

Số: **4984**/QĐ-BYTHà Nội, ngày **16** tháng **9** năm 2016**QUYẾT ĐỊNH****Về việc ban hành tài liệu chuyên môn****“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia sửa đổi, bổ sung”****BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**

Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh số 40/2009/QH12, năm 2009;

Căn cứ Nghị định số 63/2012/NĐ-CP, ngày 31 tháng 8 năm 2012 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Xét biên bản họp ngày 19 tháng 6 năm 2016 của Hội đồng nghiệm thu hướng dẫn, chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia được thành lập theo Quyết định số 2114/QĐ-BYT ngày 26 tháng 5 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc thành lập Hội đồng chuyên môn nghiệm thu hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia sửa đổi, bổ sung”.

Điều 2. Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia sửa đổi, bổ sung” được áp dụng tại các cơ sở khám, chữa bệnh trong cả nước mà có đủ điều kiện thực hiện.

Điều 3. Quyết định này có hiệu lực từ ngày ký, ban hành và thay thế nội dung “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia” được ban hành theo Quyết định số 921/QĐ-BYT ngày 18 tháng 3 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia”.

Điều 4. Các ông bà: Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng, Vụ Trưởng các Tổng Cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế và Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện, Viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như điều 4;
- Bộ trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, KCB.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG**Nguyễn Việt Tiến**

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA

(Ban hành kèm theo Quyết định số **4984** /QĐ-BYT ngày **16** tháng **9** năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia sửa đổi, bổ sung”).

A. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA

1. ĐẠI CƯƠNG

Hemophilia là một bệnh chảy máu di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X gây ra do giảm hoặc bất thường chức năng yếu tố VIII (Hemophilia A) hoặc yếu tố IX (Hemophilia B). Tại Việt Nam, ước tính có 6.000 người bệnh và 30.000 người mang gen bệnh.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng:

- Người bệnh thường là nam giới;
- Chảy máu khớp, cơ, dưới da, niêm mạc, lâu cầm, xu hướng tự nhiên, từ nhỏ;
- Chảy máu kéo dài bất thường sau chấn thương hoặc phẫu thuật;
- Biến dạng khớp, teo cơ do chảy máu nhiều lần ở khớp, cơ;
- Tiền sử gia đình: có người nam giới liên quan họ mẹ bị chảy máu lâu cầm.

2.1.2. Xét nghiệm:

- APTT kéo dài;
- Định lượng yếu tố VIII: giảm dưới 40% (Hemophilia A);
- Định lượng yếu tố IX: giảm dưới 40% (Hemophilia B);
- Các xét nghiệm: số lượng tiểu cầu, PT, TT, fibrinogen, định lượng yếu tố von Willebrand bình thường.

2.2. Chẩn đoán mức độ

Căn cứ vào nồng độ yếu tố VIII/IX cơ sở của người bệnh, chia thành 3 mức độ:

- Mức độ nặng: < 1%;
- Mức độ trung bình: 1-5%;
- Mức độ nhẹ: 5-40%;

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt Hemophilia A với bệnh von Willebrand; Hemophilia với các nguyên nhân khác gây kéo dài APTT.

2.3.1. Bệnh von Willebrand: Cũng biểu hiện chảy máu và yếu tố VIII giảm. Tuy nhiên:

- *Lâm sàng:* Gặp ở cả hai giới, biểu hiện chính là chảy máu niêm mạc, ít gặp chảy máu cơ khớp.

- *Xét nghiệm:*

- + Thời gian có nút tiểu cầu: kéo dài;
- + Thời gian máu chảy: kéo dài;
- + Co cục máu đông: co không hoàn toàn;
- + Định lượng yếu tố VIII: giảm;
- + Định lượng yếu tố vWF:Ag: giảm;
- + Định lượng yếu tố vWF:Act: giảm;
- + Ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin giảm, còn với các chất kích tập khác bình thường.

2.3.2. Các nguyên nhân khác gây APTT kéo dài:

a. Do thiếu hụt các yếu tố khác tham gia con đường đông máu nội sinh:

- *Thiếu yếu tố XI bẩm sinh:*

- + Gặp ở cả nam và nữ;
- + Thường chỉ chảy máu bất thường sau can thiệp, phẫu thuật;
- + Định lượng yếu tố XI giảm.

