

ПРИМЕНА АКТИВИРАНОГ РЕКОМБИНАНТНОГ ФАКТОРА VII ТОКОМ ФИЗИКАЛНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ДЕЦЕ СА ХЕМОФИЛИЈОМ И ИНХИБИТОРИМА

Драгана ЈАНИЋ, Ивана ПЕТРОНИЋ, Лидија ДОКМАНОВИЋ,
Нада КРСТОВСКИ, Јелена ЛАЗИЋ, Предраг РОДИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Физиотерапија је у свакој инвазивној или ортопедској интервенцији на зглобовима неопходна за опоравак болесника и успех интервенције, нарочито код оболелих од хемофилије. На њих је такође нужно применити супституциону терапију. Активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*) успешно је кориштен у лечењу хемофилије са инхибиторима и у припреми за хируршке интервенције, али оптимална супституциона терапија у току периоперативне физикалне терапије није јасно дефинисана.

Приказ болесника Уз преглед литературе приказан је и постсиновијектомијски ток периоперативне рехабилитације и супортивна терапија *rFVIIa* шеснаестогодишњег дечака са хемофилијом А и инхибиторима у високом титру. Рехабилитација је трећег постоперационог дана започета десетодневном применом *rFVIIa* и потом интермитентно настављена на појаву бола. По свршетку физикалне терапије констатована је знатно боља функција оперисаног зглоба, манифестована поновним успостављањем хода без ортопедских помагала.

Закључак Лечење деце са инхибиторима, у циљу постизања оптималних резултата елективних ортопедских интервенција, изискује индивидуални приступ мултидисциплинарног тима.

Кључне речи: активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*); рехабилитација; ортопедске процедуре

УВОД

Мишићно-скелетна дисфункција је последица хемартроза и мишићних хематома и честа је манифестација умерене и тешке хемофилије. Понављана крварења у зглобове доводе до инфламације и хипертрофије синовије, предиспонирају појаву нових крварења и тиме прогресивно оштећују хрскавицу и субхондралну кост [1]. Дугорочно гледано, ово доводи до тешке, болне артропатије и оштећења функције зглоба. Овакви зглобови се у литератури најчешће називају циљним (енгл. *target*) зглобовима. Функционално оспособљавање болесника може се постићи једино ортопедском процедуром. Физиотерапија кључно утиче на опоравак болесника и успех сваке инвазивне или ортопедске интервенције на зглобовима. Ово се у највећој мери односи на болеснике са хемофилијом, будући да је код њих већ присутан низ поремећаја локомоторног система, а не само оперативног подручја. Протокол рехабилитације обухвата преоперациони и постоперациони програм [2].

Преоперациона рехабилитација за циљ има постизање оптималног функционалног капацитета, смањење периоперативне анксиозности, те побољшање болесникове спремности на операцију, постоперациону имобилизацију и период опоравка. Болесник се упознаје са вежбама за истезање мишића, чиме се олакшава спровођење тог режима након операције. Најчешће се препоручује да преоперациона физикална терапија отпочне апроксимативно шест недеља пре планираног захвата. Принципи рада неких центара такви су да се истиче значај преоперационе рехабилитације, до те мере да се и интервенција одлаже уколико болесник није задовољавајуће окончао режим вежби. Преоперационо се врши детаљна обрада зглоба на којем се планира интервенција, али и других зглобова, и њоме су обухваћена мерења покретљивости, мишићне снаге и хода. Улога овако добијених налаза кључна је у осмишљавању адекватног преоперационог и постоперационог програма вежби.

Болесници са хемофилијом су због ризика од крварења дуго након операције неактивни. Периодом неактивности успорава се опоравак јер принудна имобилизација узрокује атрофију мишића, што касније отежава покрете у зглобовима и ход. Због тога је рехабилитација суштински део постоперационог тока након ортопедских интервенција.

Постоје многи стандардизовани протоколи за рехабилитацију хемофиличара након ортопедских процедура [3]. Масажа се користи у сврхе побољшања циркулације и лимфне дренаже, док индивидуално осмишљен протокол вежби служи повећању покретљивости, премда оне могу бити ограничене адхезијом и контрактуром меког ткива око зглоба. Програм рехабилитације најчешће се планира за период од најмање 30 дана.

