

ROLE DOMÁCÍ A PREVENTIVNÍ LÉČBY V SOUČASNÉ PÉČI O DĚTSKÉ HEMOFILIKY

MUDr. Vladimír Komrská, CSc., MUDr. Kateřina Zdráhalová, Veronika Čepeláková

II. dětská klinika FN v Motole, Praha

Po obecném úvodu, který podává základní informace o hemofilii, rozebírá práce principy a metodiku domácí léčby, nutné podmínky pro ni a její praktickou realizaci. V ČR je v současnosti formou domácí léčby léčeno 48 % všech dětských hemofiliků typu A a 20 % všech dětských hemofiliků typu B. Procento takto léčených dětí stoupá s tíží hemofilie. Díky preventivní terapii je dnes možno i u těžkých hemofiliků zabránit vzniku invalidizující hemofilické artropatie. Smysl preventivní substituční terapie, její druhy, indikace a praktické provedení jsou uvedeny v druhé části práce. V ČR je v současnosti preventivním způsobem léčeno celkem 15,5 % všech hemofiliků A a 20 % všech hemofiliků B. Podobně jako u domácí léčby, i zde stoupá procento takto léčených pacientů s tíží hemofilie.

Klíčová slova: hemofilie A/B, domácí léčba, substituční léčba, hemofilická artropatie, preventivní léčba.

ROLE OF HOME AND PROPHYLACTIC TREATMENT IN CURRENT CARE OF CHILDREN SUFFERING FROM HAEMOPHILIA

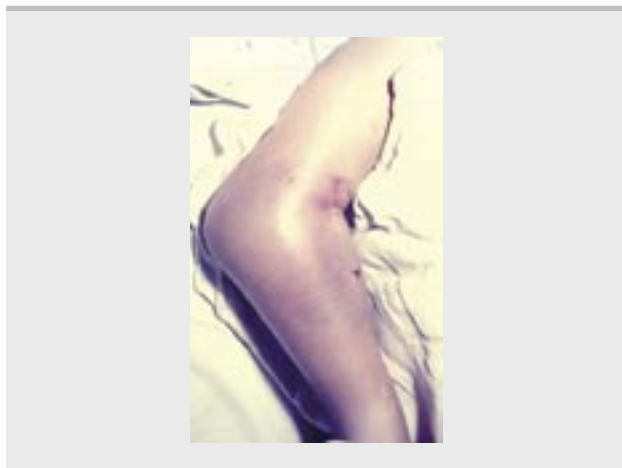
After a general introduction providing basic information about haemophilia, this article analyses principles and procedures of home treatment and necessary conditions for its practical realization. About 48 % of paediatric haemophiliacs type A and 20 % of paediatric haemophiliacs type B are treated with home treatment in the Czech Republic nowadays. The percentage of children on home treatment increases with severity of haemophilia. At present due to preventive treatment, even in severe haemophiliacs it is possible to avoid development of disabling haemophilic arthropathy. The purpose of preventive substitution therapy, its different forms, indication and practical application are mentioned in the second part of the article. In the Czech Republic at present, 15,5 % of haemophiliacs A and 20 % of haemophiliacs B are treated in the preventive way. Similar to home treatment, the percentage of patients treated with preventive treatment also rises with the severity of haemophilia.

Key words: haemophilia A/B, home treatment, substitution therapy, haemophilic arthropathy, preventive treatment.

Úvod

V druhé polovině minulého století došlo k dramatickým změnám v péči o dětské hemofiliky. Od takřka naprosté terapeutické bezmocnosti vedoucí u postižených dětí k podstatnému zkrácení života a rozvoji hendikepujícího těžkého postižení pohybového aparátu, přes terapii mraženou plazmou a kryoprecipitátem, která vedla k výraznému zlepšení prognózy onemocnění, až po současnou dobu, kdy jsou k dispozici moderní koncentráty koagulačních faktorů, pre i postnatální diagnostika onemocnění molekulárně genetickými metodami, vypracované rehabilitační postupy, dostupné i složité ortopedicko-chirurgické výkony a další vymoženosti moderní medicíny. Tyto nové diagnostické a terapeutické možnosti natolik zlepšily prognózu onemocnění, že dnes můžeme pokládat hemofilii v naší zemi za plně kurabilní onemocnění. Nemocné děti mají šanci dožít se stejného věku jako jejich zdraví vrstevníci a k hendikepujícímu postižení pohybového aparátu dochází v dětském věku již zcela vzácně.

Hemofilie je nejčastěji se vyskytující vrozenou koagulopatií, postihuje všechny etnické skupiny a setkáme se s ní i u řady živočišných druhů. V Evropě a USA je incidence hemofilie A 1:5000 narozených chlapců. Hemofilie A se v populaci vyskytuje mnohem častěji než hemofilie B a tvoří 80 až 90 %

Obrázek 1. Hemofilie – akutní krvácení do loketního kloubu**Obrázek 2.** Hemofilie – krvácení do loketního kloubu ve stadiu resorpce

krvácení je trauma nebo mikrotrauma u tzv. spontánních výronů. Krvácení do kloubů je častější v dětském věku díky vyšší mobilitě a neochotě dětí dodržovat režimová omezení. Frekvence krvácení do kloubů se snižuje po pubertě a v dospělosti je relativně řídké. Nejčastěji postiženými klouby jsou kolena, lokty a kotníky (obrázek 1). Jakmile je kloub jedenkrát postižen krevním výronem, hrozí vznik bludného kruhu, vedoucí k recidivujícímu krvácení. Příčinou je hyperemie a později hypertrofie synovie v postiženém kloubu, která je náchylnější ke krvácení. Kloub, ve kterém dochází k opakovanému krvácení, se nazývá „cílový kloub“, v anglosaské literatuře „target joint“ (3). Mnozí pacienti pociťují na začátku nitrokloubního krvácení „prodromální“ příznaky, jako jsou pocity tepla, napětí, mravenčení apod. V této době lze podáním substituční terapie zabránit rozvoji krvácení, a proto je nejučinnější její včasná aplikace. Dominantními příznaky rozvinutého krvácení jsou bolest, otok, omezení pohybu a zvýšená teplota kloubu. Postižený kloub drží nemocní v semiflexi a aktivní i pasivní hybnost bývají výrazně omezené. Obraz akutního krvácení do kloubu je tak specifický, že klinická diagnóza obvykle nečiní obtíže (obrázek 2). Přítomnost krve v kloubu vyvolává reaktivní změny synoviální výstelky a vzniká začarovaný kruh – *krvácení – synovitis – opětovné krvácení*.

Kosterní svalovina je druhým nejčastějším místem, kam hemofilici krvácejí a postihuje cca 75 % pacientů s těžkou formou nemoci. Opět záleží na tíži hemofilie, ojak těžká a častá krvácení se bude jednat. Příznaky krvácení záleží na jeho lokalizaci, na velikosti a funkci postiženého svalu a na jeho ohraničení fasciemi. Hlavními příznaky jsou bolest, omezení pohybu a zduření v postižené oblasti. Krvácení způsobuje ve svalu bolestivý otok, na který sval reaguje reflexním spazmem doprováze-

ným flexí v přilehlém kloubu, omezením hybnosti a silnou bolestí. Velké výrony do svalů uzavřených fasciemi mohou způsobit tzv. „*compartment syndrom*“, při kterém dochází ke kompresi velkých cév a nervových svazků a hrozí rozsáhlá ische-

mická nekroza svalové tkáně. Svalové hematomy obvykle rovněž nepůsobí diagnostické obtíže, protože bývají dobře přístupné aspekci a palpaci.

Ne vždy zcela koresponduje laboratorní tíže nemoci s klinickou. Existují těžcí hemofilici s minimem krvácení a naopak středně těžcí se závažnými projevy krvácení. Pro toto klinické pozorování chybí jednoduché vysvětlení. Dobře známá a prokázaná je určitá sezónnost krvácení – postižení chlapci nejvíce krvácejí na jaře a na podzim. Nepochybně je také negativní působení stresu, které se projevuje zvýšenou frekvencí krvácení v období školních zkoušek apod.

Do doby, než se stane klinicky použitelnou genová terapie, zůstanou hlavním léčebným prostředkem při léčbě hemofilie substituční preparáty, ať již vyrobené z krevní plazmy, nebo rekombinantní technologií. Koncentráty koagulačních faktorů VIII a IX znamenaly v léčbě hemofilie doslova revoluci a dramaticky změnily životy pacientů. Ti přestali být závislí na zdravotnických zařízeních a díky domácí a preventivní léčbě mohou vést prakticky normální život. Zvláště u dětských pacientů znamená široká dostupnost substitučních koncentrátů obrovský pokrok. Léčba hemofilie se přesunula takřka úplně do ambulance a hospitalizace pacienta je dnes nutná pouze výjimečně.

V České republice vždy byla léčba hemofilie na dobré úrovni. Před rokem 1989 sice nebyly všem hemofilikům běžně dostupné lyofilizované koncentráty, ale byl v dostatečné míře k dispozici kryoprotein a čerstvě zmrazená plazma, které, při správném dávkování a včasné podání, splnily rovněž svoji funkci. Po r. 1989 se na našem trhu objevily preparáty takřka všech významných světových výrobců a s některými z těchto výrobců byly uzavřeny dohody o zpracování české plazmy a zpětných dodávkách substitučních preparátů. V současné době je naprostá většina českých hemofiliků léčena vysoce čistěnými koncentráty. Preparátů je dostatek, jsou hrazeny ze zdravotního pojištění a naše legislativní podmínky umožňují jejich použití jak k domácí, tak i preventivní léčbě.

U nekomplikovaných případů hemofilie A a B může být hemostáza zajištěna podáním adekvátního množství FVIII nebo FIX obsaženého v substitučním přípravku. Při výpočtu dávky se vychází ze známého poznatku, že 1 IU (international unit – mezinárodní jednotka) FVIII, podaná na 1 kg tělesné hmotnosti, zvýší hladinu FVIII v pacientově plazmě o 1,5 až 2 %. Jedna IU FIX, podaná na 1 kg tělesné hmotnosti, pak zvýší hladinu FIX v plazmě pacienta o 0,8 % až 1 %. K dosažení účinné hemostázy je třeba, aby hladina FVIII dosáhla minimálně 30 %, v případě FIX minimálně 20 %.

K výpočtu přibližného množství substitučního přípravku potřebného k dosažení určité hladiny FVIII nebo FIX je možno užít známého vzorce:

potřebný počet IU FVIII = (žádané zvýšení hladiny v % × hmotnost v kg) : 2
potřebný počet IU FIX = (žádané zvýšení hladiny v % × hmotnost v kg) : 1

Výše uvedené hodnoty jsou pouze orientační a k správnému dávkování substituční léčby je třeba určitě klinické zkušenosti a zvážení všech okolností případu. Jednorázové podání substitučního přípravku obvykle stačí pro navození hemostázy u lehkých a středně těžkých krvácení, zejména je-li podán

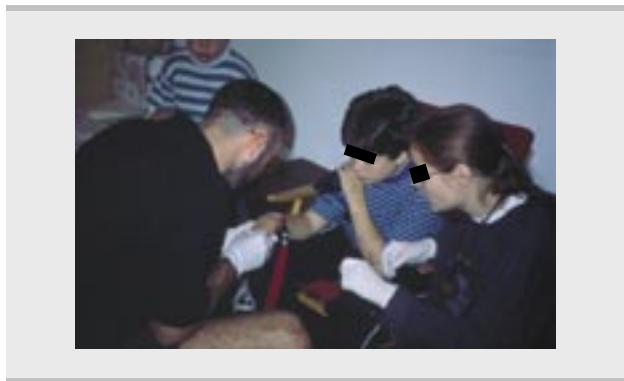
včas a v dostatečné dávce. U těžkých krvácení je třeba zajistit účinnou hemostázu po celou dobu hojení rány, tj. v případě operačních zákroků až 10–14

uvedenými „jinými“ zdravotnickými zařízeními. Edukace rodičů představuje samozřejmě pro zdravotnický personál určitou zátěž a ne vždy se setkáváme s jeho ochotou. Je však třeba mít stále na mysli, že se nejedná o žádný experiment, ale dnes již o zcela standardní metodu, která přináší pacientům značný prospěch. U starších pacientů využíváme k edukaci s výhodou letní tábory hemofiliků, kde mají chlapci dobrou příležitost naučit se pod vedením zkušených zdravotníků substituční preparáty ředit i aplikovat (obrázek 3). Je překvapivé, jak mladí chlapci dokáží preparát bezchybně naředit a samostatně si podat. Výjimkou nejsou sedmi až osmiletí pacienti (obrázek 4). Zhruba do čtrnácti let však vyžadujeme, aby příprava a aplikace preparátu probíhala vždy pod dozorem poučené dospělé osoby. O aplikované substituci vedou nemocní přesné záznamy, do kterých zapisují datum a čas, typ krvácení, druh, množství, číslo šarže a efekt podané substituce. Pacienti jsou poučeni, že v případech těžších krvácení aplikují doma pouze jednu dávku jako „první pomoc“ a k další léčbě se dostaví do hemofilického centra. Stejně se zachovají, pokud běžné krvácení neustane po prvních dvou dávkách substituce. Všichni pacienti na domácí léčbě jsou pravidelně jedenkrát za tři měsíce kontrolováni v hemofilickém centru. Edukační rozhovory a materiály, které zde obdrží, učí pacienty jak správně skladovat substituční preparáty, jak s nimi zacházet, aby nedošlo k jejich znehodnocení, jak zacházet s jehlami a použitým materiálem, aby nedošlo k event. poranění ostatních rodinných příslušníků či spolubydlících apod. Současné substituční preparáty lze skladovat bez obav šest měsíců při pokojové teplotě, delší dobu pak v běžné chladničce. Z praktického hlediska je výhodné v chladničce skladovat pouze lahvičku s vlastním lyofilizovaným preparátem, a zbytek balení (ředidlo a aplikační set), který není citlivý na teplo, lze ponechat při běžné teplotě. Rodiče je třeba vždy upozornit, že např. při cestě na dovolenou v letních měsících, kdy teplota výrazně překračuje běžnou pokojovou, je nutné převážet preparáty v izolačním boxu. Nezbytné je také upozornit rodiče na nutnost sledování expirační doby preparátu a event. včasnou výměnu za balení s expirací delší. Vyplatí se zdůraznit cenu jednoho balení, která se pohybuje mezi 5–6 tisíci Kč.

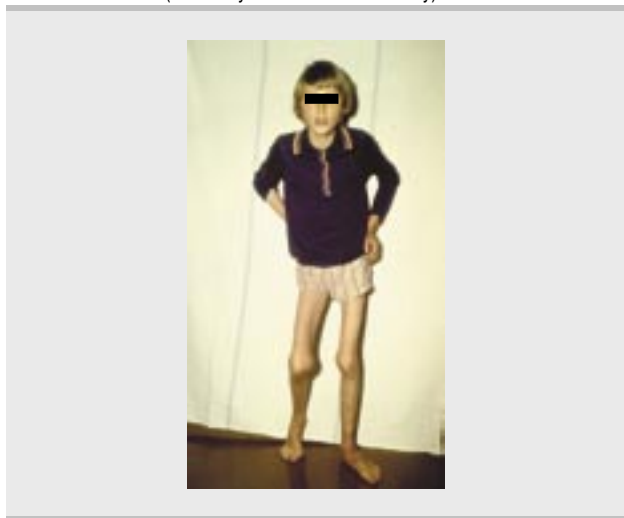
S možností domácí léčby úzce souvisí problematika *preventivní (profylaktické) léčby hemofilie*. S myšlenkou preventivní substituce zahajované již v raném dětství přišli rovněž jako první v r. 1958 švédští lékaři pod vedením Ahlberga a Nilssonové (5). Vyšli z předpokladu, že chronická hemofilická arthropatie se rozvíjí pravidelně u těžkých hemofiliků s hladinou FVIII nebo IX pod 1 %, zatímco u středně těžkých, s hladinou FVIII nebo IX nad 1 %, zřídka. Podařilo se tedy preventivně podávanou substitucí udržet hladinu FVIII nebo IX v každém časovém okamžiku nad 1 %, měl by být takto léčený pacient ochráněn před vznikem hemofilické arthropatie. Zde je třeba si uvědomit, že preventivní substituce chrání pacienta před tzv. spontánním krvácením do kloubů, nikoliv však před pouhým krvácením. V žádném případě to tedy neznamená, že by se pacient na běžné preventivní substituci mohl chovat jako zdravý a nedodržovat určitá režimová opatření. K udržení žádoucí hladiny je nutné podávat FVIII v dávce 25–40 IU/kg tělesné hmotnosti 2–3 × týdně a faktor IX ve

stejně dávce 2 × týdně. Při podávání FVIII 2 × týdně je třeba držet se při horní hranici doporučeného dávkování. Interval mezi podáním substituce by měly být pravidelné a volné tak

Obrázek 3. Nácvik aplikace substitučního preparátu na táboře pro děti s hemofilií