- *Thiếu yếu tố XII/prekallikrein/kininogen trọng lượng phân tử cao bẩm sinh:*

- + Gặp ở cả nam và nữ;
- + Lâm sàng không có biểu hiện chảy máu bất thường;
- + Định lượng 1 trong các yếu tố: XII, prekallikrein hoặc kininogen trọng lượng phân tử cao giảm.

b. Do có chất ức chế:

- *Hemophilia mắc phải:*

+ Không có tiền sử chảy máu bất thường, hay gặp ở người lớn tuổi, mắc bệnh tự miễn hoặc ung thư, phụ nữ sau sinh. Thường xuất huyết dưới da, tụ máu trong cơ nhiều hơn là chảy máu khớp;

+ *Xét nghiệm:* APTT kéo dài, chất ức chế đông máu nội sinh dương tính, yếu tố VIII hoặc IX giảm, có chất ức chế VIII/IX.

- *Kháng thể kháng phospholipid:*

+ *Lâm sàng:* Thường có biểu hiện tắc mạch (ở người trẻ), sảy thai liên tiếp, hoặc thai lưu, sinh non, tiền sản giật.

+ *Xét nghiệm:*

- APTT kéo dài;

- Ức chế đông máu nội sinh không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ: dương tính;
- Có các kháng thể kháng phospholipid dương tính như: LA, anti - cardiolipin, anti-β2 glycoprotein, ...

2.4 Phát hiện và đánh giá triệu chứng chảy máu:

- Siêu âm cơ, khớp phát hiện chảy máu. Trường hợp đặc biệt có thể chụp MRI.
- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng sắt, ferritin để đánh giá tình trạng thiếu máu.
- Cấy dịch vết thương khi có vết thương hở, cấy máu khi nghi ngờ có nhiễm trùng...
- Siêu âm ổ bụng, chụp CT ổ bụng khi nghi ngờ có chảy máu;
- Chụp CT sọ não nếu bị chấn thương đầu hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú, nghi ngờ có xuất huyết não, màng não...
- Các xét nghiệm khác: tùy thuộc vào tình trạng người bệnh.

3. ĐIỀU TRỊ

3.1. Nguyên tắc

- Ngay khi nghi ngờ có chảy máu cần áp dụng **RICE** để hỗ trợ cầm máu (RICE là chữ viết tắt của các từ tiếng Anh: **Rest = nghỉ ngơi, Ice = chườm đá, Compression = băng ép, Elevation = nâng cao chỗ tổn thương**).

- Bổ sung yếu tố VIII/IX đủ để cầm máu cho người bệnh càng sớm càng tốt khi có chảy máu. Nếu nghi ngờ chảy máu cần điều trị ngay.

- Yếu tố VIII/IX là chế phẩm sinh học có từ các nguồn sau:

+ *Nguồn yếu tố VIII*: Huyết tương tươi, huyết tương tươi đông lạnh, tủa lạnh, yếu tố VIII cô đặc nguồn gốc huyết tương người, yếu tố VIII cô đặc tái tổ hợp, yếu tố VIII có nguồn gốc từ lợn, yếu tố VIII tác dụng kéo dài.

+ *Nguồn yếu tố IX*: Huyết tương tươi, huyết tương tươi đông lạnh, huyết tương đã tách tủa, yếu tố IX cô đặc nguồn gốc huyết tương người, yếu tố IX cô đặc tái tổ hợp, yếu tố IX tác dụng kéo dài.

- Nồng độ yếu tố VIII/IX cần đạt phụ thuộc vào vị trí chảy máu, mức độ chảy máu và mục đích điều trị (để cầm máu hay phòng chảy máu, phòng chảy máu khi mổ, ...).

- Nên sử dụng xét nghiệm Rotem phối hợp với định lượng yếu tố đông máu để xác định nguy cơ chảy máu và theo dõi hiệu quả điều trị khi sử dụng yếu tố đông máu.

- Không dùng thuốc ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu, hạn chế tiêm bắp tối đa.

3.2. Cách tính liều yếu tố đông máu

3.2.1. Đối với Hemophilia A

Yếu tố VIII cần dùng (ui) = (VIII_{cd} - VIII_{bn})% x P(kg) / 2

Chú thích:

- **VIII_{cd}**: Là nồng độ yếu tố VIII cần đạt (%);
- **VIII_{bn}**: Là nồng độ yếu tố VIII ngay trước khi điều trị của người bệnh (%);
- **P**: Là cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán hủy của yếu tố VIII từ 8 - 12 giờ vì vậy trường hợp chảy máu nặng, vị trí nguy hiểm cần bổ sung yếu tố VIII mỗi 8-12 giờ.

