tętnice, co może powodować trwałe ich uszkodzenia.



Krwawienia zagrażające życiu

● Krwawienie w obrębie głowy, szczególnie u dzieci (na ogół w wyniku urazu) jest główną przyczyną śmierci chorych na hemofilię.

- Ból głowy
- Mdłości
- Wymioty
- Śpiączka
- Dezorientacja
- Niezborność
- Osłabienie
- Zaburzenia poznawcze
- Utrata przytomności
- Drgawki



Krwawienia zagrażające życiu

- Do **krwawienia w przełyku i tylnej ścianie gardła** może dojść w wyniku infekcji, urazu, zastrzyku wykonanego przez dentystę albo operacji.
- W wyniku krwawienia do przełyku pojawia się obrzęk oraz trudności w przełykaniu i oddychaniu.

W hemofilii charakterystyczne
są krwawienia późne, nawet
do 10 dni po urazie !

Koagulogram w hemofilii

- **Wydłużony czas APTT** (kaolinowo – kefalinowy)
- Prawidłowy wskaźnik protrombinowy
- Prawidłowa liczba płytek

Badania przesiewowe hemostazy

*przy aktywności cz. VIII lub cz. IX > 30%

Stan kliniczny	Liczba płytek krwi	BT (czas krwawienia)	PFA-100 (Platelet Function Analyzer)	PT (czas protrombinowy)	APTT(czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)	Stężenie fibrynogen u/TT (czas trombinowy)
Osoba zdrowa	N	N	N	N	N	N
Hemofilia A lub B	N	N	N	N	↑ lub N*	N
vWD	N lub ↓	N lub ↑	N lub ↑	N	N lub ↑	N
Trombocytopatia	N lub ↓	N lub ↑	N lub ↑	N	N	N

Hemofilia - leczenie

- **Leczenie substytucyjne** - uzupełnianie niedoboru cz.VIII lub IX w celu zatrzymania krwawienia
- **Koncentraty cz. VIII i IX** produkowane są z ludzkiego osocza lub metodą inżynierii genetycznej
- *W większości krwawień wystarczające jest podniesienie aktywności cz.VIII lub IX do 30 % normy*
- W krwawieniach śródczaszkowych lub przy zabiegach operacyjnych aktywność powinna osiągnąć 80 – 100 % n.

Ważne informacje

● Czynniki VIII

- **Termolabilny** (tylko w osoczu świeżo mrożonym FFP)
- Okres półtrwania - **12** godzin
- Dawka 20j/kg podnosi poziom w surowicy do 30-40%

● Czynniki IX

- **Termostabilny**
- Okres półtrwania – **24** godziny
- Dawka 20j/kg podnosi poziom w surowicy do 30-40%

Hemofilia - leczenie

Rodzaj skazy	Preparat	Dawka	Częstość przetoczeń
Hemofilia A	Koncentraty czynnika VIII	15-50 ¹ j/kg mc	8 ¹ -12 godzin
Hemofilia B	Koncentraty czynnika IX	20-70 ¹ j/kg mc	12 ¹ -24 godzin

¹ dotyczy krwawienia do OUN

Hemofilia - leczenie

- Przy niewielkich krwawieniach wystarczające jest jednorazowe podanie odpowiedniej dawki niedoborowego czynnika krzepnięcia krwi. Ma tu często zastosowanie leczenie domowe.
- Przy większym wylewie krwi konieczne jest powtórzenie tej samej dawki preparatu codziennie przez 2 – 6 dni.

Dawki czynnika VIII/IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A i hemofilię B

wg Windyga J i wsp. Zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haemat Pol 2008,39,3,537

<i>wskazanie</i>	<i>Wymagana aktywność czynnika (% normy)</i>		<i>Dawka koncentratu (j/kg mc.)</i>		<i>Czas leczenia (dni)</i>
	VIII	IX	VIII	IX	
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi	80-100	60-80	40-50	60-80	1-7
- początkowo	50	30	25	30	8-14
- następnie					
Usuwanie zębów	50	40	25	40	Jednorazowo przed zabiegiem

Profilaktyka w hemofilii - utrzymanie stężenia czynnika VIII lub IX $>1\%$ normy

*Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią

*Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne

pierwotna długoterminowa podaż czynnika przed wystąpieniem krwawień <1-2 rż

- wtórna, po wystąpieniu 1-2 krwawień do stawów >2 rż

– koncentrat czynnika VIII podaje się **3 razy** w tygodniu w dawce 25-40j/kg mc

–koncentrat czynnika IX **2 razy** w tygodniu w

dawce 30-50 j/kg mc

Leczenie domowe

- Podawanie liofilizowanych preparatów czynnika VIII lub IX przez dziecko samo lub jego rodziców dożylnie w domu w chwili pojawienia się wylewu lub zagrożenia wylewem

Jak prowadzimy profilaktykę?