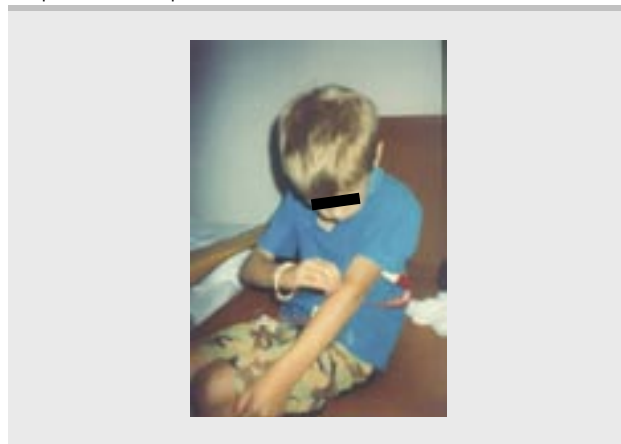
Obrázek 5. Hemofilie – pacient s těžkou hemofilickou artropatií v loketních a kolenních kloubech (historický archiv II. dětské kliniky)



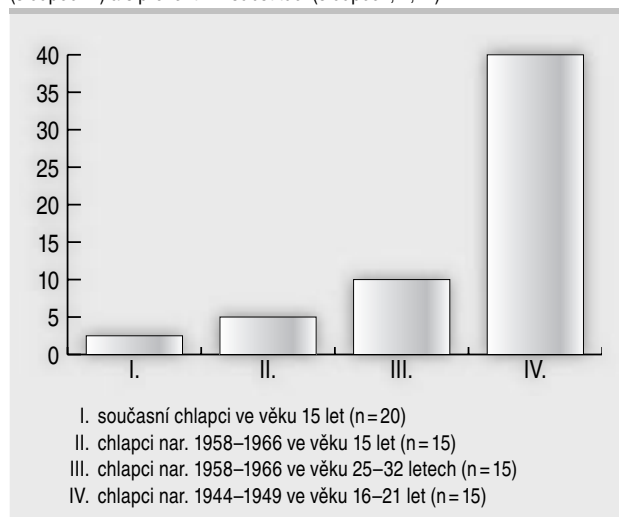
mofiliků B, u dětí s těžkou formou nemoci je to 40 % hemofiliků A a 33 % hemofiliků B.

Více než 40 let zkušeností s domácí a preventivní léčbou hemofiliků plně potvrdilo původní teoretické předpoklady Ahlberga a Nilssonové. Dnes již nikdo nepochybuje o efektivitě a prospěšnosti těchto režimů, díky nimž došlo k dramatickému snížení počtu a závažnosti krvácivých epizod, zkrácení období imobility a bolesti, snížení absencí ve škole a v zaměstnání, zvýšení šancí na dobré vzdělání i zaměstnání a výraznému snížení závažnosti chronického kloubního postižení. Poslední skutečnost nejlépe dokumentuje graf 1 převzatý z práce Nilssonové a spol. hodnotící kloubní skóre (čím vyšší, tím horší stav kloubů) u čtyř skupin pacientů. Zřetelně je vidět markantní rozdíl mezi současnými chlapci, kteří již od útlého věku dostávali preventivní substituci, a skupinou chlapců narozených v letech 1944 až 1949, kteří preventivní substi-

Obrázek 4. Samostatná aplikace substitučního preparátu šestiletým chlapcem na táboře pro děti s hemofilií



Graf 1. Kloubní skóre u pacientů s hemofilií bez preventivní substituce (sloupec IV) a s preventivní substitucí (sloupce I, II, III)



tuci nikdy nepoznali. Tyto výsledky jistě dostatečně zdůvodňují použití preventivní substituční léčby v indikovaných případech, a to i přesto, že je tento způsob 2–3× nákladnější než tzv. léčba „on demand“, tedy pouze při akutním výronu.

Závěr

Věříme, že při racionálním užívání obou těchto moderních způsobů léčby hemofilie v dětském věku se již nikdy nesetkáme s takovým klinickým obrazem hemofilie, jaký je zachycen na obrázku z archivu kliniky (obrázek 5) a kvalita života našich pacientů se bude blížit normálu, tak jako je tomu například na letních táborech, které jsou pro tyto děti každoročně pořádány.

Literatura

1. Aledort LM. Introduction and overview of treatment. In: Miescher PA, Jaffe ER