3.2.2. Đối với Hemophilia B

$$\text{Yếu tố IX cần dùng (ui)} = (\text{IX}_{\text{cd}} - \text{IX}_{\text{bn}})\% \times P(\text{kg})$$

Chú thích:

- **IX_{cd}**: Là nồng độ yếu tố IX cần đạt (%);
- **IX_{bn}**: Là nồng độ yếu tố IX ngay trước khi điều trị của người bệnh (%);
- **P**: Là cân nặng của người bệnh (kg).

Thời gian bán hủy của yếu tố IX từ 18-24 giờ vì vậy bổ sung yếu tố IX cứ 24 giờ/1 lần.

Đối với loại yếu tố VIII/IX có tác dụng kéo dài thì tùy thuộc vào từng chế phẩm và mục đích điều trị mà khoảng cách giữa các lần dùng có thể thay đổi.

3.3. Điều trị chảy máu:

Căn cứ vào vị trí, mức độ chảy máu và mục đích điều trị mà tính liều yếu tố VIII/IX cần bổ sung theo hướng dẫn ở bảng 1.

Bảng 1: Nồng độ yếu tố đông máu cần đạt và thời gian điều trị khi có chảy máu

		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)	Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)
Khớp, chảy máu răng miệng		15 - 30	1-2 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15- 30	1-2 ngày, có thể kéo dài nếu chưa đáp ứng hoàn toàn
Cơ (không có tổn thương thần kinh đi kèm, trừ cơ đùi chấu)		15 - 30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn	15-30	2-3 ngày, có thể lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn
Cơ đùi chấu hoặc cơ ở sâu có tổn thương thần kinh đi kèm	Tấn công	40-60	1-2	40-60	1-2
	Duy trì	20 - 30	3 – 5, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng	20 - 30	3 – 5, có thể kéo dài hơn đến khi hồi phục chức năng

		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)	Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)
Đầu, thần kinh trung ương	Tấn công	60 - 80	1-5	60 - 80	1-5
	Duy trì	30 -50	6-10	30 -50	6-10
	Củng cố	20 -30	11- 21	20-30	11-21
Xuất huyết tiêu hóa	Tấn công	40-60	1-7	40 -60	1-7
	Duy trì	20 -40	8-14	20-40	8-14
Đái máu		30-50	3-5	30-50	3-5
Vết thương sâu		30-50	5-7	30-50	5-7
Cổ và ngực	Tấn công	60-80	1-7	50 -70	1-7
	Duy trì	30 -50	8-14	30 -50	8-14
Phẫu thuật nhỏ	Trước mổ	40-60		40 – 60	
	Sau mổ	30 – 40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật	30-40	1-5 ngày, tùy thuộc vào loại phẫu thuật
Phẫu thuật lớn	Trước mổ	60-80		60-80	
	Sau mổ	50-80	1-3	40-60	1-3
		30-50	4-6	30-50	4-6
		15-30	7-14	15-30	7-14

Đối với những trường hợp chảy máu nặng, ở các vị trí nguy hiểm, trong và sau phẫu thuật cần làm định lượng yếu tố đông máu để theo dõi hiệu quả điều trị và kịp thời điều chỉnh liều. Nếu sử dụng yếu tố có thời gian bán hủy kéo dài thì khoảng cách giữa các lần dùng sẽ cách xa nhau hơn tùy thuộc vào từng chế phẩm.

3.4. Điều trị hỗ trợ

- Thuốc ức chế tiêu fibrin: Acid Tranexamic (biệt dược Transamin) 15- 25 mg/kg cân nặng mỗi 6-8 giờ x 5-10 ngày. Chống chỉ định khi có đái máu. Không kết hợp Transamin với PCC và APCC vì nguy cơ tắc mạch.

- Desmopressin: Làm tăng nồng độ yếu tố VIII của người bệnh, chỉ định cho Hemophilia A mức độ nhẹ và trung bình.

+ Đường dùng: truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc xịt mũi;

+ Liều 0.3 - 0.4 mcg/kg/ngày.

- Corticoid:

+ Chỉ định: Viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu;

+ Liều lượng: 1 - 2 mg/kg cân nặng trong thời gian < 2 tuần.

- Giảm đau: paracetamol, paracetamol kết hợp codein;
- Chườm đá, băng ép, nâng cao vị trí tổn thương, nghỉ ngơi;
- An thần.

