Nasljedna i stečena hemofilija

Kustura, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:392603

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonia Kustura

Nasljedna i stečena hemofilija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonia Kustura

Nasljedna i stečena hemofilija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika, te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

aPCC – aktivirani protrombinski kompleks (engl. activated prothrombin complex concentrate)

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

BU – Bethesda jedinice (engl. Bethesda unit)

DDAVP – dezmopresin (engl. 1-deamino-8-D-arginine vasopressin)

EACA – epsilonaminokaproična kiselina (engl. epsilon-aminocaproic acid)

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. human immunodeficiency virus)

IJ – internacionalna jedinica

LAC – lupus antikoagulans (engl. lupus anticoagulant)

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijek

PV – protrombinsko vrijeme

rFVIIa – rekombinantni aktivirani faktor VII

SHA – stečena hemofilija A

TT – tjelesna težina

VK – vrijeme krvarenja

vWF – von Willebrandov faktor

Sadržaj

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu .....

Sadržaj .....

Sažetak .....

Summary .....

1. Uvod 1

2. Nasljedna hemofilija A 3

2.1. Definicija 3

2.2. Epidemiologija 3

2.3. Etiologija 3

2.4. Klinička slika 5

2.6. Liječenje 9

2.6.1. Vrste preparata koncentrata faktora FVIII 13

2.6.2. Ostali lijekovi 15

2.7. Komplikacije 16

2.7.1. Razvoj inhibitora 17

3. Hemofilija B 18

3.1. Definicija 18

3.2. Epidemiologija 18

3.3. Etiologija 18

3.4. Klinička slika 19

3.5. Dijagnostički postupak 20

3.6. Liječenje 21

3.6.1. Vrste preparata koncentrata faktora IX 21

3.6.2 Ostali lijekovi 22
3.7. Razvoj inhibitora na faktor IX 23
4. Stečena hemofilija 24
4.1. Definicija 24
4.2. Epidemiologija 24
4.3. Klinička slika 25
4.4. Dijagnostički postupak 25
4.5. Liječenje 26
5. Zaključak 27
6. Zahvale 29
7. Literatura 30
8. Životopis 33

Sažetak

Nasljedna i stečena hemofilija

Antonia Kustura

Hemofilija je nasljedni poremećaj sustava zgrušavanja sa sklonošću krvarenju. Dva su osnovna oblika, hemofilija A koja nastaje zbog manjka faktora VIII i hemofilija B koja nastaje zbog manjka faktora IX. Geni za faktore VIII i IX se nalaze na X kromosomu, prema tome riječ je o recesivnoj spolno X-vezanoj bolesti, pa su žene nositeljice bolesti, a muškarci su oboljeli. Obiteljska anamneza je pozitivna u dvije trećine bolesnika.

Klinička slika bolesti ponajviše ovisi o razini nedostatka faktora zgrušavanja pa razlikujemo blagu, umjerenu i tešku hemofiliju. Najčešći oblik krvarenja je krvarenje u zglobove ili hemartroza. Kod teškog oblika hemofilije nastaju spontana krvarenja koja mogu biti i fatalna (krvarenja u središnji živčani sustav, gastrointestinalni sustav). Kod dijagnoze hemofilije karakterističan nalaz uključuje produljeni aPTV te normalan PV, uredno vrijeme krvarenja i normalan broj trombocita. Potvrda dijagnoze hemofilije A/B uključuje mjerenje aktivnosti faktora VIII/IX koji su u toj bolesti sniženi.

Akutno krvarenje treba liječiti što je prije moguće nadomjesnom terapijom faktora koji nedostaje. Profilaktičko liječenje podrazumijeva primjenu koncentrata faktora zgrušavanja u pravilnim intervalima s ciljem sprječavanja krvarenja, a time i sprječavanja kroničnog oštećenja zglobova što je najčešća kronična komplikacija, te na taj način danas omogućuje očekivano trajanje života osoba s nasljednom hemofilijom slično općoj populaciji.

U vrlo rijetkim slučajevima javlja se stečeni oblik hemofilije, s razvojem izražene hemoragijske dijateze u osobe koja ranije nije imala sklonost krvarenju. Javlja se u oba spola. Nastaje zbog stvaranja autoprotutijela, najčešće na faktor zgrušavanja VIII. Kliničkom slikom dominiraju opsežna kožna i potkožna krvarenja s mogućim fatalnim krvarenjima u unutarnje organe. Liječi se imunosupresijom kako bi se eradicirali inhibitori te preparatima rFVIIa ili aPCC kako bi se zaustavilo aktivno krvarenje.

Ključne riječi: hemofilija, stečena hemofilija, poremećaj hemostaze

Summary

Inherited and acquired hemophilia

Antonia Kustura

Hemophilia is a hereditary disease of blood clotting process with bleeding disorder. There are two main types, hemophilia A with the deficiency of factor VIII and hemophilia B with the deficiency of factor IX. The genes for factors VIII and IX are located on the X chromosome, therefore it is a recessive sex-linked disease, where women are carriers and men are affected. Family history is positive in two-thirds of patients.

The clinical presentation largely depends on the level of coagulation factors and based on that there is a mild, moderate and severe hemophilia. The most common form of hemorrhage is bleeding in the joints or hemarthros. In severe hemophilia there are spontaneous bleedings, which may be fatal (bleedings in central nervous system, gastrointestinal system). In the diagnosis of hemophilia characteristic findings include prolonged aPTT, normal PT, normal bleeding time and normal platelet count. Confirmation of hemophilia A/B involves measuring the activity of factor VIII/IX.

The treatment of acute bleeding should start as soon as possible with replacement therapy of missing factors. Prophylactic treatment includes the application of coagulation factors at regular intervals to prevent bleeding, and thus the prevention of chronic joint damage which is the most common complication of hemophilia. As a result of such treatment approach, today is the life expectancy of people with hemophilia similar to the general population.

In very rare cases there is acquired hemophilia, with the development of severe hemorrhagic diathesis in people who previously did not have a bleeding tendency. Affects both men and women. It occurs due to the formation of autoantibodies to coagulation factors, mostly to factor VIII. The clinical presentation is dominated by extensive cutaneous and subcutaneous bleeding with possible fatal bleeding in internal organs. It is treated with immunosuppression in order to eradicate inhibitors to coagulation factors, and preparations of rFVIIa or APCC to stop active bleeding.
Key words: hemophilia, acquired hemophilia, coagulation disorders

1. Uvod

Hemofilija je spolno vezana nasljedna bolest zgrušavanja. Pripada u skupinu bolesti uzrokovane poremećajem hemostaze. Razlikujemo klasičnu hemofiliju ili hemofiliju A gdje nedostaje koagulacijski faktor VIII te hemofiliju B gdje nedostaje koagulacijski faktor IX. Oba faktora potrebna su za uredno zgrušavanje krvi. Vrlo rijetko javlja se i stečeni oblik hemofilije.

