رسیدگی درمان صحیح بیماران هموفیلی که به هر دلیل در اورژانس مراکز درمانی حضور می یابند یا توسط اورژانس های پیش بیمارستانی تحت مراقبت و درمان قرار می گیرند.توجه خاصی را می طلبد که راهنمای حاضر جهت پاسخ به این نیاز طراحی گردیده است.

الف– اصول و مبانی کلی تشخیصی درمانی :

الف-۱ نکات مهم در ارزیابی بالینی:

۱. تریاژ این بیماران بایستی بدون فوت وقت صورت گیرد چرا که تاخیر در جایگزینی فاکتور با موربیدیتی بالاتوام است.

۲. اساس درمان در یک خونریزی احتمالی تنها بر اساس تاریخچه بالینی می باشد. نکته قابل توجه نرمال بودن معاینه فیزیکی در مراحل اولیه خونریزی در بیمار هموفیلی است که می تواند به سادگی درمانگر را به اشتباه اندازد.بنابراین توصیه میشود با شک به خونریزی تزریق فاکتور صورت گیرد .

۳. بیمار یا همراه وی را باور داشته باشید. اگر آنان اظهار می دارند که مشکوک به خونریزی هستند تجویز فاکتور در نظر گرفته شود.

۴. مشاوره با هماتولوژیست درمانگر بیمار و یا هماتولوژیست آنکال آشنا به هموفیلی قویا توصیه می گردد.گرچه این امر نباید سبب تاخیر در تجویز فاکتور به میزان مناسب به بیمار شود.

۵. در صورتیکه علائم مانند درد شدید اندام،تنگی نفس و کاهش سطح هوشیاری پس از تزریق فاکتور انعقادی . در یک بیماری بدون علائم فوق الذکر شروع شده باشد همواره احتمال موارد زیر مد نظر باید قرار گیرد:

- بروز واکنش های آلرژیک و حتی آنافیلاکتیک در مصرف فاکتورهای انعقادی
- ادامه خونریزی و تشدید علائم به دلیل مقاومت به فاکتور تزریق شده(آنتی بادی مهارکننده)
- وجود یا گسترش علت موضعی خونریزی فارغ از وضعیت انعقادی بیمار(همانند پارگی آنوریسم یا سایر وضعیت هایی که نیازمند مداخله جراحی است)
- دوزاژ کم دارو یا تشخیص غلط ارائه شده اولیه توسط بیمار
- مصرف بیش ازحد فاکتور و پدیده های ترومبوتیک

الف – ۲ اقدامات تشخیصی پاراکلینیک

۱. تجویز فاکتور با دوز مناسب قبل از هرگونه اقدام تشخیصی قویا توصیه می گردد و انجام هرگونه بررسی از قبیل CTSCAN و عکسبرداری پس از آن صورت می گیرد.

۲. برای همارتروز حاد بررسی رادیولوژیک توصیه نمی شود.

۳. هرگونه اقدام و پروسیجر تهاجمی تشخیصی یا درمانی (جراحی،پونکسیون نخاعی و غیره)بدون تزریق میزان مناسب فاکتور درمانی انعقادی ممنوع است.در چنین مواردی بسته به ضرورت، فوریت و میزان خطر اقدام تهاجمی مذکور، بهتر است حداقل از نرمال شدن تست های روتین انعقادی پس از تزریق فراورده در صورت امکان مطمئن شد.(شمارش پلاکت،BT,PT,PTT)و اگر فرصت و امکان بررسی بیشتر وجود داشته باشد، سطح فعالیت فاکتورهای انعقادی و اندکس های تشخیصی بیماری اصلی به حداقل قابل قبول هموستاتیک نایل شده باشد.

۴. برای بیماران با تشخیص مسجل هموفیلی نیازی به انجام بررسی های روتین همچون PT,PTT نمی باشد.مگر با درخواست هماتولوژیست بیمار.

۵. درصورت ضرورت برای اقدامات تشخیصی و درمانی تهاجمی در" بیماران واجد آنتی بادی مهارکننده" تست های روتین انعقادی (PTT,PT,BT) کمک کننده نخواهد بود.

الف – ۳ اندیکاسیون های تزریق فاکتور

۱. هرگونه شک بالینی به هماتوم یا همارتروز(درد،تورم،گرمی موضعی،لنگش،محدودیت حرکتی در مفصل)
۲. هرنوع صدمه جدی به سر،گردن،دهان و یا چشم ها و یا وجود شواهدی از هر نوع خونریزی در این نواحی.
۳. سردرد شدید و یا غیرطبیعی خصوصا به دنبال سابقه تروما.
۴. هرنوع تورم و یا درد شدید در هر ناحیه ای از بدن.

۵. زخم های باز که نیاز به اقدام جراحی از قبیل سوچور و هموستاز داشته باشند.
۶. سابقه هرنوع ترومایی که می تواند منجر به خونریزی داخلی گردد.
۷. هرنوع اقدام تهاجمی یا جراحی
۸. خونریزی شدید و غیر قابل کنترل از هر ناحیه از بدن.
۹. خونریزی گوارشی
۱۰. شکستگی های حاد و Sprains(کوفتگی شدید)
۱۱. هرگونه درد شکمی ، لنگش،کمردرد و محدودیت حرکتی در مفصل هیپ

الف_۴ : نکات مهم شروع درمان :

۱. در هر خونریزی که میزان فاکتور انعقادی فرد نامشخص است سطح فاکتور ۰% در نظر گرفته شود.
۲. دوز فاکتور مورد نیاز بیمار جهت جلوگیری از هدر رفتن فاکتور با اندازه ویال هماهنگ شود (فراورده ای دور ریخته نشود)
۳. ماهرترین فرد بخش جهت رگ گیری بیمار هموفیلی اقدام کند.تروماتیزه کردن بیمار منجر به تشکیل هماتوم در محل مزبور می گردد.