3.5. Điều trị biến chứng

- Điều trị thiếu máu: Bổ sung sắt, truyền khối hồng cầu;
- Điều trị các triệu chứng nhiễm trùng nếu có bằng kháng sinh;
- Điều trị viêm khớp bằng Yttrium 90 tiêm trong khớp theo phác đồ chuyên khoa;
- Điều trị viêm gan B, viêm gan C, HIV (nếu có) theo phác đồ;
- Điều trị các biến chứng khác (nếu có);
- Điều trị các bệnh đi kèm (nếu có).

3.6 Điều trị khi người bệnh cần phẫu thuật:

- Các phẫu thuật, thủ thuật có xâm lấn như nhổ răng, nội soi, lấy khí máu, chọc dịch màng phổi... cần được bổ sung yếu tố đông máu để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

- Các can thiệp ngoại khoa cần được tiến hành tại cơ sở y tế có đủ điều kiện chẩn đoán và điều trị Hemophilia, hoặc có phối hợp với trung tâm Hemophilia và được sử dụng chế phẩm yếu tố đông máu như điều trị tại trung tâm Hemophilia.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Bá Trực, Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Nữ, Bạch Quốc Khánh, (2011), Hướng dẫn quản lý và điều trị bệnh Hemophilia, Nhà xuất bản Y học.
2. A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunchoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon and A. Street; (2012), Guidelines for the management of Hemophilia, Haemophilia (2013), 19, 1–47.

B. QUẢN LÝ VÀ THEO DÕI BỆNH HEMOPHILIA

Hemophilia là bệnh lý chảy máu di truyền do thiếu yếu tố VIII/IX. Để có được sức khỏe tốt người bệnh không chỉ cần được dự phòng và điều trị chảy máu bằng bổ sung yếu tố đông máu bị thiếu hụt mà còn cần được quản lý, theo dõi và chăm sóc bởi nhiều chuyên khoa.

1. CHẨN ĐOÁN

Sau khi được chẩn đoán thể bệnh và mức độ bệnh, người bệnh cần được tiếp tục chẩn đoán nguyên nhân, phát hiện biến chứng, làm cơ sở để xác định người mang gen và chẩn đoán trước sinh cho các thành viên trong gia đình.

1.1. Chẩn đoán nguyên nhân

Xác định có đột biến gen yếu tố VIII/IX và các tổn thương di truyền có liên quan. Các đột biến hay gặp là: đảo đoạn intron 22, đảo đoạn intron 1, đột biến điểm...

1.2. Chẩn đoán biến chứng

1.2.1. *Ức chế VIII/IX:*

Chất ức chế là tự kháng thể đồng loài chống lại yếu tố VIII hoặc yếu tố IX làm trung hòa chức năng của yếu tố đông máu tiêm vào gây khó khăn cho việc cầm chảy máu.

Cần kiểm tra chất ức chế bằng xét nghiệm tìm kháng đông đường nội sinh, định tính và định lượng chất ức chế yếu tố VIII/IX trong các trường hợp sau:

- Ở trẻ em: Sau 5 ngày điều trị đầu tiên; sau đó mỗi 10 ngày điều trị kiểm tra 1 lần đến ngày thứ 50. Ở người lớn: Sau 150 ngày điều trị đầu tiên (*Ngày điều trị là ngày có truyền chế phẩm có yếu tố VIII/IX*).

- Định kì 6 tháng/lần,

- Trước mỗi cuộc phẫu thuật hoặc can thiệp có nguy cơ chảy máu.

- Hoặc bất cứ lúc nào khi thấy lâm sàng đáp ứng kém với điều trị, kết quả định lượng yếu tố VIII/IX thấp hơn liều đã tính toán truyền vào hoặc thời gian bán hủy của yếu tố rút ngắn;

Chất ức chế chỉ được khẳng định khi kiểm tra bằng phương pháp Bethesda có cải tiến Nijmegen ghi nhận có ít nhất 2 lần dương tính khác nhau, cách nhau 1-4 tuần với nồng độ ≥ 0.6 đơn vị Bethesda /ml.

1.2.2. *Lây nhiễm virus qua đường truyền máu:*

Cần kiểm tra HBV, HCV, HIV trước khi điều trị, định kì mỗi 3-6 tháng/lần hoặc khi có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ. Nếu nhiễm các virus trên cần định lượng bản sao virus và các xét nghiệm có liên quan để được điều trị kịp thời.