Zgrušavanje ili koagulacija je složen proces koji se pokreće vanjskim ili unutarnjim putem koji oboje rezultiraju aktivacijom faktora X (1). Vanjskim putem proces se pokreće preko oštećenja stijenke krvnih žila ili okolnih tkiva pri čemu se otpušta tkivni faktor koji zajedno s faktorom VII aktivira faktor X (2). U unutarnjem putu oštećeni endotel i kolagen iz žilne stijenke aktivira faktor XII, a potom se kaskadno aktiviraju faktori XI, IX, VIII i X. U zajedničkom putu aktivirani faktor X uzrokuje pretvorbu protrombina u trombin, koji potom pretvara fibrinogen u fibrin.

U zgrušavanju krvi ne sudjeluju samo koagulacijski čimbenici, nego i prirodni antikoagulansi (antitrombin, protein C, protein S) te fibrinolitički čimbenici koji otapaju nastali ugrušak, kao i inhibitori fibrinolize . Stoga hemostaza ovisi o ravnoteži tih sustava.

Kod hemofilije se radi o nedostatku koagulacijskih faktora zbog čega kao posljedicu nastaje sklonost krvarenju.

Najstariji zapis ove bolesti potječe iz drugog stoljeća, iz židovskog Talmuda. Tada su prilikom obrezivanja dvojica braće umrla od krvarenja, pa su židovski vjerski vođe rabini donijeli zakon kojim se zabranilo obrezivanje braće tih dječaka.

U 12. stoljeću arapski učenjak Albucasis spominje u svojim zapisima obitelj u kojoj muškarci umiru od iskrvarenja nakon manjih ozljeda (3).

Nadalje, 1803. godine američki liječnik Dr. John Conrad Otto detaljno opisuje bolest kao prirođeni poremećaj krvarenja koje zdrave majke prenose na svoje sinove, dok je 1840.

godine londonski liječnik Samuel Lane pretpostavi da je uzrok bolesti nedostatak neke tvari u krvi.

Naziv hemofilija prvi puta je uveden na Sveučilištu u Zurichu, 1828. godine.

Bolest je nazivana i "kraljevska bolest" zbog toga što je nositeljica bolesti bila kraljica Viktorija, kraljica Ujedinjenog Kraljevstva (1819. – 1901.).Od hemofilije je bolovao njen sin, princ Leopold, kao i vikont Trematon, sin kraljičine kćeri Alice. Najpoznatiji dječak s hemofilijom bio je ruski carević Aleksej Nikolajevič Romanov, sin Viktorijine unuke Aleksandre i ruskog cara Nikolaja. Zahvaljujući brakovima među kraljevskim obiteljima, hemofilija se prenijela u rusku, njemačku i španjolsku kraljevsku obitelj.

Prema današnjim saznanjima hemofiliju nema više niti jedan član europskih kraljevskih obitelji (4).

2. Nasljedna hemofilija A

2.1. Definicija

Hemofilija A je nasljedna bolest koja je posljedica nedostatka ili defekta molekule faktora VIII. Najveći dio faktora VIII se sintetizira u sinusoidnim endotelnim stanicama jetre dok u plazmi cirkulira vezan za von Willebrandov faktor (vWF) i na taj način biva zaštićen od prerane enzimatske razgradnje i pinocitoze (5, 6, 7).

2.2. Epidemiologija

Hemofilija A se javlja s učestalošću od 1 na 10 000 muške djece. Prema učestalosti je druga nasljedna bolest koagulacije, nakon von Willebrandove bolesti (8).

Hemofilija A je recesivna bolest vezana za X kromosom, koja se stoga očituje u muškaraca dok su žene nositeljice bolesti. Tako će sinovi bolesnika oboljelog od hemofilije bit zdravi, a kćeri nositeljice defektnog gena.

2.3. Etiologija

Gen za koagulacijski faktor VIII je smješten na dugom kraku X kromosoma (Xq28) (9). Do sada je pronađeno preko 800 različitih mutacija i oko 2000 različitih molekularnih defekata zbog čega je molekularna dijagnoza dosta otežana.

Točkaste mutacije tipa pogrešno smislene mutacije (engl. missense) i besmislene mutacije (engl. nonsense) te delecije najčešće kao posljedicu imaju blagi ili umjereni oblik hemofilije A (10). U oko 45% bolesnika s teškom hemofilijom A nalaze se inverzije u intronu 22 (11).

U jedne trećine bolesnika s hemofilijom A radi se o spontanim *de novo* mutacijama, dok je u dvije trećine bolesnika nasljedna. U otprilike 5% bolesnika s hemofilijom A nije moguće utvrditi mutaciju u genu za faktor VIII i još uvijek se istraživanjima pokušava utvrditi uzrok manjka faktora VIII u tih bolesnika (9).

2.4. Klinička slika

Općenito je za hemofiliju karakteristična sklonost krvarenju. Međutim klinička slika ponajviše ovisi o razini faktora zgrušavanja. S obzirom na težinu bolesti razlikujemo blagu, umjerenu i tešku hemofiliju (8).

Kod blagih oblika, koji čine oko 15% svih hemofilija A, razina faktora VIII je od 5% do 40% od normale. Kod umjerenih, kojih je također 15% bolesnika, razina faktora VIII između 1% i 5%, dok je kod teških hemofilija koje su najčešće i javljaju se u 70% slučajeva, razina faktora VIII ispod 1%.

U blagih oblika hemofilije A spontana krvarenja su izrazito rijetka, krvarenje se uglavnom javlja kao posljedica kirurških zahvata ili opsežnih trauma te se takvi bolesnici se često otkrivaju tek u odrasloj dobi (9).

Umjerena hemofilija A karakterizirana je povremenim spontanim krvarenjima, dok su jaka krvarenja posljedica uglavnom manje traume ili kirurškog zahvata te se dijagnoza postavlja do polaska u osnovnu školu (12).

Kod teških hemofilija spontana krvarenja su prisutna od ranog djetinjstva i uglavnom su locirana u mišićima i zglobovima te se bolest dijagnosticira već u prvoj godini života (4).

Općenito, najčešći oblik krvarenja je krvarenje u zglobove ili hemartroza. Učestalost hemartroze raste s dobi, tako da je u dobi do 6 godina učestalost 21%, u dobi od 10 do 17 godina 50%, a u bolesnika iznad 18 godina preko 70% (10).

Bilo koji zglob može biti zahvaćen, ali najčešće je riječ o koljenu (45%), laktu (30%) i gležnju (15%) (9). Zahvaćeni zglob je ispunjen krvlju, natečen, bolan, topao, a pokreti u njemu su ograničeni. Prestankom krvarenja dolazi do reasorpcije. Opetovana krvarenja u zglobove dovode do kroničnih promjena.

Krvarenja u mišiće se javljaju u 10-20% slučajeva i uglavnom su locirana u iliopsoas, potkoljenicu i podlakticu (9). Krvarenje u iliopsoas je posebice nezgodno jer se tu može nakupiti poveća količina krvi prije nego dođe do pojave prvih simptoma, boli u području kuka i trbuha (5).

Krvarenja iz probavnog sustav su česta, a mogu biti i po život opasna. Također, bolesnici imaju češće i ulkusnu bolest (8). Najopasnija su krvarenja u središnji živčani sustav te krvarenja u ždrijelo odnosno vrat.

