



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Hemofilia la adult**

**Protocol clinic național**

**PCN-191**

**Chișinău, 2020**

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale  
din 21.09.2020, proces verbal nr. 3**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr. 1212 din  
18.12.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hemofilia la adult”**

**CUPRINS**

<b>Sumarul recomandărilor</b>	<b>3</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>3</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul: Hemofilia .....	4
<i>Exemple de diagnostic clinic:</i> .....	4
1. Hemofilia A, forma gravă, de gravitate medie, ușoară.....	4
2. Hemofilia B, de gravitate medie. ....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): D66, D67 .....	4
A.3. Utilizatorii: .....	4
A.4. Scopurile protocolului:.....	4
A.5. Data elaborării protocolului .....	4
A.7. Data revizuirii următoare: 2025 .....	4
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului . <b>Error!</b>	
<b>Bookmark not defined.</b>	
A.9. Definițiile folosite în document.....	5
A.10. Informație epidemiologică .....	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>6</b>
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară (medicul de familie)</i> .....	6
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i> .....	7
(iinternist - niveluri raional și municipal/hematolog – nivel republican) .....	7
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</i> .....	8
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUCERE</b> .....	<b>10</b>
<i>C. 1.1. Algoritm diagnostic în hemofilie</i> .....	10
<i>C.1.2. Algoritm de tratament al hemofiliei</i> .....	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	<b>12</b>
C.2.1. Clasificarea.....	12
C.2.2. Profilaxia .....	12
C.2.2.1. Profilaxia primară a hemofiliei.....	12
C.2.2.2. Profilaxia secundară .....	12
C.2.3. Conduita pacientului cu hemofilie.....	12
C.2.3.1. Anamneza .....	13
Caseta 7. <i>Aspecte ce trebuie examinate la suspectarea hemofiliei</i> .....	13
C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective) .....	13
Caseta 8. <i>Examenul fizic (datele obiective)</i> .....	13
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice.....	14
Caseta 9. <i>Investigațiile în hemofilie</i> .....	14
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial .....	14
Caseta 10. <i>Diagnosticul diferențial al hemofiliei de alte coagulopatii</i> .....	14
Caseta 11. <i>Momente cheie în diagnosticul diferențial</i> .....	15
C.2.3.5. Criterii de spitalizare.....	15
Caseta 12. <i>Criteriile de spitalizare a pacienților cu hemofilie</i> .....	15
C.2.3.6. Tratamentul .....	16
Caseta 13. <i>Principiile de tratament al hemofiliei</i> .....	16
Deferoxamina nu este înregistrată în nomenclatorul de Stat al medicamentelor. Necesitatea lui este argumentată în text. ....	19
C.2.3.7. Evoluția și prognosticul .....	19
C.2.3.8. Supravegherea pacienților .....	19
Caseta 14. <i>Supravegherea pacienților cu hemofilie</i> .....	19
C.2.4. Stările de urgență.....	19
C.2.5. Complicațiile .....	19
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL</b> .....	<b>20</b>
D.1. <i>Instituțiile de asistență medicală primară</i> .....	20
D.2. <i>Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i> .....	20

D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale.....	21
D.4. Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate .....	21
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....</b>	<b>22</b>
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii.....	24
Anexa 3. CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE .....	26
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	27
Anexa 6 Alternative pentru transfuzia de componente sangvine.....	28
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>31</b>

## SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Hemofilia este o maladie determinată genetic care se caracterizează prin sintaza cantitativ diminuată a unui factor de coagulare plasmatic.

Hemofilia prezintă una din cele mai frecvente forme de coagulopatii ,constituind 96-98% din toate coagulopatiile (1).

Sunt bolnavi bărbații, fiicele lor fiind conductoare (2,3).

Hemofilia se clasifică în Hemofilia A (deficitul factorului VIII de coagulare) și Hemofilia B (deficitul factorului IX de coagulare).

Hemofilia se clasifică și în funcție de gradul de deficit al factorului de coagulare (forma foarte gravă, gravă, de gravitate medie și ușoară)

Sindromul hemoragic de tip hematom,hemartroze este cracteristic pentru hemofilie (9).

Diagnosticul de hemofilie se confirmă prin cercetarea concentrației factorului de coagulare VIII sau IX(10,11).

Tratamentul – metoda de bază constă în substituția factorului de coagulare deficitar prin administrarea de concentrate ale factorilor VIII sau IX. În cazurile de lipsă a acestor factori – crioprecipitat (în hemophilia A) și/sau plasmă proaspăt congelată (12, 13, 17).

Tratamentul de substituție cu crioprecipitat sau plasmă proaspăt congelat se efectuează în condiții de staționar.

La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medical de familie tactica ulterioară de management al pacienților(16).

Profilaxia accidentelor hemoragice se efectuează prin terapia de menținere cu administrarea de concentrate ale factorului VIII de 3 ori în săptămână în hemophilia A sau IX de 2 ori în săptămână în hemophilia B. În cazurile de hemophilia A cu inhibitori cât și fără – Hemlibra (emicizumab) (17).

Supravegherea pacienților cu hemofilie – o dată în 3 luni pentru corecția dozei factorului de coagulare VIII sau IX.

Tratamentul corect și efectuarea profilaxiei accidentelor hemoragice previne complicațiile hemofiliei și reduce invalidizarea pacienților cu hemofilie (13, 17).

Utilizarea concentratelor factorilor VIII sau IX asigură durata și calitatea vieții pacienților asemănătoare persoanelor care nu suferă de hemofilie.

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM, constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul medicina internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Hemofilia și va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Hemofilia

*Exemple de diagnostic clinic:*

1. Hemofilia A, forma gravă, de gravitate medie, ușoară
2. Hemofilia B, de gravitate medie.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): D66, D67

### A.3. Utilizatorii:

- prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie, asistentele medicale de familie).
- prestatorii serviciilor de asistență specializată de ambulator (hematologi municipali, interniști, medicii de laborator);
- asistența medicală spitalicească (secțiunile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, medicii de laborator).

**Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

### A.4. Scopurile protocolului:

1. A perfecta diagnosticul pacienților cu Hemofilie
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu Hemofilie
3. A organiza asistența medicală multidisciplinară bolnavilor cu Hemofilie
4. A reduce invalidizarea pacienților cu Hemofilie

### A.5. Data elaborării protocolului: 2008

### A.6. Data actualizării protocolului: 2020

### A.7. Data revizuirii următoare: 2025

### A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat în elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Ion Corcimaru	Profesor-consultant, Disciplină de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Robu	Conferențiar universitar, Disciplină de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	Conferențiar universitar, Disciplină de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Sanda Buruiiană	Conferențiar universitar, Disciplină de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	Conferențiar universitar, Disciplină de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Irina Mocanu	Secț. Hematologie Nr.1, IMSP Institutul Oncologic.

**Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:**

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Seminarul științifico-metodic de profil la specialitatea 321.20-Oncologie și radioterapie, 321.10-Hematologie și hemotransfuzie	Vasile Jovmir, d.h.ș.m., profesor cercetător, președinte
Disciplina de hematologie a USMF „Nicolae Testemițanu”	Maria Robu, d.ș.m., conferențiar universitar, „Nicolae Testemițanu”, șef disciplină
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

**A.9. Definițiile folosite în document**

**Hemofilia:** face parte din grupul coagulopatiilor ereditare ca rezultat al deficitului factorului VIII de coagulare a sângelui (Hemofilia A) și al factorului IX de coagulare a sângelui (Hemofilia B).