۴. از رگ گیری رگهای عمقی همانند ناحیه گردن،ران پرهیز گردد. رگ های دیستال پشت دست ها، پشت پاها در اولویت می باشند .

۵. در موقع رگ گیری از وارد نمودن فشار زیاد جهت فیکس کردن بچه جلوگیری شود.

۶. هرچند اولویت، استفاده از آنژیوکت است با توجه به setup اورژانس اگر بیمار رگ مناسب ندارد با توجه به ضیق وقت با اسکالپ دوز اول تزریق گردد.

۷. از تزریق عضلانی خودداری گردد. درصورت لزوم قبل از آن تزریق فاکتور صورت پذیرد.

۸. استفاده از ترکیبات حاوی آسپیرین ، بروفن و سایر مسکن های غیر استروئیدی ممنوع می باشد. جهت کاهش درد به ترتیب استفاده از استامینوفن و کدئین ، درمرحله بعد سلکوکسیب و نهایاتاً ترامادول توصیه می شود.

۹. قابل ذکر است که در بسیاری از بیماران در هنگام مراجعه فاکتور همراه خود دارند که توصیه به مصرف آن می شود.

۱۰. گاهی بیماران فاکتور مصرفی خود را در منزل حل نموده اند در صورتی که ۳ساعت از زمان تهیه آن نگذشته باشد توصیه به مصرف آن می شود.

در همارتروزهای حاد اقدامات زیر قبل یا توام با تزریق فاکتور انعقادی صورت گیرد.

:RICE

Rest:استراحت، بی حرکتی و استراحت مفصل، آتل گیری

Ice Compression:استفاده از کمپرس یخ

Elevation: بالا بردن اندام مبتلا،عدم وزن گذاری برروی مفصل مربوطه،(عدم راه رفتن،آویختن دست به شانه و گردن...)

- **در همارتروز های اندام تحتانی استفاده از عصا یا ویلچر توصیه می شود**

الف – ۵ :استفاده از بندآورنده های غیر اختصاصی خونریزی

در خونریزی های بینی حفره دهان و بعضا زخم های باز خونریزی دهنده می توان از آنها استفاده نمود.

۵-۱ آنتی فیبرینولیتیک :

- ترانسامیک اسید آنتی فیبرینولیتیک موجود در کشور می باشد که جهت ایجاد لخته در خونریزی های غشاء مخاطی کاربرد دارد و می توان به تنهایی و یا در موارد شدیدتر توام با تزریق فاکتور از آنها بهره برد.
- در هماچوری استفاده از این عوامل ممنوع است.

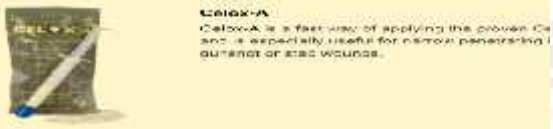
اطفال و بزرگسالان

دوز خوراکی 25mg/kg هر ۸ ساعت برای ۸-۳ روز.
دوز وریدی 10-25 mg/kg هر ۸ساعت.

۵-۲ : بند آورنده های موضعی :

جدول ۱- معرفی انواع عوامل بندآورنده موضعی موجود در بازار ایران

نام محصول	ویژگی	مورد استفاده	عکس
کیتوهم	پودربندآورنده خونریزی استریل و قابل جذب برای کلیه خونریزی ها کاربرد دارد.دارای اپلیکاتور قابل انعطاف	• زخم های زیرجلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی	
کیتوسل	پد سلولزی اکسیده شده دارای خاصیت بند آورندگی خونریزی می باشد	زخم های جلدی-مخاطی	
SUN TOUCH	فرآورده سلولزی درصورت برخورد با خون به صورت ژل در می آید	• زخم های زیرجلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی	
سوپر اپی سل	تامپون استوانه ای بندآورنده خونریزی بینی مخصوص کودکان و بزرگسالان	خونریزی بینی	

دنتامپ و دنتال سل Dental cell	تامپون چهارگوش بندآورنده خونریزی دندان نرم و قابل انعطاف	خونریزی دندان و مخاط دهانی	
Traumastem Powder	پودر جهت بندآوردن خونریزی های سطحی	• خونریزی های جلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی	
Celox Gauze	گاز هموستاتیک موثر در بندآوردن خونریزی	زخم های جلدی مخاطی	
Celox Granules	گرانول پودری Celox	• خونریزی جلدی مخاطی • قابلیت استفاده روی پانسمان های موضعی	
Celox A	راه سریع با استفاده از اپلیکاتور جهت استفاده از گرانول Celox در زخم های عمقی کاربرد دارد	قابلیت استفاده در خونریزی زخم های عمقی	
Celox Nose bleed dressing	پانسمان Celox جهت خونریزی بینی هربسته حاوی pad۵ بوده که به راحتی داخل بینی قرار می گیرد	خونریزی بینی	
Glubran Tiss	چسب استریل مایع آماده به مصرف جهت استفاده زخم ها مانند پانسمان الاستیک روی زخم را می گیرد	خونریزی های جلدی مخاطی	
Beriplast.set Combi	جراحی قلب،ارتوپدی،جراحی توراکس چسب فیبرینی حاصل از مخلوط کردن ۲فرآورده مستقل پلاسمایی (فیبرینوژن و ترومبین)	کاربرد در خونریزی های جلدی، مخاطی،جراحی های عمقی و ماژور	