Podawanie w domu dziecka czynnika krzepnięcia dożylnie:

3 x w tygodniu w hemofilii A

2 x w tygodniu w hemofilii B

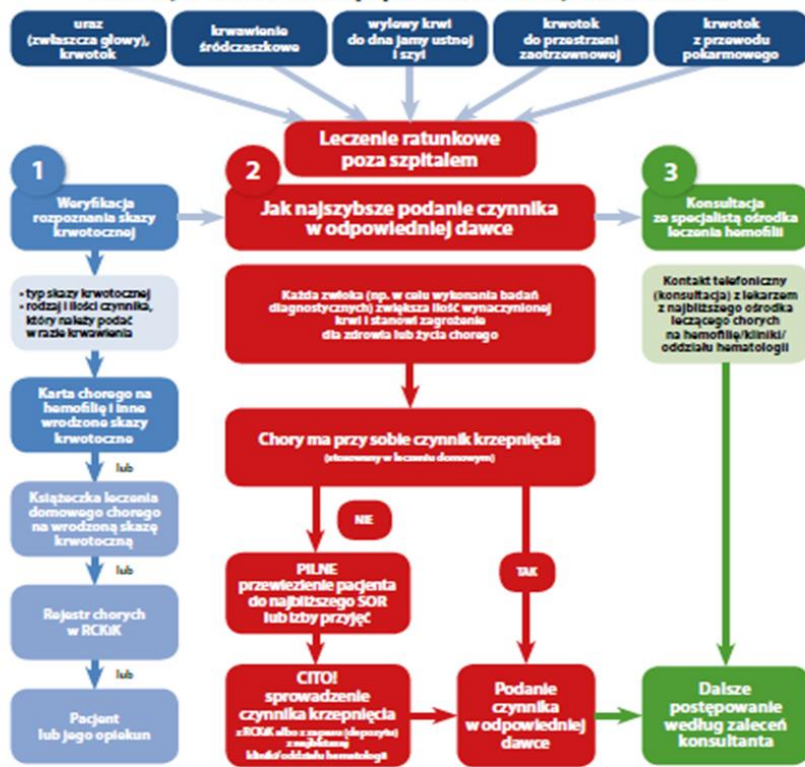
Pacjent z hemofilią lub inną skazą krwotoczną
w stanie zagrożenia życia w Izbie Przyjęć/SOR

KOLEJNOŚĆ DZIAŁAŃ

1. ustal jaką skazę krwotoczną ma pacjent
2. podaj czynnik krzepnięcia dożylnie !!!
3. badania obrazowe i konsultacje
(dopiero po podaniu czynnika !!!!)

CHORY NA HEMOFILIĘ LUB POKREWNĄ SKAZĘ KRWOTOCZNĄ – LECZENIE RATUNKOWE

Stany nagłe wynikające z zaburzeń hemostazy
u chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne:



CHORY NA HEMOFILIĘ LUB POKREWNĄ SKAZĘ KRWOTOCZNĄ – LECZENIE RATUNKOWE

Nie czekaj. Podaj dożylnie czynnik krzepnięcia.

Najpierw czynnik
w odpowiedniej
dawce

- dawkowanie czynnika jest zamieszczone w „Książeczce leczenia domowego chorego na wrodzoną skazę krwotoczną”

Zabieg
inwazyjny

- jeśli pacjent nie otrzymał czynnika krzepnięcia, nie może być poddany żadnemu zabiegowi inwazyjnemu

Przygotowanie
do nagłego
zabiegu chirurgicznego

- należy zastosować czynnik krzepnięcia w odpowiedniej dawce

Zamów bezpłatny
czynnik krzepnięcia

Online: <https://csm-swd.nfz.gov.pl/cnr>
Google: czynnik na ratunek

Kontakt do najbliższego RCKIK

Konsultacje telefoniczne
Ośrodek Leczenia Hemofilii

Dorośli

Dzieci

K. Zwińska, J. Winięta, M. Łętowska: Zasady udzielania doraźnej pomocy przeciwwkrwotocznej chorym na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne przez lekarzy pogotowia ratunkowego, szpitalnych oddziałów ratunkowych i lekarzy rodzynych. JTM 2, 2015.

Jak ustalić jaką skazę krwotoczną ma pacjent ?

„Karta chorego na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne”

„Karta postępowania” wydana przez Regionalny Ośrodek Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych

„Książeczka leczenia domowego chorego na wrodzoną skazę krwotoczną”

Rejestr chorych w regionalnym RCKiK

Lekarz dyżurny **Kliniki Hematologii**

Pacjent lub jego opiekun może być źródłem ważnych informacji o rodzaju skazy krwotocznej i o sposobie jej leczenia

„Karta chorego na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne”

KRWAWIENIA ZAGRAŻAJĄCE ZDROWIU LUB ŻYCIU:

- W obrębie głowy oraz szyi
- W obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, kręgosłupa
- Do mięśnia biodrowo-łędźwiowego
- Masywny krwotok z dróg rodnych (np. u kobiet z chorobą von Willebranda)
- Krwiaki śródmięśniowe uciskające na naczynia krwionośne i nerwy
- Krwiaki w związku ze złamaniami lub zwichnięciami
- Głębokie rany
- Trudne do opanowania krwotoki w innych okolicach ciała

UMIARKOWANE LUB NIEWIELKIE KRWAWIENIA:

- Z nosa
- W jamie ustnej (m.in. z dziąseł)
- W stawach
- Krwotoczna miesiączka
- Krwiomocz

W PRZYPADKU ZAGROŻENIA ŻYCIA

PACJENT POWINIEN NATYCHMIAST OTRZYMAĆ LECZENIE:

Hemofilia A: dożylnie podanie koncentratu czynnika krzepnięcia VIII. W przypadku ciężkiego krwawienia lub jego podejrzenia dawka: 40–50 j.m./kg.

Hemofilia B: dożylnie podanie koncentratu czynnika krzepnięcia IX. W przypadku ciężkiego krwawienia lub jego podejrzenia dawka: 80–100 j.m./kg.

Choroba von Willebranda: dożylnie podanie koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda. W przypadku ciężkiego krwawienia lub jego podejrzenia dawka: 50 j.m./kg aktywności czynnika von Willebranda (kofaktora ristocetyny).

Dla ratowania życia jest konieczne natychmiastowe podniesienie poziomu czynnika w osoczu chorego do 80–100% normy.

W PRZYPADKU TYPOWYCH KRWAWIEŃ

PACJENT POWINIEN OTRZYMAĆ LECZENIE NAJLEPIEJ W CIĄGU 30 MINUT:

Hemofilia A: (postać ciężka/umiarkowana): koncentrat czynnika krzepnięcia VIII 20-30 j.m./kg; **(postać łagodna, o ile chory odpowiada na desmopresynę):** desmopresyna (DDAVP) 0.3 mcg/kg i.v.

Hemofilia B: (postać ciężka/umiarkowana/łagodna): koncentrat czynnika krzepnięcia IX 40-60 j.m./kg (UWAGA! w przypadku koncentratu rekombinowanego czynnika IX dawkowanie należy zwiększyć; patrz ulotka o leku).

Choroba von Willebranda: desmopresyna (DDAVP) 0,3 mcg/kg i.v. u pacjentów odpowiadających na desmopresynę (typ 1, czasem typ 2); koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda 25-40 j.m./kg u pacjentów nieodpowiadających na desmopresynę (typ 3, typ 2).

W krwawieniach śluzówkowych w przypadku wszystkich skaz krwotocznych: dodatkowo kwas traneksamowy (Exacyl) 2-4 g/d (u dzieci 20 mg/kg/d) w 2-3 dawkach podzielonych przez 1-7 dni (przeciwwskazaniem jest krwiomocz).

Podane dawki stanowią ogólne wytyczne. Szczegółowe informacje można znaleźć na ulotce dostarczonej z lekiem.

WYTYCZNE DLA ODDZIAŁU RATOWNICTWA MEDYCZNEGO DOTYCZĄCE CHORYCH NA HEMOFILIĘ I CHOROBE VON WILLEBRANDA

Najpierw czynnik!

KARTA CHOREGO

na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne

Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Członek World Federation of Hemophilia

Jak najszybciej skontaktuj się z najbliższym ośrodkiem leczenia chorych na hemofilię.

„Karta chorego na hemofilię i inne wrodzone skazy krwotoczne”

Pamiętaj ...

Najpierw czynnik!

NIEZWŁOCZNE PODANIE LEKU

powstrzyma krwawienie, zminimalizuje poważne komplikacje i może uratować życie. **JĘŚLI KRWAWIENIE PRZEDŁUŻA SIĘ,** jest poważne lub zagraża życiu, postępuj zgodnie z podanymi zaleceniami. Skontaktuj się z ośrodkiem leczenia chorych na hemofilię:

Ośrodek leczenia chorych na hemofilię:

UNIWERSYTECKI DZIECIĘCY SZPITAL KLINICZNY
im. L. Zamenhofs w Białymstoku
15-274 Białystok, ul. J. Waszyngtona 17
KLINIKA PEDIATRII, ONKOLOGII I HEMATOLOGII
tel. 85 745-08-49
NIP 542 25 34 063, REGON 001406394
Telefon (dzien): 85 7450 845
Telefon (noc): 85 7450 842

Opóźnienie w podaniu czynnika i podjęciu leczenia może spowodować zagrożenie dla życia lub pojawienie się poważnych powikłań.

• NAJPIERW PODAJ CZYNNIK, POTEM DIAGNOZUJ!

- Jeśli pacjent nie otrzymał koncentratu czynnika krzepnięcia, nie może być poddany zabiegowi inwazyjnemu!
- Nie wolno wykonywać zastrzyków domięśniowych!
- Nie wolno podawać aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych!
- Pacjent lub jego opiekun może być źródłem ważnych informacji o sposobie leczenia. Zapytaj ich o typowy sposób leczenia.
- Skontaktuj się telefonicznie z ośrodkiem leczenia hemofilii. Określ niezbędne działania i plan postępowania w razie konieczności przewiezienia chorego do szpitala.