**Recomandabil:** nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

**A.10. Informație epidemiologică**

Hemofilia prezintă una din cele mai frecvente forme de coagulopatii, constituind 96-98% din toate coagulopatiile ereditare [1]. Se îmbolnăvesc bărbații, fiicele lor fiind conductoare [2, 3]. În majoritatea țărilor la 1 mln. de locuitori revin 50 de bolnavi de hemofilie. Incidența hemofiliei în populația de rasă albă, conform datelor OMS, este de la 10 la 100000 locuitori, iar raportul procentual dintre tipurile A și B este respectiv de 85% și 15% [4]. Hemofilia este rar întâlnită printre persoanele de origine chineză și nu este caracteristică pentru rasa neagră. În unele studii frecvența Hemofiliei variază de la 1 la 20000 până la 1 la 10000 de persoane. Hemofilia A se întâlnește 1 la 10.000 băieți nou născuți, iar Hemofilia B 1 la 30.000 [5].

În Republica Moldova conform registrului național de hemofilie sunt la evidență 227 pacienți (209 cu hemofilia A și 18 cu hemofilia B) din numărul total de locuitori (3 563 800) ce constituie 63 bolnavi la 1 mln de populație. Din numărul total al bolnavilor de hemofilie 61 sunt în vârstă până la 18 ani din care 52 suferă de hemofilia A și 9 de hemofilia B.

**B. PARTEA GENERALĂ**

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară (medicul de familie)</b>		
<b>Descriere (măsură)</b>	<b>Motivele (reper)</b>	<b>Pașii (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	Prevenirea nașterii copiilor cu hemofilie în familiile cu risc de dezvoltare a acestei maladii (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 8]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Organizarea consultației medico-genetice a gravidelor din grupa de risc pentru hemofilie (caseta 3)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	Prevenirea acutizărilor și invalidizării bolnavilor de hemofilie (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 8]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea traumatismelor</li> <li>Utilizarea concentratelor factorilor de coagulare (caseta 4)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hemofilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza permite suspectarea hemofiliei</li> <li>Sindromul hemoragic de tip hematom și hemartroze sunt caracteristice pentru hemofilie [9]</li> <li>Diagnosticul de hemofilie se confirmă prin investigații paraclinice [10].</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (caseta 7)</li> <li>Examenul fizic (caseta 8)</li> <li>Consultația hematologului</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultația altor specialiști (la necesitate)</li> </ul>
2.2. Luarea deciziei vizavi de consultația specialistului și/sau spitalizare	Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare investigații paraclinice de laborator și instrumentale [10]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienții cu suspiciune la hemofilie vor fi trimiși la consultația hematologului care va decide necesitatea spitalizării (caseta 12).</li> </ul>

<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos la domiciliu	În perioada fără manifestări hemoragice se recomandă tratament de recuperare conform indicațiilor hematologului și kinetoterapeutului. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [11, 12, 13]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim de protecție.</li> <li>• Gimnastică medicală.</li> </ul>
3.2. Tratatamentul medicamentos la domiciliu	În caz de asigurare suficientă cu concentrate ale factorilor de coagulare VIII și IX tratament profilactic. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [11, 12, 13]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La apariția hemoragiei adresare de urgență pentru inițierea precoce a tratamentului de substituție (<i>casetele 15</i>)</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>	Se va efectua în comun cu medicul hematolog.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conform indicațiilor hematologului (<i>casetele 13, 14</i>)</li> </ul>

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator  
(internist - niveluri raional și municipal/hematolog – nivel republican)**

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	Prevenirea nașterii copiilor cu hemofilie în familiile cu risc de apariție a acestei maladii. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [14]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea medicilor de familie despre grupele de risc pentru hemofilie, măsurile profilactice antenatale (<i>caseta 3</i>)</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	Prevenirea și reducerea invalidizării bolnavilor de hemofilie. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenirea hemoragiilor repetate (<i>caseta 4</i>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de hemofilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anamneza</i> permite suspectarea hemofiliei.</li> <li>• Sindromul hemoragic de tip hematom și hemartoză sunt semne caracteristice pentru hemofilie.</li> <li>• Diagnosticul de hemofilie se confirmă prin investigații paraclinice [10].</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anamneza</i> (<i>caseta 7</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 8</i>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 10, 11</i>)</li> <li>• Investigațiile paraclinice (<i>caseta 9</i>)</li> <li>• Consultația hematologului</li> </ul> <b>Recomandabil:</b>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația altor specialiști (la necesitate)</li> </ul>
2.2. Luarea deciziei vizavi de consultația specialistului și/sau spitalizare	Pentru confirmarea diagnosticului sunt necesare investigații paraclinice de laborator și instrumentale [10].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții cu suspiciune la hemofilie vor fi trimiși la consultația hematologului care va decide necesitatea spitalizării (<i>caseta 12</i>)</li> <li>• Examine de laborator și imagistice recomandate de către acești specialiști</li> </ul>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>3. Tratatamentul</b>		
3.1. Tratatamentul nemedicamentos	Tratatamentul fizioterapeutic și kinetoterapeutic. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [15]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim de protecție</li> <li>• Gimnastică medicală</li> </ul>
3.2. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul de substituție cu concentrate ale factorilor de coagulare VIII și IX (la posibilitate), crioprecipitat, plasmă proaspăt congelată în condiții de staționar. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [11, 12, 13]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratatament de substituție (<i>caseta 13</i>)</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>	Monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog. Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [16]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizarea tratamentului profilactic cu concentrate de coagulare (factori VIII și IX) (<i>caseta 13</i>)</li> </ul>

### **B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească**

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea</b>	Tratatamentul corect previne complicațiile hemofiliei și reduce invalidizarea pacienților de hemofilie [13, 17].	Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizare conform criteriilor de spitalizare (<i>casetele 12, 13</i>)</li> </ul>
<b>2. Confirmarea diagnosticului de hemofilie, gradului de gravitate</b>	Diagnosticul de hemofilie se confirmă prin investigații paraclinice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [10]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 7</i>)</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 8</i>)</li> </ul>



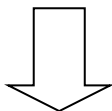
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 10, 11</i>)</li> <li>• Investigațiile paraclinice (<i>caseta 9</i>)</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația altor specialiști (la necesitate)</li> <li>• Examine de laborator și imagistice recomandate de către acești specialiști</li> </ul>
<b>3. Tratamentul medicamentos și nemedicamentos</b>	Tratamentul de substituție cu concentrate ale factorilor de coagulare VIII și IX (la posibilitate), crioprecipitat, plasmă proaspăt congelată în condiții de staționar. (Grad A, Nivel Ia și Ib) [12, 13, 17]	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament de substituție (<i>caseta 13</i>)</li> <li>• Tratament fizioterapeutic și kinetoterapeutic</li> </ul>
<b>4. Externare</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Externarea pacientului se recomandă după stoparea completă a hemoragiei și ameliorarea stării clinice a pacientului</li> <li>• La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului [16].</li> </ul>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul exact detaliat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandările explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandările pentru medicul de familie.</li> </ul>

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C. 1.1. Algoritm diagnostic în hemofilie

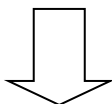
#### ***I. Suspectarea hemofiliei***

Prezența sângerării la rudele de sex masculin îndeosebi pe linia mamei.  
Sângerare din ombilic sau cefalohematom la nou-născut  
Hemoragii în caz de intervenții chirurgicale, după extracția dinților  
Sindromul hemoragic de tip hematom și hemartroze



#### ***II. Confirmarea hemofiliei***

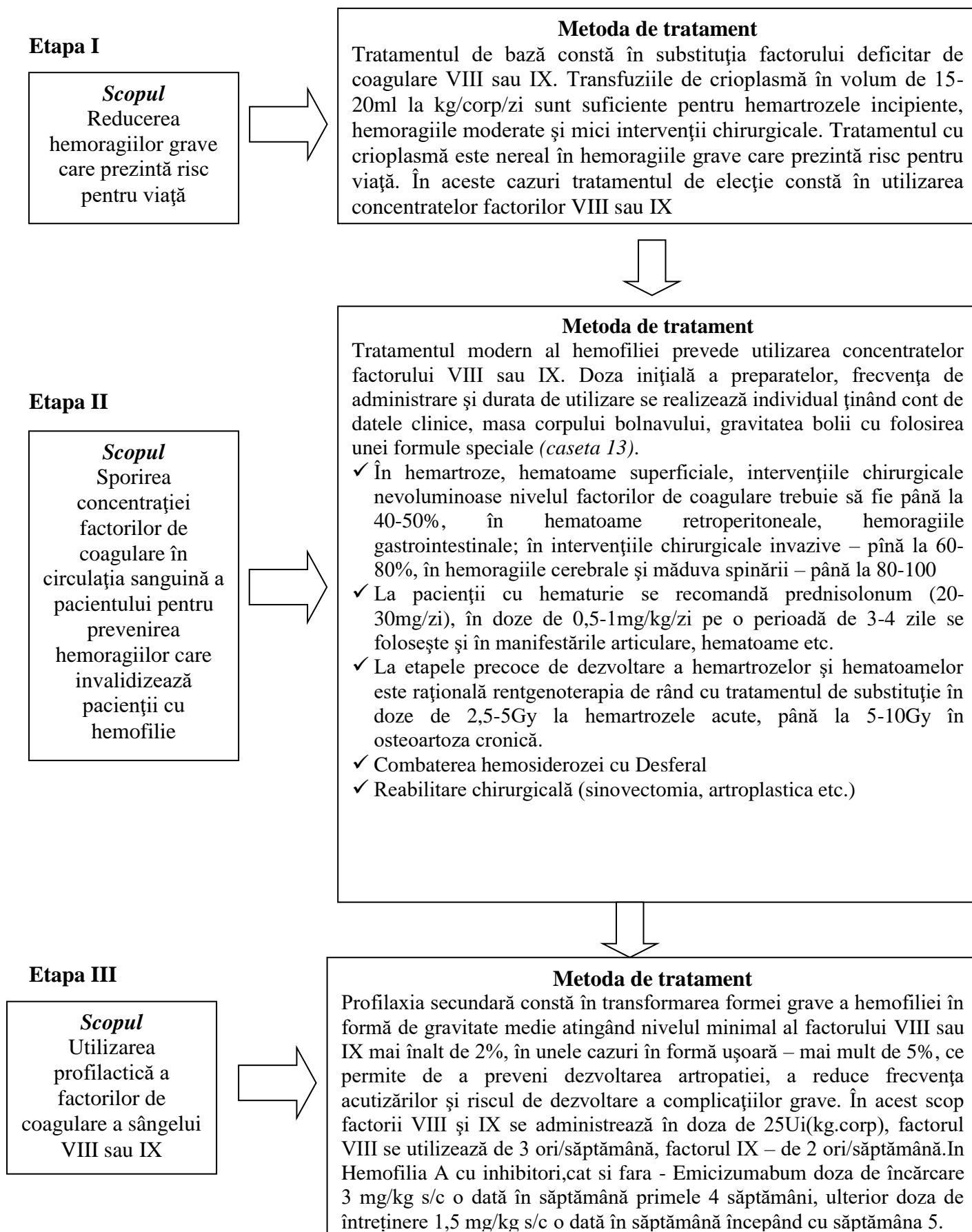
- 1 Analiza generală a sîngelui + trombocite – normală
- 2 Timpul de sângerare – normal
- 3 Timpul de coagulare după Lee-Wait – prelungit
- 4 Timpul tromboplastinei parțial activată – prelungit
- 5 Timpul protrombinic – normal
- 6 Timpul trombinei – normal



#### ***III. Determinarea tipului de hemofilie***

Determinarea concentrației factorului VIII de coagulare  
Determinarea concentrației factorului IX de coagulare

### C.1.2. Algoritm de tratament al hemofiliei



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. *Clasificarea etiopatogenetică a hemofiliei*

- Hemofilia A (deficit al factorului VIII de coagulare a sângelui)
- Hemofilia B (deficit al factorului IX de coagulare a sângelui)
- Hemofilia autoimună (Au) dobândită cu anticorpi împotriva factorului VIII
- Hemofilia A și B complicată cu formarea inhibitorilor împotriva factorilor de coagulare VIII și IX

#### Caseta 2. *Clasificarea hemofiliei în funcție de gradul de deficit al factorilor de coagulare*

- Forma foarte gravă – sub 1%
- Forma gravă – 1-2%
- Forma de gravitate medie – 2-5%
- Forma ușoară – 5-25%

### C.2.2. Profilaxia

#### C.2.2.1. Profilaxia primară a hemofiliei

#### Caseta 3. *Profilaxia primară*

- Consultația medico-genetică (sfaturile genetice, măsuri anticoncepționale, întreruperea de sarcină) – metodă de prevenire a nașterii copiilor cu hemofilie
- Diagnosticul prenatal al hemofiliei realizat prin examinarea apelor amniotice sau prin colectarea sângelui fetal din cordonul ombilical cu aparataj special și micrometodelor de determinare a concentrației factorilor de coagulare
- Diagnosticul prenatal poate fi efectuat din săptămâna 8-10 de sarcină prin analiza ADN din celulele amniotice sau din materialul vilozităților corionice

#### C.2.2.2. Profilaxia secundară

#### Caseta 4. *Profilaxia secundară*

- Prevenirea traumatismelor, bolnavul fiind îndrumat spre alegerea profesiei fără risc de traumatisme și fără solicitare fizică excesivă (bibliotecar, desenator, traducător, fotograf, ceasornicar etc.)
- Utilizarea profilactică a concentratelor factorilor de coagulare VIII și IX pentru prevenirea sindromului hemoragic (hemartroze, hematoame etc.)

### C.2.3. Conduita pacientului cu hemofilie

#### Caseta 5. *Obiectivele procedurilor de diagnosticare a hemofiliei*

- Depistarea prezenței hemartozelor și hematoamelor în țesuturile moi în diferite regiuni ale corpului
- Confirmarea prezenței dereglărilor hemostazei în coagulogramă
- Prelungirea timpului de coagulare a sângelui după Lee-Wait
- Prezența hemoragiilor gastrointestinale și a hematuriei

#### **Caseta 6. Procedurile de diagnostic a hemofiliei**

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Analiza generală a sîngelui + trombocite + reticulocite
- Coagulograma

#### **C.2.3.1. Anamneza**

#### **Caseta 7. Aspecte ce trebuie examinate la suspectarea hemofiliei**

- Prezența sîngerării la rudele de sex masculin îndeosebi pe linia mamei
- Sîngerare din ombilic sau cefalohematomă la nou-născut
- Au fost sau nu hemoragii în caz de intervenții chirurgicale, după înlăturarea dinților

#### **C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)**

#### **Caseta 8. Examenul fizic (datele obiective)**

- Pe prim-plan se evidențiază hematrozele, sursa de hemoragie fiind membrana sinovială. Cel mai frecvent se afectează articulațiile genunchiului, talocrurale și ulnare. Hemartroza acută se caracterizează prin dureri severe în articulație, care se mărește în volum, iar țesuturile periarticulare sunt dureroase și calde la palpare. Artropatiile prezintă afecțiunea de bază și cea mai frecventă a hemofiliei care în mare măsură invalidizează bolnavii. Modificările patologice se dezvoltă în toate componentele articulațiilor. Suferă țesuturile moi periarticulare, se distruge cartilagiul, se dezvoltă osteoporoza oaselor în jurul articulațiilor. Hemoragia în articulație inițiază diferite mecanisme patogenetice care provoacă componentele patologice ale artropatiilor. Aceste mecanisme de patogenie includ inflamația posthemoragică, autosensibilizarea, activarea fermenților hondro- și osteolitici, formarea depunerilor de hemosiderină. Hemosiderina se depune nu numai pe membrana sinovială, dar și pe suprafața cartilagiului și în țesutul periarticular. Hemosideroza considerabil intensifică procesul inflamator și modificările degenerative în țesuturi, agravând disfuncția articulațiilor. Drept consecință a hemartrozelor repetate se dezvoltă osteoartroza cu diminuarea funcției articulației și atrofie musculară.
- Deseori sunt grave hematoamele subcutanate, musculare și retroperitoneale. În unele cazuri hematoamele conțin 0,5-3l de sânge cu anemizarea pacientului, cu compresiune și distrucția țesuturilor adiacente și a vaselor sanguine ulterior cu dezvoltarea necrozei țesuturilor. În urma compresiunii nervilor și mușchilor apar paralizii, contracturi, atrofie musculară. Hematoamele excesive în țesuturile moi din regiunea cervicală prezintă pericol din cauza compresiunii și stenozerii căilor de respirație până la apariția asfixiei. Hematoamele se pot infecta.
- La 14-30% din pacienți se dezvoltă hematurie care apare spontan sau după traumatisme în regiunea lombară. Hematuria poate fi însoțită de dizurie, accese de colică renală. Hematuria cu recidive frecvente poate provoca și schimbări distructive în rinichi, amiloidoză, insuficiență renală.
- Destul de abundente sunt hemoragiile digestive care se observă de obicei la pacienții cu hemofilie în cazurile de boală ulceroasă sau gastrite erozive.
- Periculoase sunt hemoragiile cerebrale și în măduva spinării.
- Hemoragiile după intervențiile chirurgicale, inclusiv cele postextractionale dentare, de obicei apar peste câteva ore după operație și pot fi severe.
- Nu se recomandă de a efectua bolnavilor de hemofilie injecții intramusculare care pot provoca hematoame masive
- În 4% din cazuri hematoamele se transformă în pseudotumor.
- Organele interne sunt fără modificări specifice.

### **C.2.3.3. Investigațiile paraclinice**

#### **Caseta 9. Investigațiile în hemofilie**

##### ***Investigații pentru confirmarea diagnosticului de hemofilie (investigații obligatorii)***

- Analiza generală a sângelui + trombocite
- Timpul de coagulare a sângelui după Lee-Wait
- Timpul trombolastinei parțial activată
- Determinarea concentrației factorului VIII de coagulare a sângelui
- Determinarea concentrației factorului IX de coagulare a sângelui
- Determinarea activității factorului Willebrand
- Determinarea inhibitorului factorului VIII
- Determinarea inhibitorului factorului IX

##### ***Investigații recomandabile***

- Analiza generală a urinei
- Analiza biochimică a sângelui: ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele, amilaza, glicemia în sânge
- Determinarea grupei sanguine și a Rh-factorului
- Examinarea la HIV/SIDA
- Determinarea antigenilor hepatitelor B și C

##### ***Investigații suplimentare speciale (pentru hematologi)***

- Coagulograma (timpul trombolastinei parțial activată, timpul protrombinic, timpul trombinic, fibrinogenul, inhibitorii factorului VIII și IX)
- Radiografia în ansamblu a toracelui
- Examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale
- Examenul ultrasonografic al rinichilor
- Radiografia articulațiilor afectate
- Consultația specialiștilor (stomatolog, chirurg, ortoped, fizioterapeut, neurolog etc.) în funcție de caracterul și localizarea fenomenului hemoragic

### **C.2.3.4. Diagnosticul diferențial**

#### **Caseta 10. Diagnosticul diferențial al hemofiliei de alte coagulopatii**

- Hipoprotrombinemia
- Hipoproconvertinemia
- Boala Willebrand
- Deficitul factorului XIII

### **Caseta 11. Momente cheie în diagnosticul diferențial**

- **Hipoprotrombinemia (deficitul factorului II de coagulare)**
  - ✓ Foarte rară formă ereditară. Predomină forma dobândită cauzată de utilizarea remediilor anticoagulante cu acțiune indirectă. Se confirmă prin micșorarea indexului protrombinic (mai jos de 80%)
- **Hipoproconvertinemia**
  - ✓ Foarte rar întâlnită coagulopatie. Se depistează prin prelungirea timpului protrombinei (norma 16-18 sec.)
- **Boala Willebrand**
  - ✓ Spre deosebire de hemofilie, afectează și femeile și se caracterizează prin prezența sângerărilor cutaneo-mucoase (echimoze, epistaxis, gingivoragii, metroragii).
  - ✓ Se pot dezvolta și hematoame
  - ✓ Hemartrozele nu sunt frecvente
  - ✓ Investigațiile de laborator depistează o dereglare complexă a hemostazei primare (prelungirea timpului de sângerare, reducerea adeziunii trombocitare) și celei secundare (reducerea activității factorului VIII de coagulare)
  - ✓ Conținutul scăzut al factorului Willebrand.
- **Deficitul factorului XIII de coagulare**
  - ✓ Afectează ambele sexe (bărbații și femeile)
  - ✓ În tabloul clinic predomină tipul hematom de dereglare a hemostazei
  - ✓ Timpul tromboplastinei parțial activată, timpul protrombinei, timpul trombinei, conținutul fibrogenului sunt în limite normale
  - ✓ Se constată reducerea concentrației factorului XIII (fibrinstabilizator).

### **C.2.3.5. Criterii de spitalizare**

#### **Caseta 12. Criteriile de spitalizare a pacienților cu hemofilie**

- Hemartroză avansată
- Hematom retroperitoneal
- Hemoragie gastrointestinală
- Suspiciune la hemoragie cerebrală și în măduva spinării
- Hematom în regiunea cervicală și nasofaringe
- Necesitatea intervențiilor chirurgicale
- Hematurie

### C.2.3.6. Tratamentul

#### Caseta 13. Principiile de tratament al hemofiliei

- Metoda de bază de tratament al hemofiliei constă în substituția factorului de coagulare VIII (hemofilia A) sau IX (hemofilia B). Până nu demult iar în unele cazuri, când lipsesc concentratele factorilor VIII și IX și în prezent în acest scop se utilizează plasma proaspăt congelată și crioprecipitatul obținut din crioplasma. Ultima conține ambii factori de coagulare (VIII și IX), iar crioprecipitatul conține numai factorul VIII. Tratamentul transfuzional cu crioplasma chiar și în doze de 2-3l în 24 ore majorează concentrația factorilor VIII și IX în plasma pacienților până la 10% și menține concentrația lor în următoarele câteva zile la nivelul de 5%. Transfuziile de crioplasma în volum de 15-20 ml la kg/corp/zi sunt suficiente pentru hemartrozele incipiente, hemoragiile moderate și mici intervenții chirurgicale. Tratamentul cu crioplasma este practic nereal în hemoragiile grave care prezintă risc pentru viață (hemoragii în sistemul nervos central, hematoame retroperitoneale, retrofaringeale când doza inițială a factorului VIII constituie până la 50Ui/kg/corp. Tratamentul transfuzional în funcție de situație are durata de la 5-7 până la 14 zile. Transfuzia zilnică a plasmei poate avea ca urmare o supraîncărcare a circulației sanguine și dezvoltarea edemului pulmonar din cauza acțiunii oncotice a albuminei conținută în plasmă. Pentru a evita această complicație este preferată transfuzia de crioprecipitat care conține puțină albumină. Dintr-un litru de plasmă se pregătesc 4 doze de crioprecipitat care conțin 300 ui ale factorului VIII.

Utilizarea crioplasmei și a crioprecipitatului este însoțită de un șir de complicații serioase care includ și infecțiile hemotransmisibile (hepatitele virale, SIDA etc.), formarea anticorpilor (inhibitorilor) contra factorilor VIII și IX, reacțiile alergice. Folosirea crioprecipitatului e posibilă numai în cabinetul de transfuzii al instituției medicale. Crioprecipitatul nu trebuie utilizat în scop profilactic și la domiciliu.

- În prezent în tratamentul hemofiliei se utilizează concentrate ale factorilor VIII și IX de coagulare, dublu virus inactivate obținute din plasmă sau prin metoda de inginerie genică (forme recombinante). Concentratele factorilor VIII și IX se produc în formă uscată, pot fi păstrate în frigider obișnuit. La flaconul cu factor este anexat diluantul. Ele sunt acasă la pacient și pot fi administrate intravenos la domiciliu la apariția primelor semne ale hemoragiilor de către lucrătorul medical, de pacient sau rudă. Preparatul trebuie introdus intravenos în jet deodată după dizolvare. Concentratele factorilor VIII și IX permit de a începe tratamentul foarte precoce la domiciliu, asigurând astfel minimalizarea volumului manifestărilor hemoragice cu ameliorarea considerabilă a calității vieții bolnavilor de hemofilie. Doza inițială a preparatului, frecvența de administrare și durata de utilizare se realizează individual ținând cont de datele clinice, masa corpului bolnavului, gravitatea bolii cu folosirea următoarei formule:

#### **Formula de calculare a dozei factorului de coagulare**

##### Pentru hemofilia A:

forma gravă:  $x = M \cdot L \cdot 0,5$

forma medie și ușoară:  $x = M \cdot (L-P) \cdot 0,5$

##### Pentru hemofilia B:

forma gravă:  $x = M \cdot L \cdot 1,2$

forma medie și ușoară:  $x = M \cdot (L-P) \cdot 1,2$

$x$  – doza factorului de coagulare a sângelui pentru o administrare,  $U_i$

$M$  – masa corpului bolnavului,  $kg$

$L$  – nivelul așteptat al factorului în plasma pacientului, %

$P$  – nivelul inițial al factorului la bolnav până la introducerea preparatului

- Tratamentul la domiciliu este în primul rând profilactic. El permite de a reduce atât durata tratamentului cât și cantitatea preparatului.

Scopul profilaxiei constă în transformarea formei grave a hemofiliei în forma de gravitate medie atingând nivelul minimal al factorului deficitar mai înalt de 2%, în unele cazuri în forma ușoară –



mai mult de 5% la momentul următoarei administrări a factorului de coagulare, ce permite de a preveni dezvoltarea artropatiei, a reduce frecvența acutizărilor și riscul de dezvoltare a complicațiilor grave.

Pentru menținerea nivelului factorului deficitar nu mai mic de 2%, factorii de coagulare VIII și IX se administrează în doza de 25UI/kg al masei corpului. Pentru hemofilia A în doza indicată se utilizează de 3 ori în săptămână și de 2 ori în săptămână la pacienții cu hemofilia B. Această programă se realizează sub controlul medicilor din cabinetele pentru bolnavii de hemofilie. Profilaxia trebuie începută de la vârsta de 2-3 ani, până la dezvoltarea afecțiunilor grave ale aparatului locomotor.

- Profilaxia primară – tratament de lungă durată la bolnavii cu o singură hemartroză (profilaxia primară determinată de prima hemoragie). Ea este indicată pe un termen nu mai mic de 6 luni cu posibilitatea ulterioară de prelungire fără limită.
- Profilaxia secundară constă în transformarea formei grave a hemofiliei în formă de gravitate medie atingând nivelul minimal al factorului VIII sau IX mai înalt de 2%, în unele cazuri în formă ușoară – mai mult de 5%, ce permite de a preveni dezvoltarea artropatiei, a reduce frecvența acutizărilor și riscul de dezvoltare a complicațiilor grave. În acest scop factorii VIII și IX se administrează în doza de 25UI(kg.corp), factorul VIII se utilizează de 3 ori/săptămână, factorul IX – de 2 ori/săptămână. Cu scop profilactic în hemofilia A atât formele inhibitorii cât și fără este indicat Emicizumab doza de încărcare 3 mg/kg s/c o dată în săptămână primele 4 săptămâni, ulterior doza de întreținere 1,5 mg/kg s/c o dată în săptămână începând cu săptămâna 5.

În hemartroze, hemoragii nazale, hematoame superficiale, intervențiile chirurgicale nevoluminioase, nivelul factorilor de coagulare trebuie să fie până la 40-50%, în hematoame vaste retroperitoneale, în hemoragiile gastrointestinale, în intervențiile chirurgicale invazive – până la 60-80%, în hemoragiile cerebrale și măduva spinării – până la 80-100%. În hemartroze, hemoragii nazale, hematoame superficiale, hematurie factorul VIII în primele două zile se administrează fiecare 12 ore, factorul IX – fiecare 18 ore, ulterior factorii de coagulare se utilizează fiecare 24 ore până la stoparea hemoragiei și dispariția durerii. La pacienții cu hematurie se recomandă de a folosi și prednisolonum (20-30mg/zi). Prednisolonum în doze de 0,5-1mg/kg/zi pe o perioadă de 3-4 zile se folosește și în manifestările articulare, hematoame, hemoragii postextractionale dentare.

- La etapele precoce de dezvoltare a hemartrozelor și hematoamelor este rațională rentghenoterapia de rând cu tratamentul de substituție în doze de 2,5-5Gy la hemartrozele acute, până la 5-10Gy în osteoartroza cronică.
- În intervențiile chirurgicale puțin invazive și stomatologice (extracția până la 3 dinți) factorii de coagulare a sângelui VIII și IX se introduc cu 30 min. până la manipulație, fiecare 12 ore (în hemofilia A) și fiecare 18 ore (în hemofilia B) în perioada postoperatorie până la cicatrizarea completă a plăgii.
- În caz de hematom retroperitoneal în hemofilia A factorul VIII se administrează fiecare 8 ore, în hemofilia B factorul IX fiecare 18 ore timp de 3 zile. Ulterior se efectuează tratament de menținere timp de 14 zile cu factorul VIII sau IX fiecare 24 ore.

În toate situațiile care prezintă pericol pentru viață, tratamentul hemostatic trebuie să fie început în condiții de ambulator și prelungit în staționar.

- În forma ușoară a hemofiliei A în scop hemostatic poate fi utilizată Desmopresinum (DDAVP). DDAVP este derivat al hormonului antidiuretic produs de hipofiză (1-dezamino-8-d-arginin vazopresin). După administrarea intravenoasă sau subcutan în doza de 0,3mkg/kg masa corpului nivelul factorului VIII crește de 3-6 ori. În formele grave ale hemofiliei DDAVP nu are eficacitate.

Maximul acțiunii DDAVP are loc peste 30-60 min. după administrarea intravenoasă și peste 90-120 min. după utilizarea subcutanată. Nivelul majorat în sânge al factorului VIII se păstrează 5-8 ore în legătură cu ce introducerea preparatului se repetă de 2-3 ori. Pentru administrarea

intravenoasă preparatul se dizolvă în 50 ml de soluție fiziologică și se picură timp de 30 de minute. Administrarea preparatului poate fi repetată nu mai degrabă de 12 ore, însă după 3-4 introduceri eficacitatea scade considerabil. Există desmopresin și pentru administrare intranasală (câte 1-2 picături de 2-3 ori în zi). Nu se recomandă de utilizat în intervențiile chirurgicale. Cu precauție trebuie folosit la pacienții hipertensivi, cu patologia vaselor coronariene, cu astm bronșic, epilepsie.

- **Inhibitorii fibrinolizei în tratamentul hemofiliei.**  
Acidum aminocaproicum se utilizează local împreună cu tratament de substituție în hemoragiile nazale, după înlăturarea dinților. În acest scop se folosește repetat în sectorul de sângerare soluție de 10% de acid aminocaproic. Reduce asemenea hemoragii și utilizarea per os a acidum aminocaproicum de 5% câte 2 linguri de masă de 4-6 ori în zi.  
Acidum aminocaproicum este contraindicat în hematurie și hematoame în țesuturi.
- Eficacitatea măsurilor de hemostază locală crește când se includ aplicații de trombină și acidum aminocaproicum de 5%. Aceste măsuri sunt indicate în hemoragii nazale, hemoragii dentare postextracționale, hemoragii gastrointestinale, hemoragii superficiale deschise ale țesuturilor moi.
- Utilizarea glucocorticoizilor în hemartrozele acute (primare, recidivante) prezintă o metodă eficace care reduce inflamația posthemoragică, previne sinovita cronică și artropatia gravă. Se recomandă Hidrocortizonum (2mg/kg la o injecție intraarticulară) sau triamcinolină (1mg/kg masa corpului la o injecție). La acești bolnavi hemartrozele nu recidivează mulți ani. La pacienții cu durata sinovitei mai mică de 1 an remisiune completă clinică poate fi obținută în 70% cazuri. Pentru aceasta sunt necesare 5-10 injecții peste o zi până la cuparea inflamației și prevenirea hemoragiilor repetate.
- Combaterea hemosiderozei țesuturilor articulațiilor în artropatiile la hemofilie include înlăturarea medicamentoasă a hemosiderinei din țesuturile moi ale articulațiilor afectate. În acest scop pacientului i se administrează Deferoxaminum în doza de 25mg/kg dizolvată în 500ml de Glucozae de 5%. Infuzia durează 3-5 ore timp de 10 zile. Tratamentul poate fi repetat cu intervale de 3-6 luni. Terapia cu Deferoxaminum conduce la reducerea procesului inflamator și sindromului algic în articulațiile afectate, repetarea mai rară a hemoragiilor.
- O situație dificilă în tratamentul hemofiliei se creează în cazurile de apariție a anticorpilor împotriva factorilor VIII și IX cu dezvoltarea hemofiliei cu inhibitori. S-a constatat că la 5-15% din bolnavii de hemofilie A și la 1-3% de hemofilia B se dezvoltă inhibitori. Prezența inhibitorilor poate fi suspectată când este necesară o doză mare de concentrat al factorului respectiv de coagulare pentru a jugula hemoragia sau când bolnavul nu răspunde la tratament. În aceste situații se folosesc doze mari (100-300U/kg/zi timp de câteva zile) de concentrat al factorilor VIII și IX care depășesc titrul de inhibitor și creează cel puțin un nivel minimal de hemostază. Eficacitate mai înaltă are tratamentul de „ocolire” de asigurare a hemostazei cu preparate care conțin în formă activă factorii de coagulare II, VII, IX și X și realizează hemostaza preponderent pe cale extrinsecă. În prezent în forma inhibitorie a hemofiliei A se utilizează Eemicizumabum doza de încărcare 3 mg/kg s/c o dată în săptămână primele 4 săptămâni, ulterior doza de întreținere 1,5 mg/kg s/c o dată în săptămână începând cu săptămâna 5.  
O deosebită importanță în tratamentul hemofiliei cu inhibitori îi aparține factorului VIIa, care ocolind calea intrinsecă asigură coagularea sângelui. Preparatul se administrează intravenos. Este ambalat în flacoane în formă de pulbere a câte 1, 2, 4 și 4,8mg în flacon cu anexarea diluantului. Intervalul dintre administrări în primele zile este de 2-3 ore, ulterior de 4-12 ore. Există și alte metode de tratament al hemofiliei cu inhibitori utilizate în complex cu preparatele antihemofilice cu inhibitori utilizate în complex cu preparatele antihemofilice. Ele se reduc la micșorarea titrului de anticorpi și la diminuarea formării lor împotriva factorilor VIII și IX. Micșorarea titrului de inhibitori se obține prin plasmafereză, iar în scopul reducerii formării anticorpilor se administrează corticosteroizi sau se efectuează tratament imunosupresiv cu citostatice (Ciclofosamidum).

- ✓ Utilizarea metodelor balneologice și fizioterapeutice direcționate la restabilirea funcțiilor aparatului locomotor, prevenirea hipotrofiei musculare, diminuarea durerii și modificărilor inflamatorii în articulații.
- ✓ Tratamentul chirurgical (sinovectomia, artroplastica, endoprotezarea, extirparea pseudotumorilor etc.) al hemofiliei se efectuează în secții specializate de reabilitare chirurgicală.

Deferoxaminum nu este înregistrată în nomenclatorul de Stat al medicamentelor. Necesitatea lui este argumentată în text.

### ***C.2.3.7. Evoluția și prognosticul***

Utilizarea concentratelor factorilor de coagulare VIII și IX asigură durata vieții pacienților asemănătoare persoanelor care nu suferă de hemofilie. Marcherii prognosticului nefavorabil sunt:

- Forma foarte gravă și gravă a hemofiliei
- Complicarea hemofiliei cu inhibitori
- formarea pseudotumorilor după hematoamele în țesuturile moi.

### ***C.2.3.8. Supravegherea pacienților***

#### ***Caseta 14. Supravegherea pacienților cu hemofilie***

- Pacienții cu hemofilie necesită o supraveghere fiecare 3 luni sistematică a hematologului în Centrele Republicane de hemofilie, precum și a medicului de familie pentru depistarea precoce a recidivelor hemartrozelor și hematoamelor pentru utilizarea la timp a factorilor de coagulare VIII sau IX.
- O dată în 3 luni se va efectua corecția dozei factorilor de coagulare VIII sau IX.

### **C.2.4. Stările de urgență**

#### ***Caseta 15. Stările de urgență în Hemofilie***

- Hematoamele în regiunea cervicală și nasofaringe cu compresia căilor respiratorii și risc de asfixie
- Hemoragiile gastrointestinale
- Hemoragie cerebrală și în măduva spinării
- Hematoamele retroperitoneale

### **C.2.5. Complicațiile**

#### ***Caseta 16. Complicațiile***

- Formarea anticorpilor împotriva factorului VIII sau IX de coagulare
- Formarea pseudotumorilor
- Hemoragie intracerebrală
- Hemoragie gastrointestinală
- Fracturi patologice
- Asfixie în rezultatul hematoamelor masive în nasofaringe sau în regiunea cervicală

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie;</li> <li>• asistenta medicală de familie;</li> <li>• medic de laborator și/sau laborant cu studii medii.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui cu trombocite și timpului de coagulare;</li> <li>• laborator biochimic standard.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat al factorului VIII sau IX dacă sunt la evidență pacienți cu hemofilie;</li> <li>✓ Prednisolonum;</li> <li>✓ Acidum aminocaproicum sol. de 5% pentru uz local;</li> <li>✓ Trombină.</li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Internist;</li> <li>• Chirurg;</li> <li>• Stomatolog;</li> <li>• Ortoped;</li> <li>• Otolaringolog;</li> <li>• Medic fizioterapeut;</li> <li>• Medic imagist;</li> <li>• Medic de laborator clinic și biochimic;</li> <li>• Asistente medicale;</li> <li>• Laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• cabinet pentru ultrasonografie;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet fizioterapeutic;</li> <li>• cabinet stomatologic;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de analiza generală a sângelui, a coagulogramei;</li> <li>• laborator biochimic pentru determinarea de bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat al factorului VIII sau IX dacă sunt la evidență pacienți cu hemofilie;</li> <li>✓ Prednisolonum;</li> <li>✓ Acidum aminocaproicum sol. de 5% pentru uz local;</li> <li>✓ Trombină.</li> </ul>

<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Internist;</li> <li>• Chirurg;</li> <li>• Stomatolog;</li> <li>• Ortoped;</li> <li>• Otolaringolog;</li> <li>• Medic fizioterapeut;</li> <li>• Medic imagist;</li> <li>• Medic de laborator clinic și biochimic;</li> <li>• Asistente medicale;</li> <li>• Laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• cabinet pentru ultrasonografie;</li> <li>• cabinet fizioterapeutic;</li> <li>• cabinet stomatologic;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de analiza generală a sângelui, a coagulogramei;</li> <li>• laborator biochimic pentru determinarea de bilirubină totală și fracțiile ei, ALT, AST, glucoza, ureea, creatinina.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat al factorului VIII sau IX dacă sunt la evidență pacienți cu hemofilie;</li> <li>✓ Prednisolon;</li> <li>✓ Acidum aminocaproicum sol. de 5% pentru uz local;</li> <li>✓ Trombină;</li> <li>✓ Crioplasmă la necesitate;</li> <li>✓ Crioprecipitat la necesitate</li> </ul>
<p><b>D.4. Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematologi;</li> <li>• Chirurg;</li> <li>• Stomatolog;</li> <li>• Otolaringolog;</li> <li>• Medic fizioterapeut;</li> <li>• Medic imagist;</li> <li>• Medici de laborator specialiști în hematologie;</li> <li>• Medici de laborator clinic și biochimic;</li> <li>• Asistente medicale;</li> <li>• Laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet pentru ultrasonografie;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cabinet fizioterapeutic;</li> <li>• cabinet stomatologic;</li> <li>• laborator clinic standard pentru analiza generală a sângelui;</li> <li>• laborator coagulologic pentru determinarea coagulogramei, concentrației factorilor VIII și IX de coagulare a sângelui, factorului Willebrand, inhibitorilor factorilor VIII și IX;</li> <li>• laborator biochimic pentru determinarea de ALT, AST, markerilor hepatitelor virale, HIV/SIDA, proteinei generale, ureea, creatinina.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat al factorilor VIII și IX;</li> <li>✓ Emicizumabum;</li> <li>✓ Prednisolonum;</li> <li>✓ Acidum aminocaproicum sol. de 5% pentru uz local;</li> <li>✓ Trombină;</li> <li>✓ Crioplasmă la necesitate;</li> <li>✓ Crioprecipitat la necesitate;</li> <li>✓ Hidrocortisonum.</li> </ul>

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu hemofilie	Ponderea pacienților suspecți la Hemofilie, la care diagnosticul a fost confirmat pe parcursul unui an (în%)	1.1. Numărul pacienților cu Hemofilie confirmat pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți de Hemofilie care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu Hemofilie	2.1. Ponderea pacienților cu Hemofilie, la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național „Hemofilia la adult” pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți cu hemofilie cărora li s-a efectuat un tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național „Hemofilia la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu Hemofilie care se află la evidența medicului specialist și medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata de complicații ale hemofiliei	3.1. Ponderea pacienților cu Hemofilie care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an (în%)	Numărul de pacienți cu hemofilie care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu Hemofilie care se află la evidența medicului specialist și medicului de familie pe parcursul ultimului an

## Anexa 1. Ghidul pacientului cu hemofilie

### Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu hemofilie în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat persoanelor cu hemofilie, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și de tratament disponibil în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de hemofilie;
- determinarea tacticii de tratament al hemofiliei;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu hemofilie.

### Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum dacă sunt posibilitățile necesare. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante, pentru starea dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, înțelegere și să vă explice pe înțeles ce este hemofilia și care este tratamentul care vi se recomandă.

### Hemofilia

Hemofilia prezintă o boală gravă ereditară, care se caracterizează prin sângerare sporită ca rezultat al deficitului factorului VIII (hemofilia A) sau IX (hemofilia B) de coagulare a sângelui.

Mai răspândită este hemefilia A, care constituie 85%, hemofilia B cosntituie 15%. Suferă de hemofilie bărbații, femeile-fiicele bolnavilor de hemofilie sunt conductori. E posibilă dezvoltarea hemofiliei și în rezultatul mutației spontane a genei, care se constată în familiile fără prezența hemofiliei în antecedente.

Conform gradului de deficit al factorilor de coagulare VIII sau IX deosebim forma foarte gravă cu concentrația factorilor respectivi mai mică de 1%, forma gravă cu concentrația factorilor de coagulare de la 1% până la 2%, forma gravitate medie și forma ușoară cu concentrația factorilor de coagulare de 2-5% și 5-25% respectiv.

### Manifestările hemofiliei

Clinic hemofilia se manifestă prin hemoragii de diferite localizări – hemartroze, hemoragii în țesuturile moi, hemoragii gastrointestinale, hematurie, hemoragii cerebrale, hemoragii după intervențiile chirurgicale. Hemartrozele repetate conduc la modificări ireversibile în articulații care invalidizează pacienții.

Diagnosticul de hemofilie se stabilește pe baza anamnezei, manifestărilor clinice și se confirmă prin investigația coagulogramei și determinarea concentrației factorilor de coagulare VIII sau IX.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate, medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

### Tratamentul

Metoda de bază de tratament constă în substituția factorului deficitar de coagulare VIII sau IX. În acest scop se utilizează concentrate ale acestor factori. Concentratele factorilor VIII și IX permit de a începe tratamentul precoce la domiciliu, asigurând astfel minimalizarea sindromului

hemoragic cu ameliorarea considerabilă a calității vieții bolnavilor de hemofilie. Doza inițială a preparatului, frecvența de administrare și durata de utilizare se stabilesc individual ținând cont de datele clinice, masa corpului bolnavului, gravitatea bolii. În caz de absență a concentratelor de coagulare se utilizează crioplasma sau crioprecipitatul.

Tratamentul modern specific al hemofiliei poate nu numai stopa hemoragia, dar poate și să prevină dezvoltarea schimbărilor în articulație, să păstreze funcția lor.

Nici odată nu utilizați aspirina și alte preparate care conțin acidul acetilsalicilic deoarece ele pot provoca hemoragii. Întotdeauna consultați cu hematologul indicațiile altor medici.

Nu permiteți injecții intramusculare. Sunt preferabile injecțiile intravenoase.

În caz de modificări din partea dinților trebuie să fiți supravegheați de stomatolog.

Însușiți metodele de stopare locală a hemoragiilor cu trombină și acid aminocaproic. Purtați cartela cu informație despre boala Dvs. pentru ca în caz de necesitate cei care vă înconjoară să poată afla despre ea.

### **Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii**

<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN HEMOFILIA LA ADULT</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
<b>1</b>	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
<b>2</b>	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
<b>3</b>	Numărul fișei medicale	
<b>4</b>	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
<b>5</b>	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
<b>6</b>	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
<b>7</b>	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
<b>INTERNAREA</b>		
<b>8</b>	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU=2; secția consultativă=3; instituție medicală privată=4; staționar= 6; adresare directă=7; alte instituții=8; necunoscut = 9
<b>9</b>	Numarul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6 ;
<b>10</b>	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
<b>11</b>	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
<b>12</b>	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9; terapie intensivă = 2 alte secții = 3
<b>13</b>	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
<b>14</b>	Forma Hemofiliei a pacientei/lui la internare	Ușoară = 1; gravitate medie = 2; gravă = 3; Foarte gravă = 4; necunoscut = 9;
<b>15</b>	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, Hemofiliei	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>16</b>	Efectuarea metodelor pentru determinarea formei Hemofiliei	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;



17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
18	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
	<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9	
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
22	Etapă stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9	
23	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
24	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă=3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții=7; la domiciliu=8; necunoscut = 9	
27	Evaluarea scorului de risc al Hemofiliei	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4	
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; tratament de substituție= 2; radioterapie = 4; necunoscut = 9	
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
33	Rezultatele tratamentului	stabilizare = 2; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9	
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
35	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări=2; consilierea pacientei/lui=3; consilierea rudelor = 4	
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9	
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9	

### Anexa 3. CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

#### Clasificarea nivelurilor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.
Nivel V	Serii de cazuri și opinii ale experților.

#### Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi I a sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

**Anexa 4. Componente sanguine și proprietățile acestora**

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>1.2 Proprietăți specifice:</b>		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 <sup>9</sup> sau 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 <sup>9</sup> sau 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65-0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 250±50gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
<b>2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)</b>		
<b>2.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>2.2 Proprietăți specifice:</b>		
2.2.1	Concentrat de plachete,	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite

	standard (CPL)	cuprins între 45 - 85 x 10 <sup>9</sup> , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la 0,05 x 10 <sup>9</sup> și de eritrocite de până la 0,2 x 10 <sup>9</sup> pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50±5gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200x10 <sup>9</sup> , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la 0,3 x 10 <sup>6</sup> . Cantitatea unei doze este de 150±50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200x10 <sup>11</sup> , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la 1,0 x 10 <sup>6</sup> . Cantitatea unei doze este de 150±50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200 x 10 <sup>11</sup> , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la 1,0 x 10 <sup>6</sup> . Cantitatea unei doze este de 200±50 gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200 x 10 <sup>11</sup> , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la 1,0 x 10 <sup>6</sup> . Cantitatea unei doze este de 200±50 gr.
<b>3. Componente sanguine plasmatic</b>		
<b>3.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea ”validat”.		
<b>3.2 Proprietăți specifice:</b>		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300±50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de 10-20±5gr.

## Anexa 5 Alternativă pentru transfuzia de componente sanguine

### A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	2-a	3-a	4-a	5-a	6-a	7-a	8-a
ABO/Rh/Kell pacient								
0 Rh pozitiv	0	0						
Kell negativ/positiv	Rh poz Kell	Rh neg Kell						

	neg	neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz* Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

\* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

\* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

### B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

### C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă
<i>Concentrat de trombocite standard</i>	

<i>ABO/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

\*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell

## BIBLIOGRAFIE

1. Kumar S., Sinha S., Bharti A. et. al. A study to determine the prevalence, clinical profile and incidence of formation of inhibitors in patients of hemophilia in North Eastern part of India. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(7): 2463-2467.
2. Owaidan T., Momen A., Alzahrani H. et.al. The prevalence of factor VIII and XI inhibitors among Saudi patients with hemophilia: Results from the Saudi national hemophilia screening program. *Medicine*. 2017; 96(2): e 5456.
3. Ahmar U. Zaidi, Cynthia Sabo, Mary Jane Frey et.al. Discarding Occam's Razor: atypical Bruising in Severe Hemophilia A. *Clinical Pediatrics*. 2018; 57(3): 361-364.
4. World Federation of Hemophilia. About Bleeding Disorders. How common is hemophilia. 2018. [Htpps://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637](https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=637).
5. John MS., Tanuja T., Mathew A. et.al. Dermographic profile and real world data of persons with hemophilia in a resource constrained setup. *CHRISMED J Health Res*. 2018; 5: 214-220.
6. Meeks SL., batsali G. Hemophilia and inhibitors: treatment options and potential new therapeutic approaches. *Hematology*. 2016; 1: 657-662.
7. Guedes V., Thomas S., wacholz P., Souza S. Challenges and perspectives in the treatment of patients with haemophilia in Brasil. *Rev Assoc Med Bras*. 2018; 64(1): <http://dx.doi.org/10.1590>.
8. Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care*. 2016; 22(5): 126-133.
9. Agachi D., Țurea V., Mihalachi M. Hemofilia la pacient de sex feminin, prezentare de caz. *Buletin de perinatologie*. 2019; 2(83): 108-111.
10. Dumoulin EN., Fiers L., Deneese KM. Investigation of sensivity for coagulation factor deficiency in APTT and PTȘ how to perform it? *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54: e169-172.
11. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2019; 17(6): 344-351.
12. Alfonso Iorio, Andrea N. Edginton, Victor Blanchette et.al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2: 535-548.
13. Cassis FRMY, Queral F., Forsyth A. et.al. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*. 2012; 18: 101-114.
14. Renu saxena, ravi Ranjan. Prenatal Diagnosis of Hemophilia A and B. *Journal of Molecular Biology and Molecular Imaging*. 2014; 1(2): 1-6.
15. Easmin Ara Doly. Role of physiotherapy in hemophilia patient: a case study on new dimension of physiotherapy application. *MedCrave Moj Yoga Physical Ther*. 2017; 2(3): 79-80.
16. Wenji Qian, Teddy Tai-Ning Lam, henry Hon wai Lam et.al. Telehealth Interventions for Improving Self-Management in Patients with Hemophilia: Scoping Review of Clinical Studies. *Journal of Medical Internet Research*. 2019; 21(7): e12340.
17. Young G., Liesner R., Chang T. Et.al. A multicenter open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019; 134(24): 2127.