Congenital Heart Disease Research Center
مرکز تحقیقات بیماری های قلبی مادرزادی

الف-۶ : برنامه ترخیص

اگر شرایط بالینی بیمار به حدی مناسب است که نیاز به بستری در بیمارستان ندارد حداقل ۱ساعت پس از تجویز فاکتور در اورژانس تحت نظر بماند . ترخیص بیمار در هر حال منوط به معاینه دقیق پزشک اورژانس و ترجیحا هماتولوژیست آشنا به هموفیلی می باشد.

بیمار با توضیح علائم هشدار و توصیه اکید که در صورت بدتر شدن شرایط بیمار سریعا به بیمارستان مراجعه کند قابل ترخیص است.

علائم هشدار :

۱. خونریزی شدید از غشاء مخاطی (گوارشی،ادراری، دهان و بینی)
۲. درد شدید، گرما، تورم و یا کاهش محدوده حرکتی مفصل و لنگش
۳. سردرد
۴. تغییر در سطح هوشیاری، کاهش بینایی،بلع مشکل یا دردناک.
۵. در صورت وجود تهوع، استفراغ و دردهای شکمی.

الف-۷ :ترکیب کردن پودر برای آماده کردن محلول برای تزریق فاکتور

۱. ویال حلال باز نشده(آب استریل برای تزریق) را تدریجاً در داخل دست یا دمای محیط گرم کنید تا به دمای اتاق یا ماکزیمم ۳۷°c برسد.برای مثال با استفاده از حمام آب برای مدت چند دقیقه.
۲. درپوش محافظ را از روی ویال پودر و ویال حلال بردارید و درپورش های لاستیکی هردو ویال را ضدعفونی کنید.ویال ها را روی یک سطح صاف قرار دهید.
۳. با توجه به اینکه هر محصول دارای رابط مخصوصی می باشد به بروشور مربوطه مراجعه فرمایید.
۴. توجه داشته باشد از تکان دادن شدید ویال دارو پرهیز کنید و با حرکات چرخشی به صورت ∞ به اهستگی حرکت دهید تا محلول یکدست و شفافی تهیه شود.
۵. توجه به این نکته ضروری است که از کف کردن فرآورده جلوگیری شود.
۶. دارو بایستی با فیلتر مخصوص کشیده شود که توصیه به مراجعه به بروشور می شود.
۷. به آرامی سرنگ را به اسکالپ داخل فرآورده متصل نمایید و به صورت وریدی و آهسته تزریق نمایید.
۸. به هیچ وجه فرآورده های انعقادی داخل سرم، میکروست و غیره انفوزیون وریدی نشده و تنها محلول حاصله از ترکیب فرآورده و حلال آن مستقیماً و با سرعت مناسب توصیه شده تزریق وریدی شود.

ب– درمان اورژانس در هموفیلی A و B بدون مهارکننده :

هموفیلی Aو B بدون مهارکننده (براساس گفته بیمار و همراهان و یا کارت پرونده معتبر همراه) فراورده درمانی انتخابی فاکتور VIII و IX انعقادی کنسانتره اعم از پلاسمایی و نوترکیب است کرایو پرسیپیتات (فقط برای هموفیلیA) و Fresh Frozen plasma (برای هموفیلیA و B) فقط در مواردی استفاده می شود که فاکتور انتخابی در دسترس نباشد و امکان تهیه به موقع آن مقدور نباشد.(حداقل میزان مصرف دوز اولیه کرایو حدود یک واحد به ازائ ۵ کیلوگرم وزن بدن هر ۶ تا ۸ساعت و پلاسما ۲۰ سی سی به ازاء هرکیلو گرم وزن بدن به فواصل متناسب با تحمل حجم دریافتی و پاسخ بیمار هر ۱۲تا ۲۴ ساعت یکبار تا زمان رسیدن به مرکز مجهز می باشد)

نکته مهم: تزریق FVIII و FIX بایستی طی 3ml/min (۱۰۰واحد/دقیقه)صورت پذیرد.

جدول ۲- دوزاژ توصیه شده درمانی در انواع خونریزی ها

فاکتور IXunit/kg	فاکتور VIIIunit/kg	سطح هموستاتیک فاکتور	محل خونریزی
40 IU/kg	20 IU/kg	40%	عضله بافت نرم(۱)
40 IU/kg	20 IU/kg	40%	خونریزی از غشای مخاطی (دندان،بینی،لثه) (۲)
100IU/kg	50 IU/kg	100%	خونریزی عضلات ایلیوپسواس و رتروپریتوئن(۳)
40 IU/kg	20 IU/kg	40%	خونریزی پایدار و شدید مجاری ادراری که به استراحت کامل و مایع درمانی پاسخ نداده باشد(۴)
60 IU/kg	30 IU/kg	60%	همارتروز
100 IU/kg	50 IU/kg	100	سرگردن و گلو

توضیحات جدول :

(۱) در صورت تورم،درد شدید ساق یا ساعد و یا بی حسی دست یا پا بررسی از لحاظ کمپارتمان سندرم ضروری است.