Појава инхибитора на примењене концентрате фактора VII и IX такође је показатељ лошије контроле крварења у зглоб. Тиме се потенцира значај планирања физикалне рехабилитације и ортопедских мера за најчешће захваћене зглобове, зарад спречавања оптерећења суседних зглобова и, следствено томе, повећања учесталости хеморагијских манифестација. Болесници се, у погледу количине инхибитора, међусоб-

но разликују, и можемо их разврстати на оболеле са ниским титром (мање од 10 *Bethesda* јединица – *BU*) и оне са високим титром. Болесници са ниским нивоом инхибитора, до 10 *BU*, не показују анамнестички пораст титра инхибитора након примене *FVIII* и могу се лечити супрафармаколошким дозама *FVIII*.

У лечењу болесника са високим титром инхибитора, с друге стране, може се прибећи примени активираниог рекомбинантног фактора *VII* (*rFVIIa*) и активираниог протромбинског комплекса (*APCC*). Доза *rFVIIa* која се препоручује за примену у терапијске сврхе износи 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, односно 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ код деце, најпре у интервалима од два до три сата, а потом и у дужим временским распонима. За успешно лечење већине зглобних крварења најчешће је довољно применити три дозе препарата, с тим да фреквентност давања зависи од клиничке процене постигнуте контроле крварења. Најкрупнији приговор против спровођења ове терапије је висока цена препарата, међутим – будући да су трошкови лечења од компликација лоше контролисаних хеморагија код болесника са високим титром инхибитора далеко од занемарљивих, ова је терапија економски оправдана. Скандинавске земље и САД предњаче у употреби *rFVIIa* у кућном лечењу од минорних и умерених крварења болесника са инхибиторима [4]. Током последње декаде *rFVIIa* је, нарочито у припреми за хируршке интервенције, успешно кориштен у лечењу од хемофилије са инхибиторима [5].

Проблеми у избору адекватне профилактичке и супституционе терапије у току периоперативне рехабилитације у хемофилији са инхибиторима илустровани су у приказу болесника.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код шеснаестогодишњег дечака са тешком хемофилијом *A* и присуством инхибитора од 3 *BU* још од шесте године, леченог *FVIII* (80-100 U/kg) од рекурентних хемартроза, развила се хемофилична артропатија десног колена другог стадијума по скали Арнолда Хилгартнера (Слика 1). Због фиксираности колена у флексији од 15° није могао да се ослони на десну ногу и ходао је уз помоћ штака (Слика 2). Одлучено је да се изврши хируршка синовијектомија. Титар инхибитора је у преоперационој припреми износио 12 *BU*. С обзиром на то да је дечак имао и више епизода холециститиса и да је поред синовијектомије током оперативног захвата ултразвучно потврђена холелитијаза (Слика 3), жучна кеса је одстрањена и извршена је превентивна апендектомија. Била је то прва трострука операција код детета са хемофилијом и инхибиторима изведена уз супституциону терапију *rFVIIa*, чији је приказ објављен 2007. године [6]. Терапији *rFVIIa* приступило се на почетку операције болусном дозом од 10,8 mg на телесну тежину од 89 kg (121 $\mu\text{g}/\text{kg}$), да би потом, у наредних 24 часа, болесник на свака два сата

примао дозу од 8,4 mg (94 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Другог дана терапије временски распон давања препарата повећан је на три сата. Трећег дана по операцији он је износио четири сата, све до устаљења временског интервала давања препарата на шест сати, које је трајало од петог до десетог постоперационог дана. Дечак је за девет дана терапије укупно примио 4,9 mg/kg *rFVIIa*.

Због бола, отока и ограничене покретљивости (флексије и екстензије) десног колена започета је преоперациона рехабилитација вишесеријским комбинацијским физикалним процедурама. Примењене су електрофореза и интерферентне струје на колено у серији од десет терапија, а потом и галванизација на десну ногу и електростимулација квадрицепса, двадесет терапија уз дозирање вежбање. Ове процедуре примењиване су наизменично, те је тиме остварен континуитет терапије у два месеца која су претходила операцији.

Примарна терапија након операције подразумева је мировање, елевацију ноге и хладне облоге. Трећег постоперационог дана започета је физикална терапија интерферентним струјама на оперисано колено, уз активне покрете суседних зглобова и двадесет терапија електростимулације квадрицепса Швелстромовом (*Schwellstrom*) врстом експоненцијалних струја. После десете терапије интерферентним струјама 1-100 Hz настављено је лечење дијадинамичним



СЛИКА 1. Радиограм десног колена који је, према скали Арнолда Хилгартнера, сврстан у други стадијум. Остеопорозне промене, задебљана епифиза и непостојање субхондралних цисти су на њему видљиви.

FIGURE 1. Radiography of the right knee in our patient showing osteoporosis, epiphyseal overgrowth, no subchondral cysts (stage II according to Arnold Hilgartner scale).