1.2.3. Các biến chứng hệ cơ xương khớp:

Siêu âm cơ, khớp; chụp XQ xương khớp 6-12 tháng/lần hoặc khi có bất thường. Trường hợp đặc biệt có thể chụp MRI.

1.2.4. Các biến chứng khác: tùy thuộc vào tình trạng người bệnh.

1.3. Chẩn đoán người mang gen Hemophilia

Người phụ nữ chắc chắn mang gen khi thỏa mãn 1 trong 4 điều kiện sau:

- Có ít nhất hai con trai bị bệnh.
- Có bố bị Hemophilia.
- Có 1 con trai bị bệnh và có ít nhất 1 người đàn ông trong họ mẹ bị bệnh.
- Có 1 con trai bị bệnh và trong gia đình họ mẹ có ít nhất 1 người được chẩn đoán là người mang gen bệnh.

Người phụ nữ có khả năng mang gen khi thỏa mãn 1 trong 3 điều kiện sau:

- Có 1 con trai bị bệnh và trong gia đình không có ai bị bệnh cũng như mang gen bệnh.
- Có ít nhất 1 người đàn ông trong họ mẹ bị bệnh và không có con trai bị bệnh.
- Là con của một người mang gen bệnh.

Cần định lượng yếu tố VIII/IX cho tất cả những người mang gen và có khả năng mang gen bệnh. Người có nồng độ yếu tố VIII/IX < 40% thì được coi là người bệnh mức độ nhẹ. Đối với những người nghi ngờ mang gen cần làm thêm xét nghiệm phân tích di truyền để xác định chính xác.

1.4. Chẩn đoán trước sinh thai nhi mang gen Hemophilia

Được thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền... Cần lưu ý bổ sung yếu tố đông máu cho thai phụ có nồng độ yếu tố đông máu thấp trước khi tiến hành thủ thuật.

- **Đối tượng:** Là những phụ nữ mang gen hoặc có khả năng mang gen đang có thai.

- **Phương pháp:** Xét nghiệm ADN hoặc định lượng yếu tố VIII của thai nhi.

1.5. Chẩn đoán trước cấy phôi

Mục đích: Để tạo ra những phôi thai không mang gen bệnh Hemophilia.

- Thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa sâu, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa: Huyết học, Sản, Di truyền...

Đối tượng: Phụ nữ mang gen Hemophilia và vợ của người bệnh Hemophilia;

- Xét nghiệm và lựa chọn phôi của vợ người bệnh Hemophilia hoặc của người phụ nữ có mang gen Hemophilia để tìm ra phôi không mang gen bệnh rồi cấy vào tử cung người mẹ.

2. ĐIỀU TRỊ

2.1. Điều trị hạn chế biến chứng chảy máu

Bổ sung định kì yếu tố đông máu bị thiếu để hạn chế tối đa biến chứng chảy máu.

2.1.1. Đối tượng áp dụng:

- Người bệnh Hemophilia mức độ nặng <15 tuổi:

+ Thời gian bắt đầu: sau khi có chảy máu khớp lớn lần thứ nhất;

+ Thời gian kết thúc: đến khi trẻ đủ 15 tuổi.

- Người bệnh Hemophilia có chảy máu tái phát trên 3 lần tại 1 khớp trong vòng 6 tháng (khớp đích) hoặc người bệnh mới bị xuất huyết não, màng não:

Thời gian: 4-12 tuần.

2.1.2. Liều lượng (đơn vị yếu tố VIII/IX):

- Hemophilia A: 10-20 ui/kg/lần x 3 lần/tuần;

- Hemophilia B: 20 ui/kg/lần x 2 lần/tuần;

2.1.3. Lưu ý:

2.1.3.1. Đối với trẻ nhỏ có thể cấy buồng tiêm tĩnh mạch dưới da nếu khó lấy ven ngoại biên.

2.1.3.2. Liều lượng và khoảng cách giữa các lần tiêm có thể thay đổi tùy thuộc vào mỗi bệnh nhân, dựa trên tuổi, khả năng lấy ven, hoạt động thể lực, đặc điểm chảy máu, đặc điểm tổn thương xương khớp, được động học của yếu tố VIII/IX của chính người bệnh đó.

2.1.3.3. Có thể thực hiện điều trị ngoại trú tại nhà khi thỏa mãn những điều kiện sau:

- Người bệnh hoặc người nhà người bệnh đã được tập huấn về điều trị tại nhà, được cơ sở điều trị Hemophilia cho phép.