(۲) درصورت خونریزی از بینی موضع حدود ۲۰-۳۰ دقیقه تحت فشار قرار داده شود. از بند آورنده موضعی استفاده شود و در صورت عدم پاسخ دهی تزریق فاکتور مدنظر قرار گیرد.

(۳) عضلات شکم،ران، پشت نیازمند بررسی از لحاظ خونریزی ایلیوپسواس و رتروپریتوئن می باشد. لذا سطح فاکتور بایستی به ۱۰۰% رسانده شود و به اطلاع هماتولوژیست آنکال رسانده شود.علائم این خونریزی می تواند مانند خونریزی های مفصلی (درد مفصل هیپ ، fix و بی حرکتی در مفصل هیپ،لنگش)و یا خونریزی عضلانی(درد شکمی،خم شدن به جلو و ...)باشد.

(۴) هرگونه خونریزی ادراری باید قبل از تزریق فاکتورهای انعقادی با هیدراتاسیون کامل و برقراری دیورز و استراحت مطلق حداقل ۲۴ ساعت تحت نظر باشد و از مصرف آنتی فیبرینولتیک اجتناب گردد.تزریق فاکتور انعقادی تنها با نظر هماتولوژیست مجاز می باشد.

(۵) **به طور کلی در صورت خونریزی شدید در هموفیلی Aو B شدید و متوسط دوز مناسب ۵۰ IU/kg برای هموفیلی A و IU/kg 100-120 می باشد.بدیهی است در هموفیلی A خفیف این دوز کمتر و تا حد ۲۵-۴۰ IU/kg در هموفیلیA و ۶۰-۹۰ IU/kg در هموفیلی B می باشد .**

(۶) با توجه به اینکه این راهنمای درمانی تنها در خصوص خونریزی های اورژانسی و خطرناک تهیه شده است.در مورد اندیکاسیون، دوزاژ، روش استفاده و عوارض و احتیاطات مصرف DDAVP و دسموپرسین توضیحی داده نمی شود و درصورت نیاز به اطلاعات بیشتر به رفرنسهای دیگر مراجعه گردد.

ج –درمان اورژانس در بیماران هموفیلی A و B با مهارکننده

اتخاذ تصمیم درمانی مناسب جهت اینگونه بیماران نیازمند مشاوره فوری با هماتولوژیست و درمانگر بیمار می باشد. در صورتیکه بیمار دچار خونریزی شدیدی که تهدیدکننده حیات و یا تهدید کننده عضو بیمار می باشد، مطمئن ترین انتخاب درمانی استفاده از FVII نوترکیب (Aryoseven) با دوز ۲۷۰-۹۰ میکروگرم/کیلوگرم (بسته به شدت و اهمیت خونریزی) و activate prothrombin complex concentrate (FEIBA) با دوز ۱۰۰-۷۵ واحد/کیلوگرم (بسته به شدت و اهمیت خونریزی) گزینه درمانی مناسبی است.با توجه به دیدگاه این راهنمای بالینی که درمان خونریزی های شدید و بحرانی است. حداکثر دوز در هر دو دارو استفاده ی بیشتری دارد.حداقل فواصل تزریق در مورد rFVII(Aryoseven) هر ۲-۴ساعت و در مورد FEIBA هر ۶-۸ ساعت می باشد.(حداکثر دوز مجاز روزانه فایبا 200IU/kg می باشد.)

- ملاک انتخاب هریک از فرآورده ها، در درجه اول سابقه پاسخ دهی و/یا عوارض قبلی بیمار به آن فرآورده می باشد لذا استفاده از اطلاعات همراهان بیمار در خصوص سابقه پاسخ به هریک از این فراورده ها در این موارد جهت انتخاب فراورده مناسب می تواند کمک کننده باشد .
- نکته مهم در مواردی که بیماران هموفیلی B با سابقه مهارکننده با توجه به احتمال بروز آنافیلاکسی و واکنش های آلرژیک (بخصوص در صورت وجود سابقه مثبت مربوطه)از مصرف فایبا بدلیل وجود فاکتور۹ انعقادی حتی المقدور خودداری شود (مگر درصورت عدم دسترسی به rFVIIa و با رعایت احتیاطات لازمه)
- از مصرف توام آنتی فیبرینولیتیک ها (ترانس آمین) با FEIBA اجتناب شود

Pediatric Congenital Hematologic Disorders Research Center
مرکزتحقیقات بیماری های خونی مادرزادی کودکان

Refrences

1-Emergency and out of hours care for patients with bleeding disorders – Standards of care for assessment and treatment.UKHCDO Website.2015

2-EMERGENCY CARE ISSUES IN HEMOPHILIA. TREATMENT OF HEMOPHILIA NOVEMBER 2007 • NO 43

3-Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. Semin Thromb Hemost. Oct 2011;37(7):737-744.