СЛИКА 2. Хемартроза десног колена и хипотрофија мишића потколенице.

FIGURE 2. Haemarthrosis of the right knee with distal muscle hypotrophy.



СЛИКА 3. Задебљала и фиброзно измењена синовија након екстирпације у рекурентној хемартрози колена.

FIGURE 3. Thick and fibrous synovia following extirpation in our patient with recurrent haemarthrosis of the right knee.

струјама, прецизније – десет терапија надражајним (кратким) и аналгетским (дугим) обликом. По зарастању ране у лечење је уведена петнаестократна електрофореза калијум-јодидом. Од аналгетских процедура, на болне тачке на колелу са по пет терапија у серији примењивана је транскутана електронервна стимулација од 100 Hz и ласер од 10 Hz. Најпре су извођене изометријске вежбе, а потом вежбе за повећање обима покрета колена, активне по принципу: више понављања, мање оптерећења, дозирана пасивност, избегавање пуног обима покрета зглоба. Вежбе других зглобова на оба доња екстремитета такође су извођене. Успостављена је вертикализација уз постепено ослонац на штакама до пуног ослонаца у обући са силиконским улошцима и корекција хода. Континуирано је праћено повећање обима покрета зглоба, екстензије и флексије десног колена. Мануелним мишићним тестом испитивана је снага мишића, са посебном пажњом на квадрицепсу.

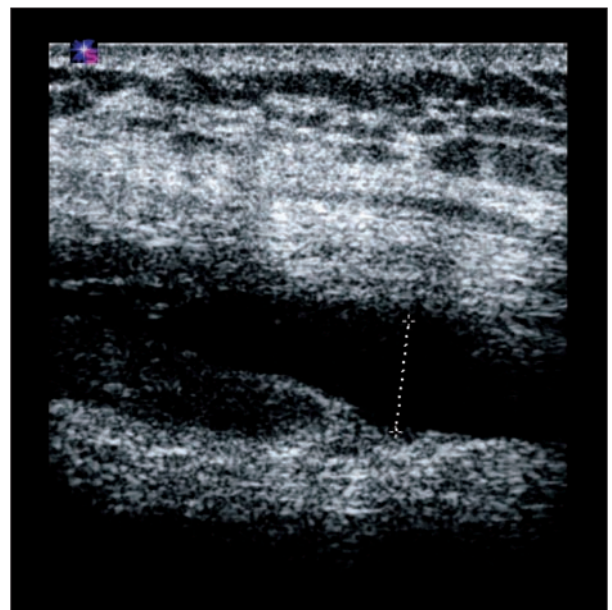
Током рехабилитације нису забележене епизоде крварења или друге компликације. Редовне ултразвучне контроле оперисаног колена показале су знат-

ну редукцију постоперационе интраартикуларне ефузије. Дечак је од десетог до четрнаестог дана примао по једну дозу *rFVIIa* дневно, непосредно пре физикалне терапије. Терапија је потом настављена само онда када се током рехабилитације јављао бол, што се током једномесечне физиотерапије десило у четири наврата. У три такве епизоде примењена је једна доза *rFVIIa* од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, а у четвртој две дозе у временском распону од три сата. Исход ортопедске интервенције процењен је констатовањем доброг општег стања болесника, са знатним побољшањем флексионог деформитета на 5° и одсуством крварења у синовијектомирани зглоб. По завршетку физикалног третмана дечак је ходао без штака и других помагала.

ДИСКУСИЈА

Појава инхибитора значајно умањује квалитет живота деце са хемофилијом. Могућности физикалне терапије су код ових болесника сужене. У стручној литератури може се наћи мали број приказа физикалне терапије у хемофилији са инхибиторима – како по питању примене различитих поступака, тако и у погледу припреме супституционом терапијом за рехабилитациони третман [7].

У раду Хилијарда (*Hilliard*) и сарадника [8] приказана су искуства аутора у рехабилитационом лечењу три дечака са хемофилијом и инхибиторима у опсегу 12-122 BU, са понављаним епизодама крварења, таквим да су изискивале хоспитализацију. Аутори наводе да стратегија рехабилитације након крварења у зглобове мора за циљ имати одржавање свих покрета у зглобу и мишићне покретљивости, повећање мишићне снаге и превенцију мишићне атрофије.



СЛИКА 4. Постоперациони ултразвучни снимак десног колена са видљивим изливом дебљине 8,1 mm.

FIGURE 4. Postoperative ultrasound of the right knee in our patient, showing effusion measuring 8.1 mm.