- Có cam kết về sử dụng yếu tố đông máu tại nhà của bệnh nhân/gia đình bệnh nhân.

- Có văn bản thể hiện sự phối hợp trong chăm sóc người bệnh giữa cơ sở điều trị hemophilia và cán bộ y tế cơ sở.

Sau khi người bệnh có đầy đủ các điều kiện trên, bác sĩ của cơ sở Hemophilia sẽ kê đơn ngoại trú để người bệnh lĩnh yếu tố đông máu từ bệnh viện về điều trị tại nhà. Khi tái khám, người bệnh cần mang trả vỏ lọ, phiếu theo dõi điều trị để kiểm tra và lưu vào hồ sơ, rác thải y tế để xử lí theo quy định

2.2. Kiểm soát chảy máu sớm (trong vòng 2 giờ kể từ khi có dấu hiệu chảy máu):

Áp dụng cho tất cả các người bệnh Hemophilia. Việc này có thể được thực hiện ngoại trú tại nhà khi thỏa mãn các điều kiện như đã trình bày ở mục 2.1.3.3.

Liều yếu tố đông máu cần đạt và thời gian điều trị căn cứ vào vị trí và mức độ chảy máu, được chỉ ra ở bảng 1:

Bảng 1: Nồng độ yếu tố đông máu cần đạt, thời gian điều trị và thái độ xử trí khi có chảy máu sớm (trong vòng 2 giờ từ khi có dấu hiệu chảy máu):

Vị trí chảy máu	Nồng độ VIII/IX cần đạt (%)	Thời gian điều trị	Ghi chú
Chảy máu thông thường			
- Chảy máu cơ (trừ cơ đùi chày) - Chảy máu khớp - Chảy máu chân răng, lưỡi, môi - Đứt tay	10-20	1 – 3 ngày	Nếu sau 3 ngày không chuyển biến phải đến khám và điều trị tại bệnh viện.
Chảy máu phức tạp: Cần nhập viện để điều trị nội trú trong vòng 48 giờ, liều điều trị trước khi chuyển người bệnh đến bệnh viện như sau:			
- Chảy máu cơ đùi chày - Xuất huyết tiêu hóa - Đái máu	30-50	1-2 ngày	
Chảy máu nguy hiểm: Cần đưa người bệnh đến bệnh viện càng sớm càng tốt, liều điều trị trước khi chuyển người bệnh đến bệnh viện như sau:			
- Chảy máu vùng cổ	30- 50	1-2 liều, cách nhau 12 giờ đối với Hemophilia A	
- Chảy máu não, hệ TKTW	50-80		

2.3. Điều trị người bệnh khi có chất ức chế

Bao gồm: điều trị cầm chảy máu, dự phòng chảy máu trong phẫu thuật và điều trị loại trừ chất ức chế.

2.3.1. Điều trị chảy máu:

a. Người bệnh có chất ức chế hiệu giá thấp (≤ 5 đơn vị Bethesda):

- 100 đơn vị yếu tố VIII/kg cân nặng liều tấn công (bolus) sau đó 10 đơn vị/kg/giờ truyền liên tục trong 3-5 ngày;

- Có thể phối hợp với:

+ Prednisolon 1 mg/kg/ngày.

+ IVIG: 400 mg/kg/ngày x 5 ngày.

b. *Người bệnh có chất ức chế hiệu giá cao (> 5 đơn vị Bethesda):* Điều trị bằng yếu tố thay thế khác (bypass), cụ thể:

- PCC (Phức hợp prothrombin cô đặc), APCC (Phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa): 50 - 75 ui/kg, tối đa không quá 200 ui/kg/ngày.

- Yếu tố VIIa tái tổ hợp: 90 mcg/kg x 3 liều, cách nhau 2- 4 giờ nếu không có kết quả, hoặc liều duy nhất 270 mcg/kg. Nếu còn chảy máu sau 6 giờ tiêm nhắc lại 90 mcg/kg.

Lưu ý: Trong trường hợp khó kiểm soát chảy máu cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi loại chế phẩm.