4-Mack Womack et al .Emergency care for patients with hemophilia.The nursing group of Hemophilia region.2011

5-Guidelines for emergency management of individuals with Hemophilia.St.Jude Children's research hospital.Department of Hematology 2006

6-Protocols for the treatment of hemophilia and Von Willebrand disease. treatment of hemophilia.2008.NO14

NOTES:

-

د- درمان اورژانس درمورد اختلالات انعقادی نادر

❖ **انتخاب فراورده های درمانی**

فرآورده های درمانی در بیماری های نادر انعقادی به شرح زیر می باشد:

- Fresh Frozen Plasma تنها فراورده در دسترس قابل مصرف جهت کمبود FV و همچنین کمبود توام FV و FVIII می باشد و البته در موارد اورژانسی سایر اختلالات نادر انعقادی که فراورده اختصاصی در دسترس نمی باشد و یا در موارد اورژانسی سایر اختلالات نادر انعقادی که فراورده اختصاصی در دسترس نمی باشد و یا در مواردی که تشخیص بیماری انعقادی مسجل نمی باشد قابل استفاده است.
- کرایوپرسپتات در موارد کمبود فاکتورهای 13 و همچنین در اختلالات فیبرینوژن در صورتی که فراورده اختصاصی در دسترس نمی باشد جایگزین مناسبی به شمار می رود.
- کمپلکس پروتومبین شامل فاکتورهای ۲،۷،۹و ۱۰ (P.C.C) : این فراورده در انواع مختلف و با غلظت های مختلف ۴ فاکتور فوق در دسترس است که در ایران ۲فرم ۴ فاکتوری Octaplex® و ۳ فاکتوری Uman complex® (سطح فاکتور۷ بسیار ناچیز است)موجود می باشد.
- فاکتور VII نوترکیب: آریوسون فرم موجود در ایران است(ویالهای 1.2mg,2.4mg)
- فیبرینوژن کنسانتره (ویال های 1000mg)
- فاکتور ۱۳ کنسانتره (فیبروگامین 250IU)
- آنتی فیبرینولیتیک ها(ترانس آمین) برای تمام انواع اختلالات خونریزی دهنده نادرتوصیه به مصرف ترانکسامیک اسید 15-20 mg/kg و یا 1grهر ۶ساعت روزانه می گردد.
- بسیاری از موارد از خونریزی های مخاطی (حفره دهانی،بینی...) خفیف حفره دهانی با استفاده از ترانکسامیک اسید یا سایر آنتی فیبرینولیتیک ها و بند آورنده های موضعی قابل کنترل هستند و فرد را بی نیاز از جایگزینی فاکتور می نمایند.
- در خونریزی های مجاری ادراری و در مواردی که احتمال ترومبوز مطرح است توصیه می شود از مصرف آنتی فیبرینولیتیک ها خودداری شود.
- برای جلوگیری از خونریزی ناشی از جراحی و یا خونریزی ناشی از علل مامایی ترانکسامیک اسید به صورت خوراکی یا داخل وریدی حداکثر ۲ساعت قبل از جراحی باید مصرف گردد.
- مصرف ترانکسامیک اسید توام با PCC به علت خطر ترومبوز نباید صورت گیرد.گو اینکه تجربیات اخیر مصرف ترانسامیک اسید توام با PCC با ریسک پایین ترومبوز توام بوده است

جدول ۳- راهنمای فراورده های مصرفی و دوزاژ آنها در خونریزی های شدید و جراحی های ماژور در بیماری های نادر انعقادی

نوع اختلال انعقادی	خط اول	خط دوم درصورت عدم دسترسی به خط اول	ملاحظات
آفیبرینوژنمی هایپوفیبرینوژنمی	Fibrinogen Conc. 50-100 mg/kg هردوروز یکبارتاتوقف خونریزی	Cryoprecipitate 1Bag for every 5-10 kg یا FFP 15-25 CC/kg با فواصل هر **۱۲ساعت**	**۱-**محلول انفوزیون فیبرینوژن باید تازه تهیه شود و حداکثر تا **۳ساعت** مصرف شود. **۲- مقدار ۲-۸ گرم محلول ۱-۲ درصد با سرعت** mg/min **۵** انفوزیون گردد
کمبود پروترومبین	PCC 20-40 IU/kg **(انواع ۳** فاکتوری ترجیح دارد) درصورت نیاز هر **۴۸** ساعت ادامه یابد : PCC 10-20 kg / IU	FFP 15-25 CC/kg با فواصل هر **۱۲ساعت**	
کمبود FV	FFP 15-25 ml/kg (درصورت ادامه خونریزی 10 ml/kg هر **۱۲ساعت**)		درخونریزی های شدید توصیه به تزریق پلاکت گردد
کمبود FVII	rFVIIa 30 µg/kg هر **۴** تا **۶** ساعت حداقل برای **۳** دوز		
کمبود توام فاکتور V و VIII	FFP 15-25 ml/kg FVIII 20-40 IU/kg درصورت لزوم هر **۱۲** ساعت تکرار میشود		
کمبود فاکتورهای وابسته به ویتامین K	PCC 20-30 IU/kg **(انواع ۴** فاکتوری ترجیح دارد)	FFP 15-25 ml/kg	PCC مناسب واجد هر **۴** فاکتور باید باشد لذا در صورت عدم دسترسی به خط اول درمان، PCC موجود در ایران (Uman Complex)بعنوان خط دوم درمان استفاده می شود
کمبود FX	PCC 20-30 IU/kg (انواع سه فاکتوری موجود ارجحیت دارد) درصورت نیاز هر **۲۴** ساعت ادامه یابد : PCC 10-20 kg / IU	FFP 15-25 ml/kg	
کمبود FXI	ــــــــــ	Tranexamic Acid 15-20 mg/kg (IV) (1gr every 6 hour) FFP 15-25 ml/kg	دقت به عدم وجود هماچوری در بیمار
کمبود FXIII	FXIII 10-40 IU/kg با احتساب زمان دریافت آخرین پروفیلاکسی و توجه به خونریزی	FFP 15-25 ml/kg Cryoprecipitate 1Bag for every 5-10 kg	