Informacje o pacjencie:

Imię i nazwisko: _____

Data urodzenia: _____

PESEL: _____

Diagnoza: *Hemofilia A*

Poziom czynnika: *portac' - pleiše VIII : C powyżej 1%*

Odpowiedź na DDAVP: nie tak

Inhibitory: nie tak

Grupa krwi: _____

Inne informacje medyczne: _____

Pieczętka i podpis lekarza: *Dr n. med. Lucja Dakowicz
specjalista chorób dzieci
specjalista onkologii
hematologii (onkoped)*

Zalecane leczenie:

W przypadku krwawień zagrażających życiu

*koncentrat wyziko VIII
30 j/kg mc ✓*

W przypadku krwawień łagodnych lub umiarkowanych _____

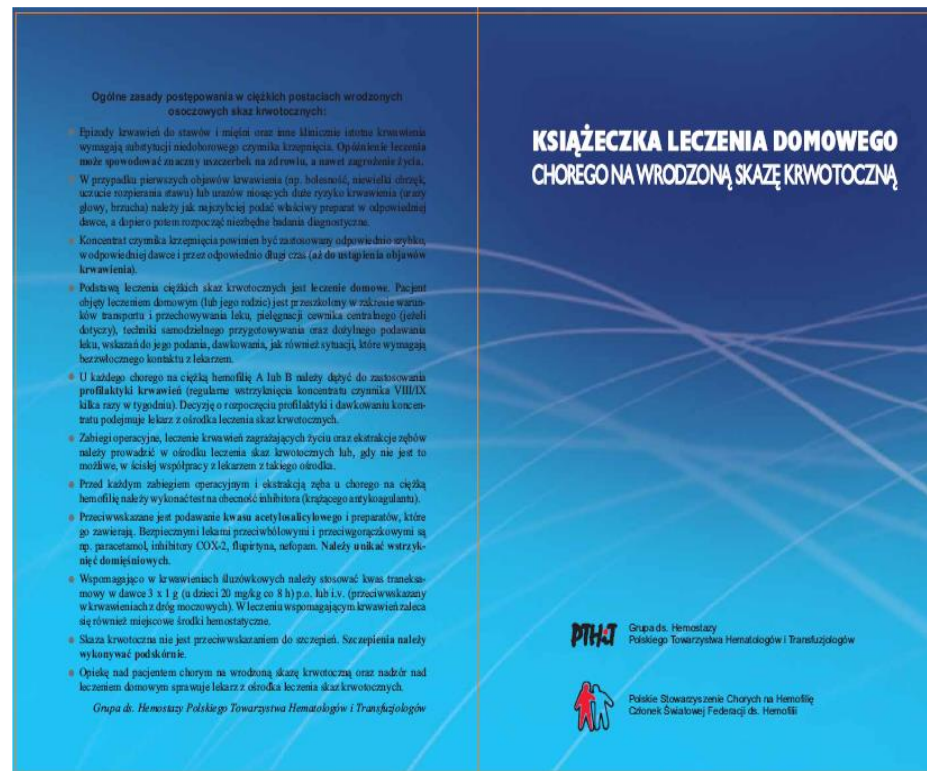
*koncentrat wyziko VIII
20-30 j/kg mc ✓*

W ostrych stanach po podaniu czynnika zastosuj rutynowe leczenie.

Książeczka leczenia domowego chorego na wrodzoną skazę krwotoczną

Zawiera informacje :

- rodzaj skazy krwotocznej
- rodzaj i ilości czynnika krzepnięcia, który należy zastosować w razie wystąpienia krwawienia
- nazwisko lekarza prowadzącego i nazwę ośrodka, sprawującego opiekę nad pacjentem
- ogólne zasady postępowania w ciężkich postaciach wrodzonych osoczowych skaz krwotocznych



Zalecane dawki koncentratu czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A¹⁾

Ogólne zasady postępowania w ciężkich postaciach wrodzonych osoczowych skaz krwotocznych:

- Epizody krwawień do stawów i mięśni oraz inne klamrowe i dotętna krwawienia wymagają natychmiast nadobrotowego czynnika krzepnięcia. Opóźnienie leczenia może spowodować znaczące uszkodzenia w skłębku, a nawet zagrożenie życia.
- W przypadku parazytycznych objawów krwawienia (np. bólowości, swędzący obrzęk, zaczerwienienie skóry) lub stanów mogących świadczyć o krwawieniu (przy głębi, krwawieniu) należy jak najszybciej podać właściwy preparat w odpowiedniej dawce, a dopiero potem rozpocząć wszelkie badania diagnostyczne.
- Koncentrat czynnika krzepnięcia powinien być stosowany odpowiednio szybko, w odpowiedniej dawce i przez odpowiednio długi czas (aż do ustąpienia objawów krwawienia).
- Podstawę leczenia ciężkich skaz krwotocznych jest leczenie domowe. Znaczący objawy leczenia domowego (lub jego odroczenia) jest rozłożenie wzdłużne stawów, masaż i przechowywanie leku, podjęcie ćwiczeń kontrolnych (jeżeli dotyczy), techniki samodzielnego przygotowania oraz dalszego podawania leku, wskazania do jego podania, dawkowania, jak również wyznaczenie wymagalnego bezwzględnego kontaktu z lekarzem.
- U każdego chorego na ciężką hemofilię A lub B należy dążyć do zapewnienia profilaktyki krwawień regularnie stosując koncentrat czynnika VIIIIX kilka razy w tygodniu. Decyzję o rozpoczęciu profilaktyki i dawkowaniu koncentratu podejmuje lekarz z ośrodka leczenia skaz krwotocznych.
- Zabieg operacyjny, leczenie krwawień nagminających życia oraz obrzękię zębów należy prowadzić w ośrodku leczenia skaz krwotocznych lub, gdy nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem z takiego ośrodka.
- Przed każdym zabiegiem operacyjnym i ekstrakcją zęba u chorego na ciężką hemofilię należy wykonać test na obecność inhibitorów krzepnięcia (inhibitory czynników).
- Przewlekłą jest podawanie leku antybiotykowego i przeciwbólowego, które go zawierają. Bezpiecznymi lekami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi są np. paracetamol, inhibitory COX-2, flupirtyna, nefopam. Należy unikać wstrzyknięć domięśniowych.
- Wpomagająco w krwawieniach bliznowiczych należy stosować kwas traneksamowy w dawce 3 x 1 g (u dzieci 30 mg/kg co 8 h) p.o. lub i.v. (przewlekłą w krwawieniach doległościowych). W leczeniu wspomagającym krwawień zaleca się również stosować środki hemostazyjne.
- Skaza krwotoczna nie jest przeciwwskazaniem do szczepień. Szczepienia należy wykonywać podskórnie.
- Opiekę nad pacjentem chorującym na wrodzoną ciężką hemofilię oraz nad rodzicami i rodziną domową sprawuje lekarz z ośrodka leczenia skaz krwotocznych.

KSIAŻECZKA LECZENIA DOMOWEGO CHOREGO NA WRODZONĄ SKAZĘ KRWOTOCZNĄ



Stowarzyszenie Hematologiczne i Transfuzjologiczne



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię i Czerwonego Krwotoku

Ogólne zasady postępowania w ciężkich postaciach wrodzonych osoczowych skaz krwotocznych:

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg m.c. i.v.)	Czas leczenia
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	20–30	1–2 dni, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Usuwanie zębów	50	25	jednorazowo przed zabiegiem + kwas traneksamowy 3 x 1 g (u dzieci 20 mg/kg co 8 h) przez 7–10 dni
Istotny klinicznie krwiomocz	50	25	3–5 dni
Głębokie zranienia	50	25	5–7 dni
Operacje chirurgiczne, krwawienia do CSN, wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi, krwawienia do mięśnia biodrowo-łędźwiowego, krwawienia z p. pokarmowego	początkowo 80–100	początkowo 40–50	czas trwania leczenia i schemat dawkowania w kolejnych dniach/tygodniach leczenia ustala lekarz z ośrodka leczenia skaz krwotocznych
Leczenie profilaktyczne	25–40 j/kg m.c. 3 razy w tygodniu lub co drugi dzień		

UWAGA. Podane dawki są dawkami jednorazowymi. Koncentrat czynnika VIII w leczeniu krwawień podaje się co 8, 12 lub 24 h, w bolusie dożylnym. **NIE PODAWAĆ W KROPLÓWCE.**

Lekiem z wyboru w łagodnej hemofilii A (FVIII > 10% normy) jest desmopresyna podawana w dawce 0,3 µg/kg i.v. w powolnej infuzji (30–60 min).

Zalecane dawki koncentratu czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B¹⁾

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg m.c. i.v.)	Czas leczenia
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	40–60	1–2 dni, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Usuwanie zębów	40	40	jednorazowo przed zabiegiem + kwas traneksamowy 3 x 1 g (u dzieci 20 mg/kg co 8 h) przez 7–10 dni
Istotny klinicznie krwiomocz	40	40	3–5 dni
Głębokie zranienia	40	40	5–7 dni
Operacje chirurgiczne, krwawienia do CSN, wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi, krwawienia do mięśnia biodrowo-łędźwiowego, krwawienia z p. pokarmowego	początkowo 60–80	początkowo 60–80	czas trwania leczenia i schemat dawkowania w kolejnych dniach/tygodniach leczenia ustala lekarz z ośrodka leczenia skaz krwotocznych
Leczenie profilaktyczne	25–50 j/kg m.c. 2–3 razy w tygodniu		