2.5. Dijagnostički postupak

Postavljanje točne dijagnoze, kao i uvijek, bitno je za primjereno liječenje bolesnika. Uz obiteljsku anamnezu i/ili kliničku sliku, postavlja se sumnja, a potom se rade koagulacijski testovi, dok se dijagnoza potvrđuje laboratorijskim dokazivanjem manjka faktora VIII. Danas se također može učiniti određivanje mutacije gena koja dovodi do hemofilije, što se potencijalno može iskoristiti u prenatalnoj dijagnostici odnosno u otkrivanju nositeljica bolesti (9).

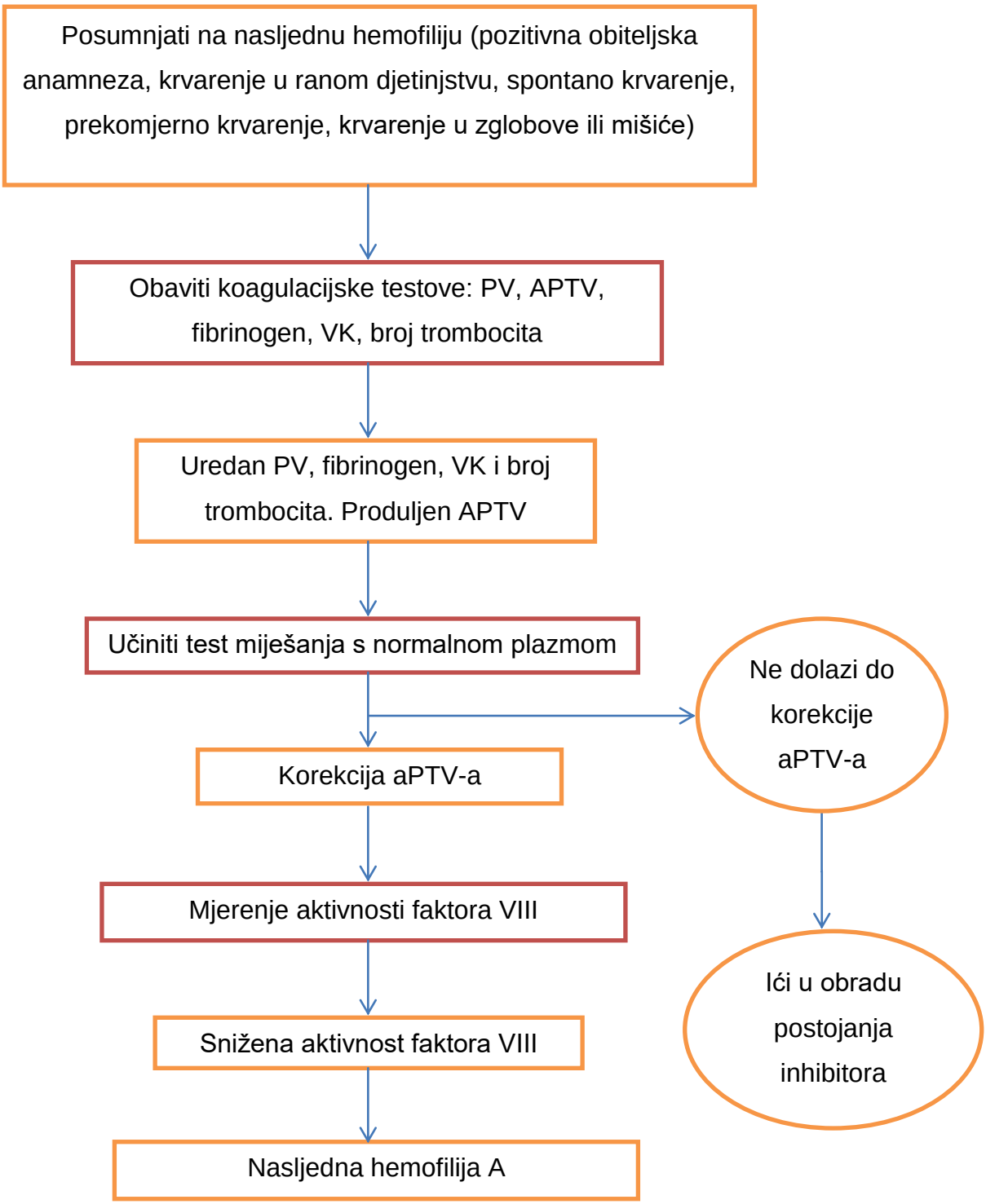
Laboratorijske pretrage u prvoj fazi uključuju određivanje koaguacijskih parametara: protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), vrijeme krvarenja i broj trombocita. Kod hemofilije A karakterističan nalaz uključuje normalan PV, produžen aPTV-a, uredno vrijeme krvarenja i normalan broj trombocita (9).

Kod nalaza produženog aPTV-a, radi se i test miješanja s normalnom plazmom da bi se utvrdilo radi li se o manjku faktora ili o prisutnosti inhibitora. Kod manjka faktora pri miješanju s normalnom plazmom dolazi do korigiranja aPTV-a. Također se i mjeri aktivnost von Willebrandovog faktora da bi se isključila von Willebrandova bolest u bolesnika sa sniženom aktivnošću faktora VIII.

Potvrda dijagnoze hemofilije A uključuje mjerenje aktivnosti faktora VIII što koristimo također i za praćenje terapije. Postoji više metoda koje se mogu upotrijebiti za mjerenje aktivnosti faktora VIII, kao što su koagulometrijska metoda u jednom stupnju, u dva stupnja ili metoda s kromogenim supstratima (9).

Najraširenija je koagulometrijska metoda u jednom stupnju. Međutim kod otprilike 30% bolesnika s blagom hemofilijom uzrokovanom točkastom mutacijom, postoji diskrepancija između nalaza dobivenih koagulometrijskom metodom u jednom stupnju i metodom s kromogenim supstratima te je stoga potrebno koristiti više metoda određivanja za otkrivanje blagih oblika hemofilije (10).

Na Slici 1 je ukratko pokazan algoritam za dijagnostiku nasljedne hemofilije A (9).



Slika 1. Dijagnostički algoritam za nasljednu hemofiliju A.

2.6. Liječenje

Razlikuju se dva glavna pristupa danas, a to su liječenje prema potrebi ili epizodno liječenje (engl. on demand) i profilaktično liječenje (9).

Liječenje prema potrebi obuhvaća što je ranije moguću primjenu koncentrata čimbenika zgrušavanja odmah nakon epizode krvarenja.

Akutno krvarenje treba početi liječiti što je prije moguće, idealno unutar 2 sata od nastupa krvarenja, nadomjesnom terapijom. Bolesnici s teškom hemofilijom u pravilu kod kuće imaju lijek te kod nastanka krvarenja započinju odmah s primjenom. U slučaju težih krvarenja obavezno je liječenje u specijaliziranom centru za hemofiliju ili u dostupnoj bolnici, a isključivo kućno liječenje treba primjeniti samo kod nekompliciranih blažih ili srednje teških krvarenja (4). Primjena terapije u ranom stadiju često zaustavlja krvarenje prije oštećenja tkiva. U slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja, lijek se odmah primjenjuje bez čekanja na dijagnostičku obradu, koja slijedi nakon davanja lijeka (9).