Код њихових пацијената спроведен је програм модификованих вежби који је, уместо изотоничких вежби истезања, превасходно укључивао изометричке вежбе уз коришћење хидротерапије и дозиране тежине ослонца и удлаге.

Савременим стандардима лечења предвиђена је профилактичка примена супституционе терапије три пута недељно код деце са хемофилијом А и два пута недељно код деце са хемофилијом В. Уколико је овакав приступ немогућ и ако се код детета већ развио такозвани циљни зглоб, треба приступити секундарној профилакси. Током секундарне профилаксе спроводи се и физикална рехабилитација [9].

rFVIIa се у нашем искуству показао незаменљивим у лечењу епизода крварења болесника са инхибиторима. Познато је, међутим, да примена супституционе терапије док болесник већ крвари у зглоб јесте фактор ризика за настанак оштећења зглоба. Спровођење профилактичке терапије применом *rFVIIa* по моделу устаљеном у лечењу од класичне хемофилије А и В није могуће, пре свега због кратког полуживота лека. Како је за хемофиличаре без инхибитора секундарна профилакса добра алтернатива која омогућава смањење броја епизода крварења и успоравање деструкције зглоба, извршено је неколико покушаја примене секундарне профилаксе *rFVIIa* на хемофиличаре са инхибиторима [7, 10].

Већина радова који обрађују ову проблематику заправо су опсервационе студије [11]. Конкл (*Konkle*) и сарадници [12] су 2007. године објавили рандомизирано, проспективно клиничко истраживање употребе *rFVIIa* у секундарној профилакси код хемофиличара са инхибиторима. Овом студијом било је обухваћено 22 болесника са високим титром инхибитора у трајању од девет месеци – три месеца пре профилактичког периода, три месеца током и три месеца након њега. Болесници су рандомизирани у односу на дозу од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *rFVIIa* даване једном дневно. Измерени број епизода крварења за време трајања профилаксе поређен је са претходним и накнадним тромесечним периодима. Терапијом од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *rFVIIa* месечни број епизода крварења редукован је са 5,6 на 3 епизоде, док се лечењем 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *rFVIIa* учесталост крварења смањила са 5,3 епизоде на 2,2. Значајна редукација броја епизода крварења одржавала се и у постпрофилактичком периоду у оба режима примене *rFVIIa*. У грани рандомизације од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ *rFVIIa* ефективна редукација учесталости крварења је била 45%, наспрам 59% у грани са 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Иако се ова редукација односила на све типове крварења, ефекти су били најизраженији у спонтаном крварењу у зглобовима, циљне зглобове поготову. Споредних тромбоемболијских дејстава ове терапије није било. Профилакса *rFVIIa* одразила се на све параметре везане за квалитет живота и повољно, статистички значајно утицала на самопроцену квалитета живота и смањење броја болничких дана, одсуства из школе или са посла и употребе помагала за ход. Укупно гледано, студи-

ја је демонстрирала ефикасност и поузданост *rFVIIa* у секундарној профилакси хемофиличара са инхибиторима који имају честе епизоде крварења. Резултати су у обе гране рандомизације били слични, те због малог броја обрађених случајева из ове студије не може проистећи препорука о одабиру дозе.

Фармакокинетске студије фаворизују употребу већих доза *rFVIIa* [13]. Наиме, испитивањем механизма дејства *rFVIIa* и проучавањем карактеристика крвног угрушка тромбоеластографским методама утврђено је да се применом доза *rFVIIa* већих од стандардних постиже већа структурна стабилност угрушка и његова мања подложност фибринолизи. У последњих неколико година је клиничко искуство показало да је, уколико се доза *rFVIIa* у првој инфузији повећа у односу на стандардну од 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, потреба за применом накнадних доза мања. Студија Каваклија (*Kavakli*) и сарадника [14] била је прва која је поредила ефикасност и поузданост два режима примене *rFVIIa* у лечењу крварења у зглобове код особа са хемофилијом и инхибиторима. Њом је установљено то да се ефикасност у постизању хемостазе једнократном дозом *rFVIIa* од 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ не разликује од оне издејствоване троструком дозом од 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ датом у временском распону од три сата, и да у оба терапијска сценарија она износи око 90%. Друга рандомизирана клиничка студија, она коју су објавили Сантагостино (*Santagostino*) и сарадници [15], показала је да је ефикасност једнократне дозе *rFVIIa* у контроли крварења чак већа од постигнућа стандардним режимом.

Из студија о секундарној профилакси да се извести закључак да је примена *rFVIIa* једном дневно клинички делотворна [16]. Изостајање крварења током физикалне терапије којој је приказани болесник приступио након ортопедске интервенције, од десетог до четрнаестог дана спровођене уз једну дневну примену *rFVIIa*, потврђује успешност овог клиничког програма.