UWAGA. Podane dawki są dawkami jednorazowymi. Koncentrat czynnika IX w leczeniu krwawień podaje się co 12, 18 lub 24 h, w bolusie dożylnym. **NIE PODAWAĆ W KROPLÓWCE.**

Zalecane dawki koncentratów omijających inhibitor w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika krzepnięcia¹⁾

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny*	50–100 j/kg co 8–12 h i.v. (maksymalnie 200 j/kg/d)
Rekombinowany, aktywny czynnik VIII*	90–120 µg/kg co 2–4 h i.v. lub pojedyncza dawka 270 µg/kg

Uwaga: W przypadku inhibitora w małym mianie (< 5 j.B.) można rozważyć stosowanie koncentratu czynnika VIII/IX w zwiększonych dawkach pod kontrolą aktywności czynnika VIII/IX w osoczu chorego. Trwałą eliminację inhibitora umożliwia indukcja tolerancji immunologicznej za pomocą regularnych wstrzyknięć dużych dawek czynnika VIII/IX. Immunotolerancję nadzoruje ośrodek leczenia szlak krwotocznych.

*Podawać zgodnie z zaleceniami producenta.

Zalecane dawki koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda (wyrażone w jednostkach FVIII:C lub vWF:RCO) w leczeniu substytucyjnym chorych na typ 3 choroby von Willebranda²⁾

Rodzaj krwawienia	Dawka (j.m./kg m.c. i.v.) wyrażona w FVIII:C lub vWF:RCO	Częstość dawkowania
Mniejsze krwawienie	25	W razie potrzeby powtarzać co 24 h, do zatrzymania krwawienia
Ekstrakcja zęba	Okolo 30	Jeden bolus bezpośrednio przed zabiegiem + kwas traneksamowy 3 x 1 g (u dzieci 20 mg/kg co 8 h) przez 7–10 dni
Poród	40	Co 24 h przez 3–4 kolejne dni
Mały zabieg operacyjny	Okolo 40	Bolus przed operacją, następnie co 24–48 h aż do zagojenia rany
Duży zabieg operacyjny, krwawienie do CSN	Przed operacją: 50	Bolus przed operacją, następnie co 12–24 h (czas trwania leczenia i schemat dawkowania w kolejnych dniach/tygodniach leczenia ustala lekarz z ośrodka leczenia szlak krwotocznych)

U dzieci każdą dawkę należy zwiększyć o 20% z uwagi na większą objętość osocza.

Koncentrat podaje się w bolusie dożylnym. NIE PODAWAĆ W KROPLÓWCE.

Lekiem z wyboru u większości chorych na łagodną postać choroby von Willebranda jest desmopresyna podawana w dawce 0,3 µg/kg i.v. w powolnej infuzji (30–60 min).

1) Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Zdziarska J, Zawilska K. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych szlakach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol Pol.* 2008; 39(3):537-579


2) Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, Windyga J, Zawilska K. Postępowanie w chorobie von Willebranda. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008. Med. Prakt., 2008; wyd. specj. 12*

Ogólne zasady postępowania w ciężkich postaciach wrodzonych osoczowych szlak krwotocznych:


- Planuj krwawień do stawów i mięśni oraz inne kliniczne objawy krwawienia wymagaj substytucyjnego nadobrotowego czynnika krzepnięcia. Opóźnienie leczenia może spowodować znaczący uszkodzeń na zdrowiu, a nawet zagrożenie życia.
- W przypadku pierwotnych objawów krwawienia (np. ból stawów, nawracające ciężkie, wtórnie zapalenia stawów) lub wtórnych objawów (długie zrywy krwawienia (płyty głowe, zrzachy) należy jak najszybciej podać właściwy preparat w odpowiedniej dawce, a dopiero potem rozpoznać niezbędne badania diagnostyczne.
- Koncentrat czynnika krzepnięcia powinien być zastosowany odpowiednio szybko w odpowiedniej dawce i przez odpowiednio duży czas (aż do ustąpienia objawów krwawienia).
- Podstawą leczenia ciężkich szlak krwotocznych jest leczenie domowe. Pacjent objęty leczeniem domowym (lub jego rodzic) jest przeliczony w zakresie wrażliwości na zaprzestanie i przerywanie leku, podlegający czuwaniu kontrolnego (półki dotyczy), techniki samodzielnego przygotowywania oraz dostępnego polowania leku, wskazań do jego podania, dawkowania, jak również sytuacji, które wymagają bezwzględnego kontaktu z lekarzem.
- U każdego chorego na ciężką hemofilii A lub B należy dążyć do zastosowania profilaktyki krwawień (regularne wstrzykiwanie koncentratu czynnika VIII/IX kilka razy w tygodniu). Decyzję o rozpoczęciu profilaktyki i dawkowaniu koncentratu podejmuje lekarz z ośrodka leczenia szlak krwotocznych.
- Zabiegów operacyjnych, leczenia krwi wnetrzających żył oraz ekstrakcja zębów należy przewidywać w ośrodku leczenia szlak krwotocznych lub, gdy nie jest to możliwe, w ścisłej współpracy z lekarzem z takiego ośrodka.
- Przed każdym zabiegiem operacyjnym i ekstrakcją zęba u chorego na ciężką hemofilii należy wykonać test na obecność inhibitora (krążącego aktywatoru).
- Precewalizacja jest podawanie kwasu acetylosalicylowego i preparatów, które go zawierają. Nieopieczono lekami przeciwbólowymi i przeciwpłytkowymi są np. paracetamol, inhibitory COX-2, flupirtyn, nefopam. Należy unikać wstrzyknięć domięśniowych.
- Wspomagająco w krwawieniach błonkowych należy stosować kwas traneksamowy w dawce 3 x 1 g (u dzieci 20 mg/kg co 8 h) lub 1 g (niezwiększany w krwawieniach drogi moczowych). W leczeniu wspomagającym krwawień zaleca się również miejscowe środki hemostatyczne.
- Szlak krwotoczny nie jest przeciwwskazaniem do szczepień. Szczepienia należy wykonywać podskórnie.
- Osobę zard podjęciem choroby na wrodzoną formę krwotocznej oraz nadto nad leczeniem domowym opowiada lekarz z ośrodka leczenia szlak krwotocznych.