Izračunavanje potrebnih jedinica koncentrata faktora VIII moguće je na više načina (8). Najčešće se rabi formula:

potrebna doza koncentrata faktora VIII [j] = TT[kg] x željeni porast faktora VIII [%] x 0,5

Težina i lokalizacija krvarenja određuju dozu faktora VIII i učestalost primjene. Kada postoji nesigurnost oko primjenjene doze, bolje je primjeniti veću dozu, nego manju. Ako uz primjereno liječenje ne dolazi do prestanka krvarenja, potrebno je izmjeriti razinu faktora u krvi i odrediti inhibitore na faktor VIII (12). Liječenje prema potrebi neće smanjiti rizik pojave krvarenja, a ponovljena krvarenja dovest će do kroničnih komplikacija, stoga profilaktičko liječenje ima prednost.

Profilaktičko liječenje podrazumijeva primjenu koncentrata faktora zgrušavanja u pravilnim intervalima (najčešće 3x tjedno) s ciljem sprječavanja krvarenja, a time i

redukcije ili sprječavanja kroničnog oštećenja zglobova odnosno omogućava urednu skeletno-muskularnu funkciju (9). U bolesnika koji već imaju kronične promjene na zglobovima profilaktično liječenje ne može popraviti narušenu funkciju, ali može sprječiti ili ublažiti daljnju progresiju.

Generalno gledano postoje četiri vrste profilaktičnog liječenja (12).

Primarna ili kontinuirana profilaksa je vrsta liječenja hemofilije koja se započinje prije početka oštećena zglobova (što mora biti dokazano kliničkim pregledom ili radiološkim snimkama) odnosno nakon prvog krvarenja u veliki zglob i prije treće godine života.

Sekundarna profilaksa je također kontinuirana terapija s kojom se počinje prije oštećenja zglobova (također mora biti dokazano), ali nakon dva i više krvarenja u velike zglobove.

Tercijarna terapija je ona koja je započeta nakon nastalog oštećenja zglobova, dokazano na isti način.

Intermitentna ili periodična profilaksa je vrsta profilakse koja se ne primjenjuje duže od 45 tjedana godišnje, za razliku od prve tri koje su kontinuirane i traju minimalno jednu godinu (52 tjedna, od kojih je barem 45 tjedana pacijent primio barem minimum *a priori* dogovorene terapije).

Postoji nekoliko protokola profilaktičkog liječenja i u djece i u odraslih i nema optimalno definiranog protokola. Protokol bi se trebao individualno prilagođavati bolesniku koliko je to moguće, prema njegovoj dobi, venskom pristupu, fenotipu bolesti, aktivnosti bolesnika te dostupnosti lijeka (14).

S profilaktičkim liječenje u djece preporuča se krenuti između prve i treće godine života. Tri su najčešća protokola koja se slijede, kanadski, francuski i švedski (9). S obzirom na dob kad se kreće s protokolom, dozu koja se daje i učestalost davanja, švedski protokol je najintezivniji te je stoga najučinkovitiji u prevenciji krvarenja i artropatije. Francuski i kanadski protokoli su manje intezivni pa stoga veći broj bolesnika razvije artropatiju, ali im je prednost bolja prilagodba bolesnika i obitelji te rjeđu ugradnju centralnih venskih katetera.

Osnovni cilj profilaktičkog liječenja je da se održi aktivnost faktora VIII iznad 1-2% što je dostatno da sprječi teža i spontana krvarenja (4). Preporučena je doza od 20 IJ/kg tjelesne mase, 3x tjedno. Potom se ta doza može farmakokinetički korigirati, ovisno o bolesnikovim parametrima tako da se sprječi pad aktivnost faktora VIII ispod 1%. Prema potrebi doza se diže na 40 IJ/kg tjelesne mase i daje se svaki drugi dan.

Profilaktički se faktori zgušavanja mogu davati prije putovanja ili prije aktivnosti koja bi mogla dovesti do udarca i posljedičnog krvarenja, odnosno prije operativnih zahvata. Poseban problem su zahvati i krvarenja u usnoj šupljini jer se tu nalaze brojni aktivatori plazminogena, pa plazmin u slini neprestalno otapa stvoreni ugrušak (fibrinoliza) i krvarenje se teže zaustavlja (4).

Prilikom završetka pedijatrijskog razdoblja odnosno adolescencije, idealno bi bilo da bolesnik nastavi s profilaktičkom terapijom. U slučaju prekida i pojave akutnih krvarenja, bolesnik se treba vratiti na profilaksu.

Profilaktičko liječenje u odraslih s teškim oblikom hemofilije je najviše prihvaćen u skandinavskim zemljama i zemljama zapadne Europe, a temelji se na istraživanjima koja su pokazala da takav način liječenja u konačnici bolje usporava i sprječava artropatiju, a time i poboljšava kvalitetu života. Problematika tog liječenja je potreba za većom količinom lijekova (12).

Svi bolesnici s teškim oblikom hemofilije, sa šest i više akutnih krvarenja na godinu i opetovanim krvarenjima i ciljni zglob bi trebali biti liječeni profilaktički.

Postoje dva protokola koja se najčešće primjenjuju (9). Malmö protokol nalaže primjenu doze od 25-40 IJ/kg tjelesne mase tri puta tjedno za hemofiliju A. Protokol Utrecht uključuje nešto manju dozu od 15-30 IJ/kg tjelesne mase, također tri puta tjedno.

Kao i kod djece, gleda se fenotip i farmakokinetičke karakteristike bolesnika te se tako individualno pokušava utvrditi optimalan interval između primjene lijeka. Ako nije moguće primjeniti doživotnu profilaksu, onda se daje kratkotrajna profilaksa 4-8 tjedna, a nekad i duže u cilju prekida ciklusa krvarenja (5).

Unatoč profilaksi, moguće je da bolesnik razvije akutno krvarenje. Ovisno o lokalizaciji i težini krvarenja, provede se liječenje, a bitno je na kraju liječenja provjeriti razinu faktora zgrušavanja, moguće postojanje inhibitora i prema potrebi promijeniti protokol.

Kućno liječenje omogućava optimalno rano liječenje akutnog krvarenja. Značajan napredak liječenja hemofilije postignut je otkrićem pripravaka faktora zgrušavanja koji se ne moraju čuvati na niskim temperaturama, nego ih je dostatno pohraniti u običnim kućnim hladnjacima ili čak na sobnoj temperaturi (5). Također je uvedena i mogućnost podizanja lijeka u najbližoj ljekarni. Prije započimanja kućnog liječenja potrebno je izvršiti edukaciju roditelja odnosno bolesnika u nadležnom centru za hemofiiju.

Edukacija uključuje savladavanje svih postupaka oko primjene lijeka, izračunavanje doze, prepoznavanje krvarenja i najčešćih komplikacija. Sve postupke u kućnom liječenju potrebno je dokumentirati i predočiti liječnicima kada se dolazi na kontrolne preglede, koji se u centru za hemofiliju redovito obavljaju najmanje jednom godišnje, odnosno dvaput godišnje kod djece, ili češće ako je potrebno. U početku kućnog liječenja kod djece, prvo lijek daje roditelj, a oko desete godine života dječaci počinju i sami sudjelovati.