2.3.2. Phẫu thuật ở người bệnh có chất ức chế:

a. *Nếu người bệnh phẫu thuật theo chương trình:*

Trao đổi huyết tương 1-2 lần để loại trừ ức chế, sau đó có thể sử dụng yếu tố VIII/IX nếu hiệu giá ức chế thấp hoặc không còn.

b. *Nếu người bệnh cần phẫu thuật cấp cứu:*

Chọn 1 trong 2 chế phẩm

- FVIIa:

- + Liều tấn công 120mcg/kg, trước khi phẫu thuật 30 phút

- + Sau đó 90 mcg/kg mỗi 2 giờ trong 48 giờ,

- + Tiếp theo 90 mcg/kg mỗi 3 -6 giờ trong ngày 3-8,

- + Sau đó mỗi 6 giờ đến khi liền vết thương.

- APCC:

- + Liều tấn công: 50-100 ui/kg trước khi phẫu thuật 1 giờ

- + Nhắc lại liều trên mỗi 6-12 giờ, tổng liều không quá 200ui/kg/ngày.

- + Giảm liều dần đến khi liền vết thương.

2.3.3. Điều trị loại trừ chất ức chế:

2.3.3.1 *Trao đổi huyết tương:* Khi cần giảm hiệu giá chất ức chế nhanh chóng như trước khi phẫu thuật có kế hoạch hoặc chảy máu không kiểm soát được với thuốc bypass.

2.3.3.2 Giải cảm ứng miễn dịch (Immuno Tolerance Induction - ITI):

a. *Đối tượng:*

- Có chất ức chế hiệu giá cao >5BU.

- Thời gian xuất hiện ức chế đến khi bắt đầu điều trị ITI > 6 tháng, hoặc chưa đến 6 tháng nhưng có hiệu giá ức chế tăng nhanh.

b. *Liều lượng:*

- Yếu tố VIII/IX: 25 - 30 ui/kg x 3 lần/tuần

- Có thể kết hợp với:

+ Cyclophosphamid 12-15mg/kg truyền tĩnh mạch (ngày 1 và 2); sau đó Cyclophosphamid 2-3mg/kg uống (ngày 3 đến ngày 10).

+ IgG IV 2,5 – 5g ngày 1 và 0.4 g/kg ngày 4 và 5.

c. Theo dõi và đánh giá:

- Định lượng ức chế hàng tháng đến khi ức chế âm tính ổn định thì đo độ hoàn hồi yếu tố VIII hàng tháng. Khi độ hoàn hồi yếu tố VIII đạt >66% thì đo thời gian bán hủy sau 3 ngày không dùng yếu tố mỗi 3 tháng đến khi thời gian bán hủy >6 giờ.

- Nếu người bệnh có 1 trong các biểu hiện sau thì cần đổi phác đồ hoặc ngừng ITI:

+ Hiệu giá ức chế tăng >500BU,

+ Hiệu giá ức chế không giảm hoặc tiếp tục tăng sau khi đã dùng ITI > 6 tháng.

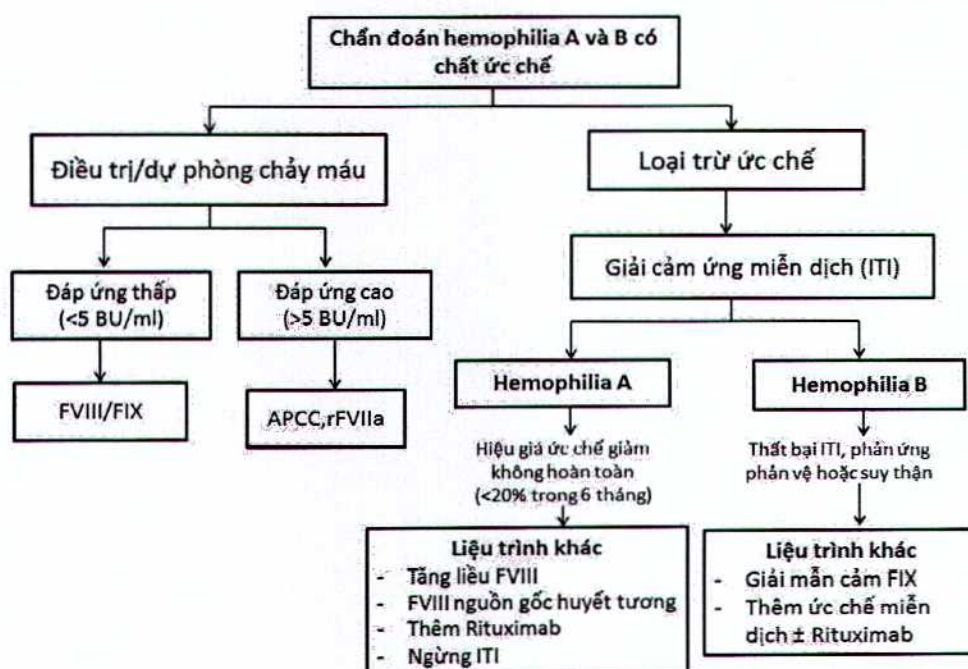
2.3.3.3. *Ức chế miễn dịch*: Có thể dùng corticoid, cyclophosphamid đơn độc hoặc phối hợp với nhau, hoặc phối hợp với Rituximab, hoặc phối hợp với ITI.