Grupa dr. Hematologii Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

KSIĄŻECZKA LECZENIA DOMOWEGO CHOREGO NA WRODZONĄ SKAZĘ KRWOTOCZNĄ



Grupa dr. Hematologii
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów



Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
Członek Światowej Federacji dr. Hemofili

Jaki czynnik krzepnięcia i jaką dawkę czynnika podać?

W hemofilii A - czynnik VIII 50 jednostek na kg masy ciała

W hemofilii B - czynnik IX 80 jednostek na kg masy ciała

Oba rodzaje czynników mogą być:

- osoczopochodne
- rekombinowane

BARDZO WAŻNE !!!

Czynnik krzepnięcia podajemy zawsze dożylnie w bolusie

Koncentrat połączony z wodą do wstrzyknięć należy delikatnie mieszać aż do rozpuszczenia, nabrać do strzykawki przez załączoną igłę z filtrem i od razu podać. Nie można podawać leku w kroplówce ani rozpuszczać w soli fizjologicznej.

Skąd wziąć czynnik w IP /SOR?

1. pacjent przyjeżdża z własnym czynnikiem
2. depozyt IP/SOR
3. zamówienie w RCKiK (csm-swd.nfz.gov.pl/cnr)
instrukcja: www.nck.gov.pl

Powikłania leczenia

- Zakażenia krwiopochodne (HIV, hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A)
- Choroba Creutzfeldt-Jakob
- **Inhibitor**- przeciwciało IgG - możliwość neutralizacji działania cz. VIII lub IX
- **Przed zabiegiem stomatologicznym sprawdź, czy pacjent nie wytworzył inhibitora!!!**

Leczenie:

- Wysokie dawki FVIII lub FIX; **Feiba** (aPCC)-aktywowany koncentrat zespołu protrombiny, **rVIIa(NovoSeven)**-aktywowany rekombinowany koncentrat czynnika VII

To, czego nie należy robić u dziecka z hemofilią:

Nie wykonywać iniekcji domięśniowych

(Podanie leku domięśniowo = wylew krwi do mięśni)

Nie podawać leków z grupy NLPZ

(np. Polopiryna, Ibuprofen)

**Bezpieczny lek przeciwbólowy
i przeciwgorączkowy u dziecka z hemofilią**

PARACETAMOL

Leczenie stomatologiczne

Zachowawcze leczenie zębów powinno być prowadzone regularnie, dziecko **nie wymaga uzupełniania czynnika krzepnięcia krwi przed leczeniem**

Ekstrakcje zębów mogą być wykonywane ambulatoryjnie w obecności matki, **postępowanie ustala hematolog**

Koncentrat cz. VIII 20-30j/kg 30' przed zabiegiem

Nie więcej niż 1 – 2 zęby jednorazowo

- **Exacyl** w dawce 20 mg/kg mc 1-2 godz przed zabiegiem, następnie 3-4 x dobę przez 5-7 dni
- Exacyl – tabletki 0,5mg/ ampułki do picia 1g/10ml lub do płukania jamy ustnej
- EACA 50mg/kg 5 x /dobę
- Zębodół po ekstrakcji należy zaopatrzyć **spongostanem nasączonym trombiną; gazik na zębodół przez co najmniej 1 godz.po zabiegu**
- **Kleje tkankowe**
- Przez 2 dni po ekstrakcji pokarmy płynno-papkowate , następnie papkowato – miękkie do zagojenia się dziąsła