S obzirom da je put primjene koncentrata faktora isključivo intravenski to predstavlja dodatan problem. Poluvrijeme života faktora VIII je 8-12h i stoga su nužne učestale aplikacije. Različitim postupcima kao što su pegeliranje, fuzija s drugim proteinom i sl. pokušava se produljiti djelotvornost odnosno poluvrijeme faktora zgrušavanja u plazmi oboljelih. Kod akutnog krvarenja lijek je moguće primjeniti i u kontinuiranoj infuziji, čime se smanjuje količina potrošenog lijeka pa je to učinkovito kod bolesnika s teškim oblikom hemofilije. Zbog toga svega u bolesnika s hemofilijom posebnu pozornost treba obratiti brizi za vene. Periferne vene su uvijek prvi izbor venskog pristupa, a trajne venske katetere je potrebno izbjegavati ako je moguće.

Davanje lijeka preko središnjih venskih katetera je jednostavnije, ali je i povezano s većom učestalošću infekcija, tromboza te u konačnici i češćom pojavom inhibitora na čimbenike zgrušavanja. Sve to predstavlja potencijalni izvor velikih problema. Stoga jedan od smjerova kliničkih istraživanja ide prema otkrivanju lijekova koji bi se mogli primjenjivati supkutano i na taj način smanjiti stres povezan uz put primjenje lijeka (10).

Profilaktičko liječenje je od velike važnosti jer značajno poboljšava kvalitetu života pacijenta. Međutim nije dovoljno samo liječenje primjenom lijeka, potreban je sveobuhvatan pristup bolesniku (9). Fizička aktivnost ima veliki utjecaj, preporuča se radi urednog psihomotornog razvoja, ali i u cilju jačanja mišića i poboljšavanja koordinacije, a u slučaju već postojećih kroničnih promjena preporučava se fizikalna terapija.

Potrebno je i promijeniti stil života, izbjegavati situacije koje mogu dovesti do ozljeda i krvarenja i stoga se od sportova najviše preporuča plivanje. Kod korištenja lijekova protiv bolova treba izbjegavati davanje acetilsalicilne kiseline i nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), a može se upotrijebiti paracetamol. Strogo je zabranjena primjena intramuskularnih lijekova. Profilaktička terapija uključuje dugotrajnu primjenu koncentrata zgrušavanja, a time i veću cijenu, međutim dugoročno gledano je isplativija: dovodi do smanjenja komplikacija, bolje kvalitete života, u konačnici manje potrošnje na artroplastiku, manje troškove bolničnog liječenja i slično.

Veliki utjecaj na cjelokupno liječenje ima obitelj. Kod djece roditelji vode svu brigu o liječenju, a kod adolescenata su također od velike važnosti roditelji jer poticajima i ohrabrenjem omogućavaju mladom bolesniku da postupno preuzme brigu o liječenju, nauči se samodisciplini, shvati važnost ispravnog liječenja i na taj način preuzme odgovornost na sebe. Svim tim se omogućava normalna adaptacija bolesnika u opću populaciju, smanjuje se izostajanje iz škole, odnosno s radnog mjesta, smanjuje se invalidnost, omogućava normalan društveni život i u konačnici što je više moguće uredna kvaliteta života (15).

2.6.1. Vrste preparata koncentrata faktora FVIII

Koncentrati faktora VIII se dijele na one plazmatskog podrijekla i one dobivene rekombinantnom tehnologijom. Nekoć glavni standardi u liječenju, krioprecipitat i svježe smrznuta plazma se više ne preporučaju. Sigurnost i djelotvornost su glavni faktori u biranju lijeka (8).

Kod biranja plazmatskog pripravka najveći utjecaj imaju pročišćenost proizvoda i sigurnost odnosno inaktivacija virusa (9). Pročišćenošću se smatra postotak željenog sastojka (faktora VIII) u odnosu na ostale sastojke prisutne u koncentratu. Nema jedinstvene klasifikacije, a pročišćenost često varira. Problem s koncentratima niske pročišćenosti je povećana učestalost alergijskih reakcija. Također mogu sadržavati različitu količinu vWF pa je treba odrediti prije primjene lijeka. Ako koncentrat sadrži aktivane faktore II, VII i X, povećava se sklonost pojavi tromboze.

Drugi problem s plazmatskim pripravcima jest inaktivacija virusa. Koristi se ili metoda toplinom ili otapalom i detergentom, koje dovode do inaktivacije HBV, HCV i HIV-a, virusa koji se najčešće prenose tim putem. Problem koji postoji je još uvijek nemogućnost inaktivacije priona.

Rekombinantni koncentrati faktora VIII su zlatni standard liječenja hemofilije A te su sigurniji što se tiče prijenosa infekcija u odnosu na plazmatske pripravke. Rekombinantni koncentrati se dijele u tri generacije, u prvoj se dodaje albumin kao stabilizator, u drugoj se dodaju mediju stanične kulture, dok treća generacija nema ništa od toga.

2.6.2. Ostali lijekovi

Osim koncentrata faktora zgrušavanja i drugi lijekovi se mogu primjenjivati u određenom broju bolesnika s hemofilijom.

Dezmopresin (DDAVP) je sintetički analog vazopresina, antidiuretika. Primjenjuje se u liječenju blage i umjerene hemofilije A jer podiže razinu faktora VIII (9) . Prednost korištenja dezmopresina su niža cijena te izostanak rizika prijenosa infekcije. S obzirom da postoje razlike u terapijskom odgovoru, prije primjene je potrebno testirati odgovor bolesnika. Dezmopresin se može primjeniti supkutano, intravenski ili kao nazalni sprej. Jedna doza 0,3μg/kg tjelesne mase supkutano ili intravenski odnosno 0,1mL nazalno povisuje razinu faktora VIII za tri do četiri puta. Vrhunac odgovora odnosno porasta koncentracije faktora VIII je vidljiv za sat vremena (nazalno 1,5 sat) nakon primjene. Međutim češća primjena dezmopresina dovodi do slabijeg terapijskog odgovora. U slučaju brzog davanja lijeka javljaju se nuspojave u vidu hipotenzije, tahikardije, crvenila lica i tremora (16). Općenito zbog primjene lijeka koji je po djelovanju antidiuretik dolazi do retencije vode i hiponatrijemije pa je potrebno pratiti elektrolite u krvi. Zbog svega toga treba s oprezom primjenjivati dezmopresin u djece ispod dvije godine.

Traneksamična kiselina je antifibrinolitik koji inhibira aktivaciju plazminogena u plazmin i na taj način pridonosi stabilnosti ugrušaka te se kao i dezmopresin može koristiti kod hemofilije, ali i nekim drugim poremećajima krvarenja. Ovaj lijek je ponajviše koristan u stomatološkim operacijama, a upotrebljava se sedam dana nakon vađenja zubi kako mi se smanjilo postoperativno krvarenje (9). Može se primjeniti oralno u obliku tablete, sirupa ili infuzije. Nuspojave uključuju mučninu, povraćanje i proljev, a nestaju smanjenjem doze. Može se primjenjivati sama traneksamična kiselina ili u kombinaciji s koncentratom faktora zgrušavanja VIII (17).