Лечење деце са инхибиторима, у циљу обезбеђивања оптималне неге, изискује индивидуални приступ мултидисциплинарног тима. У нашем приказу описани су принципи супституционе терапије спровођене током програма рехабилитације, као и пре и након операције, који могу бити корисни лекарима закупањем проблематиком деце са хемофилијом и инхибиторима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roensdaal G, Lafaber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12(3):117-21.
2. World Federation of Hemophilia. Musculoskeletal Complications of Hemophilia: The Joint; Treatment of Hemophilia monograph no. 6. [Online] [access 2007 November]. Available from URL http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Musculoskeletal_Physiotherapy/TOH-6_English_%20Joint.pdf.
3. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12(3):108-12.
4. von Depka M. Managing acute bleeds in the patient with haemophilia and inhibitors: options, efficacy and safety. *Haemophilia*

- 2005; 11(1):18-23.
5. Ludlam C. Identifying and managing inhibitor patients requiring orthopaedic surgery - the multidisciplinary team approach. *Haemophilia* 2005; 11(1):7-10.
 6. Janic D, Brdar R, Krstic Z, et al. Successful concurrent triple surgery in an adolescent patient with haemophilia A and inhibitors treated with recombinant factor VIIa. *Haemophilia* 2007; 13:214-6.
 7. Morfini M, Rodrigues-Martorell J, Scaraggi A, Borel-Derlon A. Prophylaxis of bleeding episodes in hemophilia A patients with inhibitors using rFVIIa: a multicenter experience. *Haemophilia* 2006; 12(2):57-69.
 8. Hilliard P, Cottingham D, Stain AM. Rehabilitation challenges in mild haemophilia A boys who developed high titre inhibitors: three case studies. *Haemophilia* 2000; 6:401-6.
 9. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. *Thromb Haemost* 2006; 96(4):433-40.
 10. Tagliaferri A, Rivolta G, de Fanti A, Pattacini C, Negri N, Iyyi G. Prophylaxis with rFVIIa during immuno-tolerance treatment in a haemophilic child with a target joint. *Haemophilia* 2006; 2:107-10.
 11. Young G, McDaniel M, Nugent DJ. Prophylactic recombinant factor VIIa in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11(3):203-7.
 12. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomised, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007; 5(9):1904-13.
 13. Pusateri AE, Ryan KL, Delgado AV, et al. Effects of increasing doses of activated recombinant factor VII on haemostatic parameters in swine. *Thromb Haemost*. 2005; 93(2):275-83.
 14. Kavakli K, Makris M, Zufikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. NovoSeven trial (F7HAEM-1510) investigators. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4):600-5.
 15. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):367-71.
 16. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European haemophilia centres. *Haemophilia* 2007; 13(5):502-7.

REHABILITATION IN HAEMOPHILIC CHILDREN WITH INHIBITORS USING RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII

Dragana JANIĆ, Ivana PETRONIĆ, Lidija DOKMANOVIĆ, Nada KRSTOVSKI, Jelena LAZIĆ, Predrag RODIĆ
University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

INTRODUCTION During invasive and orthopaedic procedure of the joints, physical therapy is a necessary modality for successful recovery, especially in patients with haemophilia. These patients require concurrent substitution therapy. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) has been successfully used in treating haemophilia with inhibitor, especially during preoperative preparation. Nevertheless, optimal substitution therapy during perioperative physical therapy has been poorly defined.

CASE OUTLINE In our paper, we review the literature and the course of perioperative rehabilitation after synovectomy in a 16-year-old haemophilic patient with high-titre inhibitor, treated with rFVIIa. Rehabilitation was started on day 3 after surgery, with rFVIIa substitution lasting ten days and followed by intermittent dosages during episodes of pain. After concluding physical treatment, a significantly better function of

the operated joint was recorded, which led to the recovery of walking without orthopaedic aid.

CONCLUSION Patients with inhibitors require individualized approach of a multidisciplinary team in order to achieve optimal results in elective orthopaedic procedures.

Key words: recombinant activated factor VII (rFVIIa); rehabilitation; orthopaedic procedures

Dragana JANIĆ
Univerzitetaska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel.: 011 2060 690, 2060 691
Faks: 011 2684 672
E-mail: dragana.janic@udk.bg.ac.yu

* Rad je osvojio treću nagradu u kategoriji „Urođeni poremećaji hemostaze i stечени poremećaji hemostaze usled hematoloških обољења”.