Hemofilia A –postać łagodna

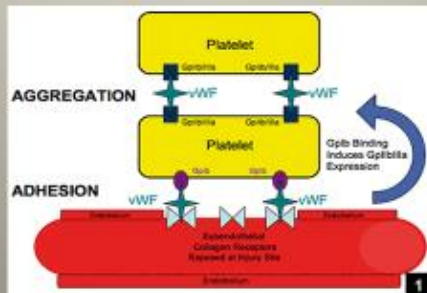
- **Desmopresyna (DDAVP)** podwyższa 2 – 4 krotnie stężenie cz. VIII i cz. vW
- Droga podania: **donosowa;**
dożylna 0,3 mcg/kg mc w 30-minutowej
kroplówce w 50 ml soli fizjologicznej przez 3- 4 dni

- Czynniki o przedłużonym działaniu
- Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG- emicizumab (Hemlibra)
 - w ciężkiej postaci
 - z obecnością inhibitora

Choroba von Willebranda

- Jest **najczęstszą** wrodzoną skazą krwotoczną , wykrywaną u 1 % ludności w badaniach przesiewowych. Ze względu na często bezobjawowy lub łagodny charakter jest rozpoznawana rzadziej
- Dziedziczy się **autosomalnie, przeważnie dominująco**
- U podłoża leży niedobór aktywności czynnika von Willebranda (vWF).

Niedobór czynnika von Willebranda powoduje zaburzenia **agregacji i adhezji** płytek krwi



Czynnik von Willebranda

- Powstaje w śródbłonku naczyń i płytkach krwi
- Jest nośnikiem dla czynnika VIII
- Jest konieczny dla prawidłowej adhezji płytek krwi
- Jest białkiem ostrej fazy, zwiększającym swoje stężenie w stresie, przy podawaniu estrogenów, w ciąży, w chorobach nowotworowych, tyreotoksykozie itp.
- Stężenie jego zależy od grup krwi ABO (w grupie O jest niższe)

Podział vWD

Typ vWD

- **Typ 1** (80%)
- **Typ 2** (20%)
 - *Typ 2A
 - * Typ2B *
 - *Typ 2M
 - *Typ 2N
- **Typ 3VWF**

Charakterystyka

częściowy niedobór ilościowy cz. vW

defekt jakościowy vWF

zaburzona czynność płytek, brak multimetrów HWM

brak multimetrów HWM

zaburzona czynność płytek, prawidłowe multimetry HWM

nieprawidłowe wiązanie z cz. VIII

brak cz vW

Objawy kliniczne

Krwawienia z błon śluzowych jamy ustnej i nosa

- Krwawienia podskórne
- Przedłużone, obfite krwawienia miesięczne
- Krwawienia z przewodu pokarmowego i układu moczowego
- Krwawienia do mięśni i stawów , rzadko, tylko w typie III
- Ciężkie krwawienia po urazach lub zabiegach operacyjnych

Leczenie choroby von Willebranda

- Unikanie Aspiryny i leków z grupy NLPZ
- Leki antyfibrynolityczne -Exacyl (kwas traneksamowy)– 15-20mg/kg/dobę.
- W type 1 i w t.2- po teście z desmopresyną :

Desmopresyna (>2 rż)–analog wazopresyny–

0,15 mg/kg (<50 kg) 0,3mg/kg (>50kg)

- Przetoczenia preparatów cz. VIII z czynnikiem von Willebranda jak w hemofilii A :FVIII-VWF complex (osocze świeżo mrożone,krioprecypitat, koncentrat cz. VIII- VWF: Haemate P, Immunate, Koate DVI, Alphanate, Fanhdi)

Leczenie stomatologiczne

Krwawienia z jamy ustnej:

- Koncentrat cz. VIII/vW dożylnie 20-40j/kg
- **Leki antyfibrynolityczne**, hamowanie konwersji plazminogenu do plazminy → zmniejszenie aktywności układu fibrynolizy i stabilizacja powstałego skrzepu
- łagodne krwawienia z błon śluzowych -podaż: doustnie, dożylnie lub miejscowo (np. do płukania jamy ustnej): kwas ε-aminokapronowy (EACA) oraz kwas traneksamowy (TA, Exacyl).
- U chorych z krwawieniami z błon śluzowych TA stosuje się miejscowo (5% wodny roztwór do płukania jamy ustnej).
- **Miejscowe środki hemostatyczne** (trombina wołowa, kleje fibrynowe, gąbki nasączone kolagenem), szczególnie przydatne w krwawieniach śluzówkowych, po ekstrakcji zębów.

- **Wypełnienia wykonywane w znieczuleniu miejscowym** -nie jest potrzebne leczenie z użyciem DDAVP lub koncentratów; leczenie powinno być zastosowane, gdy wykonuje się blokadę dolnego nerwu zębowego.
- ***Jeśli podanie DDAVP*** nie wystarcza -zastosować koncentraty zwiększające vWF:RCo i FVIII do wartości powyżej 50 IU/dl.
- **Doustne leki antyfibrynolityczne** powinny być podawane przed leczeniem stomatologicznym i przez 7-10 dni po ekstrakcji

Koniec