Epsilonaminokaproična kiselina (EACA) je slična po sastavu traneksamičnoj kiselini, ali ima kraći plazmatski poluvijek te je slabije potentna (9). Također se koristi najviše u stomatološkim zahvatima. Nuspojave uključuju smetnje u probavnom traktu i bolnu miopatiju, a smanjuju se sa smanjenjem doze (18).

2.7. Komplikacije

Najčešća, a time i najproblematičnija komplikacija hemofilije je artropatija koja se javlja kao posljedica ponavljanih hemartroza (9). Također je u bolesnika s hemofilijom nađena povećana učestalost osteoporoze, kroničnog zatajenja bubrega, arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti, hiperkolesterolemije i debljine.

Kao posebna grupa tu su infektivne komplikacije, ponajprije prijenos HBV-a, HCV-a i HIV-a, koje su prije bile češća pojava te su dovele do značajnog mortaliteta prije 25 do 30 godina. Danas se pažljivim biranjem davatelja plazme i analizom iste, boljim metodama detekcije i inaktivacije virusa gotovo u potpunosti eliminirao problem prijenos virusa putem pripravaka.

Kronična hemofilična artropatija započinje kao upalni proces, akutni sinovitis koji se javi kao reakcija na hemartrozu. U tom stadiju još nema ograničenja pokreta, a zglob je upaljen, natečen i crven. Kod ponovljenih krvarenja sinovitis postaje kroničan, dolazi do hiperplazije i fibroze sinovijalne ovojnice (19).

Upalni proces dovodi i do destrukcije hrskavice, a može se javiti i ankiloza. Ishemija kosti dovodi do nastanka zadebljanja tj. sklerozacije i suphondralnih koštanih cista. Na rubovima zgloba nastaje koštano bujanje tj. stvaraju se osteofiti. Navedene proliferativne promjene nastoje proširiti površinu oštećena zgloba. Sve navedene promjene rezultiraju deformacijom zgloba, kontrakturom u položaju fleksije, a smanjena pokretljivost i uporaba zgloba dovodi do atrofije mišića (20). Opterećenje i pokreti postaju jako bolni, a pojavom ankiloze nestaje bol. Za dijagnostiku se koriste RTG, UZV i MR oslikavanje.

Terapija uključuje sekundarnu profilaksu koncentratima faktora, fizioterapiju, ortoze i ortopedska pomagala. Ako se konzervativnim metodama ne postigne uspjeh, ide se na kirurško liječenje koje najčešće uključuje artroskopije, korektivna osteotomiju i aloartroplastika.

2.7.1. Razvoj inhibitora

Inhibitori na faktor VIII se javljaju u oko 15-20% bolesnika s hemofilijom A. Obično je riječ o IgG4 protutijelima koja neutraliziraju prokoagulantnu aktivnost pa je time otežano liječenje krvarenja. Čimbenici rizika uključuju dob, rasu, oblik hemofilije, obiteljsku anamnezu na inhibitore i mutacija koja je dovela do hemofilije (21). Pojava inhibitora uglavnom se događa u prvoj godini liječenja hemofilije.

Razlikujemo nisku razinu titra inhibitora odnosno razinu ispod 5 BU (Bethesda jedinice) te visoki titar inhibitora odnosno iznad 5 BU (10). Daljnja podjela uključuje bolesnike s niskim odgovorom i bolesnike s visokim odgovorom, ovisno o odgovoru imunološkog sustava bolesnika na koncentrate faktora.

Kod bolesnika s visokim odgovorom brzo poraste koncentracija inhibitora nakon primjene koncentrata faktora zgrušavanja. Visoka razina inhibitora sprječava djelovanje faktora zgrušavanja, a ponavljano izlaganje faktorima zgrušavanja samo dovodi do stvaranja još veće količine inhibitora. Kod bolesnika s niskim odgovorom, razina inhibitora uglavnom se poraste. Stoga u tih bolesnika se i dalje mogu davati koncentrati faktora zgrušavanja.

Liječenje bolesnika s inhibitorima i akutnim krvarenjem uključuje primjenu aktiviranog rekombinantnog faktora VII (rFVIIa, zaštićeno ime NovoSeven), aktiviranog protrombinskog kompleksa (aPCC, zaštićeno ime FEIBA), eventualno visokih doza koncentrata faktora VIII, uz moguće dodavanje i antifibrinolitika, doza će ovisiti o tipu odgovora bolesnika (9). Također postoje i dugotrajni protokoli za eradikaciju inhibitora uz koje bolesnici svakodnevno primaju visoke doze koncentrata faktora.

3. Hemofilija B

3.1. Definicija

Hemofilija B je spolno vezana, nasljedna bolest koja je posljedica smanjene ili defektne sinteze faktora IX (8). Faktor IX je glikoprotein ovisan o vitaminu K, a sintetizira se u jetri i izlučuje u plazmu, s poluvijekom trajanja 18-24 sata.

3.2. Epidemiologija

Učestalost pojave hemofilije B je 1 na 25 000-30 000 muške djece, a čini 15-20% svih oblika hemofilije (8) Nasljeđuje se spolno X vezano kao i hemofilija A.

3.3. Etiologija

Gen za faktor IX nalazi se na dugom kraku kromosoma X (Xq27). Veličina gena za faktor IX je pet puta manja od gena za faktor VIII (8). Preko 1000 različitih mutacija je do sada opisano (10). Točkaste mutacije tipa pogrešno smislene mutacije (engl. missense) i besmislene mutacije (engl. nonsense) su odgovorne za 70% mutacija, a u otprilike 17% slučajeva hemofilije B uzrok je pomak okvira čitanja (engl. frameshift mutations).

3.4. Klinička slika

Klinička slika hemofilije B ista je kao i kod hemofilije A, pa se klinički te dvije bolesti ne mogu razlikovati. Hemofiliju B klasificiramo temeljem težine kliničke slike koja korelira s razinom aktivnosti faktora IX (22). U teškom obliku bolesti razina aktivnosti je ispod 1%, u umjerenom je između 1% i 5%, a u blagom obliku je iznad 5% do 40% razina aktivnosti faktora IX od normale.

Blaži oblici karakterizirani su nastankom kožnih i potkožnih hematoma, produljenim krvarenjima nakon ozljede ili operacije te krvarenjima u mišiće i zglobove.

Teški oblik hemofilije B odlikuje se spontanim krvarenjima u zglobove što za posljedicu može imati nastanak artroze najčešće pogođenih zglobova. Najteža krvarenja su intrakranijalna i gastrointestinalna jer su životnougrožavajuća.

Međutim kad se uspoređuje učestalost krvarenja i oštećenja između hemofilije A i B s istim razinama faktora zgrušavanja, u sada već značajnom broju istraživanja uočene su razlike (23). Kod hemofilije A zabilježeno je češće korištenje čimbenika zgrušavanja, veća učestalost krvarenja i veći stupanj težine bolesti u osoba s istom razinom nedostatka faktora kao u hemofiliji B, također češća učestalost artroplastike koljena ili kuka (24).

3.5. Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak se ne razlikuje od dijagnostičkog postupka za hemofiliju A (Slika 1) , osim što se kod hemofilije B mjeri aktivnost faktora IX.