Pediatric Congenital Disorders Research Center
مرکز تحقیقات بیماری های خونی کودکان

جدول ۴- درمان خونریزی اورژانس دوران بارداری و زایمان در اختلالات خونریزی دهنده نادر

نوع اختلال انعقادی	خط اول
اختلالات فیبرینوژن:خانم های حامله با سطح فیبرینوژن کمتر از 0.5 gr/lit	دوران حاملگی پروفیلاکسی با Fibrinogen 50-100 mg/kg دوبار درهفته در صورت عدم کنترل خونریزی زایمان تا ۳ دوز روزانه ادامه میدهیم
کمبود پروترومبین	PCC 20-40 IU/kg برای زایمان حین زایمان یا قبل از سزارین درصورت لزوم PCC 10-20 IU/kg ۴۸ساعت بعد
کمبود FV	FFP 15-25 ml/kg برای زایمان حین زایمان یا قبل از سزارین. درصورت لزوم FFP 10 ml/kg هر۱۲ساعت تا۳دوز
کمبود FVII	Aryoseven 15-30µ/kg هر ۴تا ۶ساعت تا ۳ دوز
کمبود FX	PCC 20-40 IU/kg درصورت لزوم تا حداقل ۳دوز
کمبود FXI	Tranexamic Acid 15-20 mg/kg (IV) (1gr every 6 hour) + FFP 15-25 ml/kg
کمبود FXIII	Fibrogammin 10-40 IU/kg حین زایمان
کمبود توام FVو FVIII	FFP 15-25 ml/kg قبل از سزارین و یا حین زایمان در صورت لزوم و ادامه خونریزی FFP 10 cc/kg هر ۱۲ ساعت برای ۳ دوز + FVIII 20-40 IU/kg
کمبود فاکتورهای وابسته به ویتامین k	PCC 20-30 IU/kg برای حداقل ۳ دوز

در کلیه موارد فوق در صورت عدم دسترسی به فاکتور انعقادی خاص FFP 15-20 ml/kg به فواصل متناسب با تحمل پاسخ بیمار هر ۱۲تا ۲۴ ساعت یکبار تزریق شود.

Pediatric Congenital Hematologic Disorders Research Center
مرکزتحقیقات بیماری های خونی مادرزادی کودکان

References:

1., Guideline for the Diagnosis and Management of the Rare Coagulation Disorders Haemophilia, Volume 19, Issue 3, pages e191–e192, May 2013

2. DE MOERLOOSE P, NEERMAN-ARBEZ M Congenital fibrinogen disorders. SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS 2009 vol. 35(4) pp. 356-366

3. Seminars in **thrombosis and** hemostasis 2009;35(4):349-55. - 2009: Peyvandi Flora; Favaloro Emmanuel. J Rare bleeding disorders. Haematologica 2009;94(4):459-61)

4. Jerrold H.Levy, Lawerence T.Goodnough.How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding .blood.2015;125(9)

5. Haemocomplettan®P, CSL Behring ,Rev;22-MAY-2014 / 4.2 Page 4of 11 Haemocomplettan_

6.Aryoseven(Eptacog alfa).Tehran –Iran: AryoGen Biopharma C

7. Octaplex (PCC) .Canada :Octapharma; Date of Revision28 April 2014

NOTES:

۵– درمان اورژانس در بیماری فون ویلبراند

جدول ۵- راهنمای مصرف فراورده ها و دوزاژدر خونریزی های شدید بیماران فون ویلبراند

	دوزاژ (بر حسب بروشور رسمی داروها)	ویال های موجود در کشور
خط اول	Heamate: 60-80 Rco:IU/kg Stat سپس Heamate: 40-60 Rco:IU/kg هر ۸ تا ۱۲ ساعت بسته به پاسخ بیمار و رساندن بیمار به مرکز درمانی (درصورت عدم وجود هماچوری ترانس آمین استفاده شود)	Heamate 1200 Rco:IU (روی جعبه عدد ۵۰۰واحدفاکتورهشت ثبت شده) Heamate 600 Rco:IU (روی جعبه عدد ۲۵۰واحدفاکتورهشت ثبت شده)
	*Wilate: 40-60 Rco:IU/kg سپس Wilate: 20-40 Rco:IU/kg	ویال Wilate همگی ۵۰۰ واحد از هردو فاکتور RCO و ۸ دارند
خط دوم (در صورت عدم دسترسی به فاکتورهای کنسانتره)	حدودا یک کیسه به ازای ۲ کیلوگرم وزن بدن در ابتدا تزریق شود	Cryoprecipitate
خط سوم	تا حداکثر حجم مجاز 20ml/kg در طی ۲ ساعت تزریق شود	FFP

زیر نویس جدول:

- **<u>با توجه به محاسبات ساده تر درمانگران خط اول در اورژانس ها که با مصرف Heamate آشنایی ندارند بهتر است از Wilate استفاده کنند.</u>**
- با توجه به عدم وجود فاکتور VIII درونزاد endogen در بیمران فون ویلبراند خطر بروز حوادث ترومبوتیک در صورت مصرف مکرر و یا با فواصل کوتاهتر از معمول فاکتورهای کنسانتره وجود دارد.
- هر ویال فاکتور Heamate دارای برچسبی است که میزان فاکتور هم براساس FVIII IU و هم براساس VWF:RCO IU واحد کو فاکتور رسیتوستین ذکر شده است.
- دوزاژ داروها باید براساس واحد رسیتوستین به ازای کیلوگرم وزن بدن تجویز شود.