Đối tượng: Người bệnh có chất ức chế >5BU, thời gian tồn tại ức chế >6 tháng.

- Prednisolon 1-2mg/kg cân nặng dùng đơn độc hoặc kết hợp với Cyclophosphamid 1-2mg/kg cân nặng. Sau 3-5 tuần điều trị không đáp ứng thì chuyển sang dùng Rituximab.

- Rituximab: 375mg/m² da/1 lần/tuần x 4 tuần, dùng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc khác như Prednisolon, Cyclophosphamid đường uống, Vincristin (liều vincristin 1mg/m² da x 1 tuần/lần x 4 tuần).

Định lượng chất ức chế hàng tuần trong đợt điều trị, sau đó kiểm tra ức chế hàng tháng.



Sơ đồ 1: Sơ đồ xử trí khi người bệnh có chất ức chế.

3. VẤN ĐỀ QUẢN LÝ VÀ CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH

- Mỗi người bệnh cần được đăng kí và quản lí tại các trung tâm Hemophilia, có thể người bệnh trong đó có các thông tin: tên, mã số, tuổi, chẩn đoán, mức độ, tình trạng chất ức chế. Người bệnh cần mang theo và xuất trình thẻ mỗi khi đến bệnh viện khám vì các lí do khác.

- Đánh giá và hướng dẫn người bệnh tập phục hồi chức năng sau mỗi đợt chảy máu.

- Đánh giá tổng thể định kì về chức năng cơ khớp tại chuyên khoa cơ xương khớp và/hoặc phục hồi chức năng ít nhất 1 lần/năm.

- Đánh giá về khả năng lấy ven, tình trạng chảy máu, tình trạng sử dụng yếu tố đông máu, chất lượng sống hàng năm.

- Kiểm tra sức khỏe răng miệng định kì mỗi 3-6 tháng.

- Các phẫu thuật, thủ thuật có xâm lấn như nhổ răng, nội soi, lấy khí máu, chọc dịch màng phổi... cần được bổ sung yếu tố đông máu để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

- Các can thiệp ngoại khoa cần được tiến hành tại cơ sở y tế có đủ điều kiện chẩn đoán và điều trị Hemophilia, hoặc có phối hợp với trung tâm Hemophilia và được sử dụng chế phẩm yếu tố đông máu như điều trị tại trung tâm Hemophilia.

- Người bệnh Hemophilia cần được lập phả hệ để xác định sớm những người có khả năng mắc bệnh hoặc khả năng mang gen bệnh trong gia đình.

- Tư vấn và tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình người bệnh Hemophilia.

- Người bệnh Hemophilia vẫn cần được tiêm phòng đầy đủ, đặc biệt là tiêm phòng viêm gan B và viêm gan A nếu chưa nhiễm HBV và HAV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Bá Trục, Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Nữ, Bạch Quốc Khánh, (2011), Hướng dẫn quản lí và điều trị bệnh Hemophilia, Nhà xuất bản Y học.
2. Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart, Ri Liesner, Savita Rangarajan, Kate Talks, Mike Williams and Charles R. Hay, (2013), Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition), British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170.
3. A. Srivastava, A. K. Brewer, E. P. Mauser-Bunchoten, N. S. Key, S. Kitchen, A. Llinas, C. A. Ludlam, J. N. Mahlangu, K. Mulder, M. C. Poon and A. Street; (2012), Guidelines for the management of Hemophilia, Haemophilia (2013), 19, 1–47.
4. Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X, Luke KH, Poon MC, (2012), Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A

children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China, Haemophilia (2012), 1–8.

5. Massimo Franchini, Pier Mannuccio Mannucci (2014), Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand?, British Journal of Haematology, 2014, 165,600–608.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỦ TRƯỞNG

Nguyễn Viết Tiến