Jedina bitna iznimka je dijagnoza u djece (10). U krvi novorođenčeta (a još više i kod nedonoščeta) manjka vitamina K, što kao posljedicu ima i reducirane razine svih faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K: faktora II, VII, IX i X.

Zbog toga je dijagnoza hemofilije B pri rođenju, posebice u umjerenim oblicima teška, te je potrebno ponoviti testove nakon 6. mjeseca života da bi se dobili relevantni podaci, a time i ispravna dijagnoza.

3.6. Liječenje

Osnovna terapija hemofilije B je nadomjesna terapija koncentratima faktora IX. Kao i u hemofilije A, postoji profilaktička terapija i liječenje prema potrebi ili epizodno liječenje (engl. on demand).

3.6.1. Vrste preparata koncentrata faktora IX

Postoje pročišćeni koncentrati faktora IX koji mogu biti rekombinantni ili plazmatski te koncentrati faktora IX koji sadrže protrombinski kompleks (9). Rekombinantni koncentrat faktora IX je lijek izbora u liječenju hemofilije B. Postoji samo jedan rekombinantni proizvod koncentrata faktora IX u svijetu koji nema niti životinjskih niti ljudskih dodataka. Alternativa je plazmatski koncentrat faktora IX visoke pročišćensti. Uzrokuje manje aktivacije sustava zgrušavanja od protrombinskog kompleksa.

Jedna jedinica faktora IX po kilogramu tjelesne mase, primjenjena intravenski, podiže razinu faktora IX za otprilike 1 jedinicu po dL, pa se potrebna doza izračunava (8):

potrebna doza koncentrata faktora IX [j] = TT[kg] x željeni porast faktora IX [%]

Profilaktička terapija u djece se provodi davanjem 40 IJ/kg tjelesne mase dva puta na tjedan (9). U slučaju kraćeg poluvremena faktora IX ili pojave krvarenja doza se može podignuti na 60 IJ/kg tj. mase, a po potrebi se može aplicirati i tri puta na tjedan.

Kod profilaktičkog liječenja u odraslih postoje kao i za hemofiliju A dva protokola koja se najčešće primjenjuju. Malmö protokol nalaže primjenu doze od 25-40 IJ/kg tjelesne mase dva puta tjedno za hemofiliju B. A protokol Utrecht uključuje nešto manju dozu od 15-30 IJ/kg tjelesne mase, također dva puta tjedno za hemofiliju B.

3.6.2 Ostali lijekovi

Dezmopresin (DDAVP) ne povisuje razinu faktora IX i stoga se ne koristi u liječenju hemofilije B (9).

Traneksamična kiselina i epsilonaminokaproična kiselina koje su po funkciji antifibrinolitici mogu se koristiti u liječenju hemofilije B. Traneksamična kiselina se ne primjenjuje skupa s koncentratima protrombinskog kompleksa jer može dovesti do tromboembolije.

3.7. Razvoj inhibitora na faktor IX

Pojava inhibitora na faktor IX kod hemofilije B javlja se u 1-3% bolesnika s hemofilijom B (9). Primjena aktiviranog rekombinantnog faktora VII i aktiviranog protrombinskog kompleksa je učinkovita u liječenju akutnih epizoda krvarenja u bolesnika s visokim titrom i visokim odgovorom na primjenu koncentrata faktora IX. Nema smjernica oko postupka eliminacije inhibitora u bolesnika s hemofilijom B.

4. Stečena hemofilija

4.1. Definicija

Stečena hemofilija rijedak je, stečeni poremećaj krvarenja koji uzrokuje stvaranje specifičnih autoprotutijela koja inhibiraju djelovanje prirodnog faktora zgrušavanja, najčešće faktora VIII (25). Stečena hemofilija A (SHA) se definira prisutnošću neutralizirajućih inhibitora na faktor VIII > 0,6 BU/mL i snižene aktivnosti faktora VIII < 50% (26). Za razliku od nasljedne hemofilije u kojoj postoji mutacija gena za faktor VIII/IX, ovdje je obiteljska i osobna anamneza bolesnika negativna.

4.2. Epidemiologija

Incidencija je 0,1-1,5/1 000 000 osoba godišnje (26). Uglavnom se javlja u starijih ljudi. U 40% slučajeva u podlozi se nalazi maligna, limfoproliferativna ili autoimunosna bolest (27). Manje od 10% stečenih hemofilija javlja se postpartalno.

4.3. Klinička slika

U osobnoj i obiteljskoj anamnezi bolesnika nema ranijih znakova hemoragijske dijateze. Bolesnici mogu imati različitu kliničku sliku, od blagih do životno ugrožavajućih krvarenja (26). Ono što znatno distancira SHA od nasljednih oblika hemofilije je izrazito rijetko krvarenje u zglobove. Najčešća su krvarenja u kožu (purpura) i meka tkiva često u obliku dubokih i velikih hematoma (27). Krvarenja u središnji živčani sustav, gastrointestinalni sustav, retroperitonealno i na mjestu postavljanja središnjeg venskog katetera mogu biti životno ugrožavajuća.

4.4. Dijagnostički postupak

Tipični laboratorijski nalazi su produženi APTV, normalan PV, fibrinogen i trombociti (27). Kod produženog aPTV-a, radi se test miješanja s normalnom plazmom da bi se utvrdilo radi li se o manjku faktora ili o prisutnosti inhibitora. U ovom slučaju ne dolazi do korigiranja aPTV-a. Treba isključiti i primjenu heparina i pristutnost LAC (lupus antikoagulansa).

Za konačnu potvrdu određuje se aktivnost faktora VIII koji je u SHA snižen, te određivanje razine inhibitora na faktor VIII Bethesda metodom ili modificiranim Nijmegen testom (26).

4.5. Liječenje

Liječenje obuhvaća dvije sastavnice, zaustavljanje krvarenja i eradikaciju inhibitora.

U zaustavljanju krvarenja primjenjuje se koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa (aPCC, zaštićeno ime FEIBA) ili rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa, zaštićeno ime NovoSeven), oba lijeka koja zaobilaze aktivnost faktora VIII, s otprilike jednakom učinkovitošću u liječenju krvarenja (26). Ako ti lijekovi nisu dostupni, onda se primjenjuju visoke doze rekombinantnog ili plazmatskog faktora VIII, koji imaju znatno manju učinkovitost (otprilike 70%)

Eradikacijska terapija se provodi uz liječenje osnovne bolesti (ako postoji) koja je dovela do pojave inhibitora (26). Temelj je imunosupresivna terapija. Kod mlađih bolesnika ili u trudnica može se pričekati s terapijom ili primjeniti samo prednizon. Ako je riječ o SHA koja se javila uz malignu, limfoproliferativnu ili autoimunosnu bolest primjenjuje se kombinirana terapija prednizonom i ciklofosfamidom, uz liječenje osnovne bolesti (27).

Kod neuspjeha ili rezistencije daje se druga linije terapije rituksimab (monoklonalno anti CD-20 protutijelo).

Uspješno liječenje tj. odgovor procjenjujemo na temelju klinički zaustavljenog krvarenja, rezolucije hematoma, redukcije razine inhibitora ispod 0,6 BU/mL sve do potpune negativizacije, normalizacije aPTV-a i normalizacije aktivnosti faktora VIII.

5. Zaključak

Hemofilije kao skupina bolesti nisu učestale, no unatoč tome, treba uvijek biti pri oprezu kod obrade pacijenata sa simptomima hemoragije. Hemofilija se može dijagnosticirati u svakoj dobi, bilo kao teži oblik već u pedijatrijskog bolesnika, bilo kao lakši oblik u odrasloj dobi.

Poseban oblik je stečena hemofilija, koja se javlja iznenada kod bolesnika koji do tada nije pokazivao znakove sklonosti krvarenju. Stoga treba za početak odrediti klasične parametre koagulacije koji će onda liječnika dalje uputiti u smjeru dijagnostike.

Unutar zadnjih 20 godina su dijagnostika i terapija hemofilije značajno napredovale. Danas, ako se na vrijeme dijagnosticira i adekvatno provodi terapijski postupak, bolesnici s hemofilijom imaju očekivan životni vijek kao i ostatak populacije.

Financijski troškovi su često težak uteg zdravstvenog sustava, ali kao što je pokazano, profilaktičko liječenje sprječava razvoj brojnih komplikacija i u konačnici osim što poboljšava kvalitetu života bolesnika, rezultira i manjom potrošnjom.

Otkriće i unaprjeđenje novih terapijskih opcija nažalost nosi sa sobom i veću učestalost nastanka inhibitora, što je jedan od problema s kojim se bolesnici s hemofilijom sve više susreću. Međutim i u tim slučajevima postoji terapija, samo što nije svima dostupna, a nisu ni svi liječnici dovoljno educirani. Zato je za bolesnike s hemofilijom bitno postojanje hemofilijskih centara, koji pružaju vrhunac u njezi i liječenju takvih bolesnika.

Centar za hemofiliju Republike Hrvatske osnovan je još 1973. godine u Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Osnovala ga je skupina hematologa i transfuziolog prim. dr. Perica Ficović koja je bila voditeljica Centra sve do svoje smrti 1989. godine. Od 1989. godine Centar vodi prof. dr. Silva Zupančić Šalek, specijalist internist-hematolog.

Centar za hemofiliju predstavlja stručno-organizacijski ustroj koji se temelji na načelu centraliziranog zbrinjavanja bolesnika s nasljednim poremećajima koagulacije, gdje rade liječnici specijalisti internisti-hematolozi posebno educirani za poremećaje

zgrušavanja i tromboze, kao i medicinske sestre specijalizirane za skrb takvih bolesnika. Uzor razvoja Centra bio je koncept sveobuhvatnog zbrinjavanja bolesnika s poremećajima hemostaze, koji je postavljen sredinom 1960-tih godina u Engleskoj i koji se proširio svijetom. Koliko je takva ideja dobra vidi se i danas jer su centri za hemofiliju osnovna jedinica medicinske skrbi u bolesnika s nasljednom koagulopatijom u cijelom svijetu pa tako i u Hrvatskoj.

6. Zahvale

Zahvaljujem se dr. sc. Draženu Pulaniću, dr. med. na ukazanom povjerenju te stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

7. Literatura

1. Guyton AC, Hall JE. Kukolja Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.

2. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur.,ur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

3. Lucić H. Što je točno hemofilija, tko ju je i kada otkrio, kako se može otkriti da netko boluje, kako se prenosi, koji su simptomi, jel postoji lijek i kako se može pomoći oboljelima? [Internet]. 2005 Dec. [pristupljeno 8.6.2016.] Dostupno na: http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/odgovori/odgovor271.htm

4. Čulić S. Urođene bolesti krvarenja. Hemofilija. 2009;1:12-5.

5. Bilić E. Hemofilija u dječjoj dobi. Bilten Krohema. 2016; 8(1): 14-6

6. Arruda VR. The search for the origin of factor VIII synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A. Haematologica. 2015 Jul; 100(7): 849–50. doi: 10.3324/haematol.2015.129858.

7. Turner NA, Moake JL. Factor VIII Is Synthesized in Human Endothelial Cells, Packaged in Weibel-Palade Bodies and Secreted Bound to ULVWF Strings. PLoS ONE [Internet]. 2015 Oct 16 [pristupljeno 13.5.2016.]; 10(10): e0140740. Dostupno na: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140740

8. Vrhovac B i sur., Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.

9. Zupančić Šalek S i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje hemofilije. Zagreb: FotoSoft, Krohem; 2013.

10. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016 Feb 17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X. [Epub ahead of print]

11. Swystun LL, James P. Using genetic diagnostics in hemophilia and von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:152-9. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.152.

12. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A i sur. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013. 19:1-47.

13. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc. 2007 Jul; 82(7):864-73.

14. Collins PW. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012; 18 (suppl. 4), 131-5 doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02838.x

15. Pulanić D. Učinak profilaktičke terapije na život osoba s hemofilijom. Hemofilija. 2008;1:15.

16. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. 2016 Jan;22(1):39-45. doi: 10.1111/hae.12732.

17. Hvas AM, Sørensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sørensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2007 Dec;5(12):2408-14.

18. Ghosh K, Shetty S, Jijina F, Mohanty D. Role of epsilon amino caproic acid in the management of haemophilic patients with inhibitors. Haemophilia. 2004 Jan;10(1):58-62.

19. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost. 2010 Sep;8(9):1895-902. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03962.x.

20. Pećina M i sur. Ortopedija. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004.

21. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities,Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Inhibitors. 2016 Feb. [pristupljeno 18.5.2016.] Dostupno na: http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inhibitors.html

22. Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. J Blood Med. 2016; 7: 27–38. doi: 10.2147/JBM.S81520

23. Pulanić D. Novosti u hemofiliji. Hemofilija. 2009;1:16-7.

24. Melchiorre A, Linari S, Manetti M, Romano E, Sofi F, Matucci-Cerinic M, Carulli C, i sur. Clinical, Instrumental, Serological And Histological Findings Suggest That Hemophilia B May Be Less Severe Than Hemophilia A. Haematologica. 2016 Feb; 101: 219-225. doi:10.3324/haematol.2015.133462

25. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. European Journal of Haematology. 2015 Dec; 95(suppl. 81): 36–44.

26. Vodanović M, Pulanić D, Boban A, Zadro R, Coen-Herak D, Zupančić Šalek S i sur. Stečena hemofilija A – pristup u dijagnostici i liječenju. Bilten Krohema. 2015; 7(2): 53-5.

27. World Federation of Hemophilia. Acquired hemophilia: Revised edition. Treatment of hemophilia. 2012 Nov; 1-5

8. Životopis

Rođena sam 28. listopada 1988. u Splitu. Upisala sam Osnovnu školu Plokite te Osnovnu glazbenu školu Boris Papandopulo. Nakon završene 3. matematičke gimnazije u Splitu, upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom akademske godine 2014./15. i 2015./16. bila sam demonstratorica na Katedri za Kliničku propedeutiku. Tijekom akademske godine 2015./16. bila sam članica Studentske sekcije za kardiologiju. Tijekom školovanja učila sam engleski i švedski jezik. U slobodno vrijeme bavim se glazbom.