مثال ۱: کودک یک ساله با وزن ۱۰ کیلوگرم با خونریزی شدید و مقاوم بینی مراجعه کرده است .میزان فاکتور لازم جهت این بیمار :

- **Wilate، با دوز** 40-60 Rco:IU/kg معادل **۱**ویال **۵۰۰**واحدی می باشد
- **Heamate با دوز** 60-80 Rco:IU/kg **معادل یک ویال RCO/250FVIII ۶۰۰ مورد نیاز می باشد.**

مثال ۲: دختر ۲۰ ساله با وزن ۵۰کیلوگرم با خونریزی شدید گوارشی مراجعه کرده است .میزان فاکتور لازم جهت این بیمار :

- **Wilate، با دوز** 40-60 Rco:IU/kg معادل **۴ تا ۶** ویال **۵۰۰**واحدی **لازم** می باشد
- **Heamate با دوز** 60-80 Rco:IU/kg **معادل ۵ تا ۷** ویال **RCO/250FVIII ۶۰۰ مورد نیاز می باشد.**

جدول ۶- راهنمای مصرف DDAVP در خونریزیهای بیماری فون ویلبراند:

قابل ذکر است که در خونریزی های خفیف و متوسط تیپ I و II فون ویلبراند در صورت سابقه پاسخ دهی قبلی به DDAVP(دسموپرسین) با دوز 0.3 mcg/kg به صورت داخل وریدی حل شده با 50CC نرمال سالین در عرض ۳۰دقیقه تزریق گردد.
(قابل ذکر است در صورت محرز بودن2M/2N تیپ استفاده از دسموپرسین بی فایده و در تیپ 2B ممنوع است.)

بطور کلی با توجه به اینکه مصرف دسموپرسین در خونریزی های خفیف و متوسط توصیه می گردد و همچنین با توجه به عوارض مصرف این دارو از جمله تاکی کاردی، گر گرفتگی، لرزش و یا احساس ناراحتی در شکم منجر گردد و همچنین با توجه به خطر احتباس آب و نمک و بخصوص تشنج در کودکان و زنان باردار مصرف دسموپرسین در شرایط خونریزی های شدید اورژانسی توصیه نمی شود.

درمان منوراژی در فون ویلبراند

درمان هورمونی مخصوصا با کنتراسپتیوهای استروژنی-پروژستونی خط اول درمان در زنانی که دچار اختلال خونریزی دهنده و منوراژی می باشد زیرا در افزایش سطح تمام فاکتورهای انعقادی بجز فاکتور۹ خیلی موثر هستند.

درمان منوراژی در VWD خانم هایی که دچار منورژای و یا هرنوع خونریزی شدید واژینال هستند قبل از اقدام درمانی باید توسط متخصص زنان معاینه و ارزیابی شوند.

Pediatric Congenital Hemorrhagic Disorders Research Center
مرکزتحقیقات بیماری های خونی مادرزادی کودکان

جدول ۷- راهنمای دوزاژ و نوع فرآورده مصرفی در منوراژی بیماران فون ویلبراند

	خط اول	خط دوم	ملاحظات
خانم هایی که در حال حاضر قصد بارداری ندارند	**قرص های ضدد بارداری ترکیبی انتخاب اول**	**IUD Levonorgestrel**	**درصورت عدم پاسخ دهی Tranexamic Acid 10-25mg/kg بهمراه Wilate یا Heamate دوز ذکر شده در جدول ۵ برای هر کدام**
خانم هایی که قصد بارداری دارند یا وضعیت نامعلوم است	**Tranexamic Acid 10-25mg/kg بهمراه Wilate یا Heamate دوز ذکر شده در جدول ۵ برای هر کدام**		

درزمان حاملگی و زایمان

1. **مصرف دسموپرسین در خونریزی حین حاملگی ممنوع و در زمان زایمان برای بانوان مبتلا به انواع پاسخ دهنده تیپ I و II و ناقلین فون ویلبراند با دوزاژ و نحوه صحیح مجاز است.**
2. **ناقلین فون ویلبراند مبتلایان به تیپ I و مبتلایان به تیپ II با سطح فاکتور بالای ۳۰درصد معمولا در زمان زایمان نیاز به تزریق فاکتور انعقادی و اقدامات درمانی جایگزینی ندارند ولی درصورت خونریزی شدید چه در دوران حاملگی و چه حین و پس از زایمان از فاکتورهای انعقادی Heamate , Wilate می توان استفاده کرد.**
3. **بیماران تیپ III در زمان زایمان پیشگیرانه باید فاکتور انعقادی Wilate or Heamate با دوز ۴۰-۶۰ واحد به ازای کیلوگرم وزن بدن باید تزریق شود.**
4. **کلیه بیماران باید در اسرع وقت به مرکز دارای هماتولوژیست و ژنیکولوژیست رسانده شود.**
5. **خانم های ناقلی که مطمئن هستند جنین مبتلا دارند بایستی جهت انجام سزارین آماده باشند.**

References:

1. Yawn B, Nichols WL, Rick ME. Diagnosis and management of von Willebrand disease: guidelines for primary care. AmericFam Physician. 2009 Dec 1;80(11):1261-8..

2. SusanC.Zappa,Lucie Lacasse.et al emergency care for Patients with von willebrand disease 200

3. دکتر پیمان عشقی و شورای نویسندگان بسته جامع خدمات درمانی در بیماران هموفیلی/تهران ۱۳۸۷

4.Protocols for the treatment of hemophilia and Von Willebrand disease. Third edition April 2008.NO 14

5. AH.Kouides PA,Abdul-kadir et al. Von Willebrand consensus and diagnosis from an international expert panel .AmJ Obstet Gynecol.2009 ;12(8)

6- The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. 2014;Br J Haematol, 10.1111/bjh.13064

7-Wilate, (von Willebrand Factor/Coagulation Factor VIII Complex)Austria :Octapharma;2012

8-Humate-P®[Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex (Human)] Germany:CSL Behring; Revised: June 2014

و– اختلالات عملکرد پلاکتی : (گلنزمن، برنارد سولیرو سایر اختلالات پلاکتی)

۱. در این اختلالات معمولا خونریزی های مخاطی (دهان،بینی،گوارش،ادراری) و یا خونریزی های مغزی خطرناک و تهدیدکننده می باشند.
۲. عموما در صورت اکیموز یا خونریزی های عضلانی اسکلتی معمولا اقدامی بیش از کمپرس یخ، پانسمان فشاری و Transexamic Acid تا رساندن به مرکز مجهز و هماتولوژیست ضرورت پیدا نمی کند.(ر.ک به بند الف-۵)
۳. در خونریزی های تهدیدکننده حیات و یا در صورت خونریزی های گوارشی و زنان و ادراری که امکان استفاده از بنداورنده موضعی وجود نداشته باشد تزریق پلاکت ایزوگروپ به میزان ۱-۲ واحد به ازای هر kg۱۰ وزن بدن متناسب با شدت خونریزی تجویز می شود:

- ❖ پلاکت تزریق شده باید از نظر گروه خونی ABO با گروه خونی دهنده هم خوانی داشته باشد و در صورت عدم اطلاع از گروه خونی دهنده پلاکت گروه O انتخاب گردد.
- ❖ درصورت عدم دسترسی به گروه خونی O و عدم اطلاع از گروه خونی گیرنده تزریق هر گروه خونی پلاکت تا تامین پلاکت مناسب تنها در شرایط خونریزی های تهدید کننده حیات مجاز است.
- ❖ رعایت همسانی Rh در تزریق پلاکت در شرایط اورژانسی ضرورتی ندارد تنها در صورتیکه به دختر Rh^- پلاکت Rh^+ تجویز گردد.در اسرع و قت و ترجیحا در طی ۲۴ ساعت اول بهتر است روگام(آنتی بادی ضدD) به بیمار تزریق نمایم.
- ❖ هرچند از نظر علمی تزریق پلاکت کم لکوسیت و ترجیحا Single donor به روش آفرزیس درصورت دسترسی به این فراورده ها اولویت دارد ولیکن به دلیل اینکه در غالب موارد در شرایط اورژانس و خطرناک فراورده های مذکور در دسترس نمی باشند، اصرار به مصرف این فراورده ها به هیچ وجه توصیه نمی شود.

البته در صورتیکه شدت خونریزی خفیف تر باشد می توان تا تهیه پلاکت ایده آل صبر کرد و بهتر است با عوامل بند آورنده موضعی و با تزریق فاکتور VII نوترکیب از تزریق پلاکت رندم (و بروز احتمالی مقاومت پلاکتی) جلوگیری نمود.

- ❖ درصورتیکه بیمار سابقه روشنی از مقاومت به پلاکت را ذکر میکند چون این پدیده معمولا ناشی از تحریک سیستم ایمنی علیه پلاکت های دهنده می باشد .اصرار بر تجویز پلاکت از هر نوع ضرورت نداشته و در شرایط اورژانسی معمولا موثر نمی باشد و باید گام بعدی درمان(مصرف فاکتور VIIنوترکیب فعال) را برداشت.

۴- فاکتور VII نوترکیب فعال

در صورت بروز هریک از شرایط ذیل مصرف آن توصیه می گردد

۱. عدم دسترسی به پلاکت
۲. سابقه واضح و شناخته شده مقاومت پلاکتی در بیمار
۳. عدم پاسخ بالینی بیمار به تزریق پلاکت با دوز و حجم مناسب در طی حداکثر ۱تا ۲ساعت در شرایط خطرناک تهدید کننده حیات و یا ۴ ساعت در خونریزی های شدید.

دوزاژ مصرفی:

۱. دوزاژ مصرفی آریوسون 90-120 µ/kg هر ۲-۴ ساعت می باشد.
۲. عدم پاسخ دهی به درمان حداقل پس از دریافت ۳ دوز از دارو قابل پذیرش می باشد.

References

1-Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1:10.

2- A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO.Br J Haematol,2006; 135, 603-633

3-Kirchmaier CM, Pillitteri D. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2010;37(5):237-246

NOTES: