

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 472 /QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 29 tháng 02 năm 2024

QUYẾT ĐỊNH

**Về việc Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị, chăm sóc, theo dõi
và quản lý người bệnh Hemophilia**

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

*Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh số 15/2023/QH15 ngày 09 tháng 01 năm 2023;
Căn cứ Nghị định số 95/2022/NĐ-CP ngày 15 tháng 11 năm 2022 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 15 tháng 12 năm 2022 của Hội đồng chuyên môn
nghiệm thu Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia được thành lập
theo Quyết định số 2290/QĐ-BYT ngày 24/8/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế;*

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, điều trị, chăm sóc, theo dõi và quản lý người bệnh Hemophilia”.

Điều 2. Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị, chăm sóc, theo dõi và quản lý người bệnh Hemophilia” được áp dụng tại các cơ sở khám, chữa bệnh trong cả nước, nơi có đủ điều kiện thực hiện.

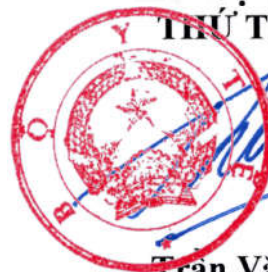
Điều 3. Quyết định này có hiệu lực từ ngày ký, ban hành và thay thế Quyết định số 4984/QĐ-BYT ngày 16 tháng 9 năm 2016 về “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia sửa đổi, bổ sung” và Quyết định số 3407/QĐ-BYT ngày 06 tháng 6 năm 2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế về “Hướng dẫn quản lý và điều trị hemophilia tại y tế cơ sở”.

Điều 4. Các ông bà: Chánh Văn phòng Bộ, Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Chánh thanh tra Bộ, Cục trưởng, Vụ Trưởng các 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



Trần Văn Thuấn

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ, CHĂM SÓC, THEO DÕI VÀ QUẢN LÝ NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA

(Ban hành kèm theo Quyết định số 472.. /QĐ-BYT ngày 29 tháng 02 năm 2024 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị, chăm sóc, theo dõi và quản lý người 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 hiện nay có trên 10.000 người bệnh và 50.000 người mang gen bệnh.

Để có được sức khỏe tốt, ít bị di chứng, có thể tham gia các hoạt động xã hội (lao động, học tập, công tác...) thì người bệnh không chỉ cần được chẩn đoán, điều trị nội trú tại một trong các cơ sở điều trị bệnh hemophilia, mà còn cần được quản lý, theo dõi, chăm sóc bởi nhiều chuyên khoa, điều trị sớm khi có chảy máu, điều trị ngăn ngừa chảy máu và giải cảm ứng miễn dịch bằng cách bổ sung tác nhân đông máu ngay tại cơ sở y tế, cũng như tại cộng đồng (nơi sinh sống, lao động, học tập, công tác...) sau khi đã được điều trị ổn định tại cơ sở điều trị bệnh hemophilia. Việc có một hướng dẫn đầy đủ về chẩn đoán, điều trị, quản lý, chăm sóc, theo dõi bệnh nhân hemophilia là hết sức cần thiết. Hướng dẫn này gồm 3 phần: Phần A hướng dẫn chẩn đoán và điều trị; phần B hướng dẫn quản lý, chăm sóc và theo dõi người bệnh; phần C trách nhiệm thực hiện của các bên.

2. MỘT SỐ KHÁI NIỆM

2.1. Điều trị ngăn ngừa chảy máu

Là phương pháp điều trị bằng cách bổ sung tác nhân đông máu định kỳ để ngăn ngừa xảy ra tình trạng chảy máu.

2.2. Điều trị chảy máu sớm

Là bổ sung yếu tố VIII hoặc yếu tố IX càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong vòng 02 giờ sau khi có chảy máu để cầm máu cho người bệnh.

2.3. Cơ sở điều trị hemophilia

Là các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh điều trị bệnh hemophilia đáp ứng đủ các điều kiện theo quy định.

2.4. Cơ sở y tế

- Là các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh đã được cấp Giấy phép hoạt động khám bệnh, chữa bệnh.

Vlaul

- Nhân viên y tế đã được cấp chứng chỉ hành nghề khám bệnh, chữa bệnh.

2.5. Người bệnh hemophilia

Là người bệnh đã được cơ sở điều trị hemophilia chẩn đoán mắc bệnh hemophilia.

2.6. Thân nhân của người bệnh theo quy định tại Luật Khám bệnh, chữa bệnh số 15/2023/QH15.

A. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA

1. CHẨN ĐOÁN

1.1 Chẩn đoán xác định

1.1.1. Lâm sàng:

- Người bệnh thường là nam giới, hiếm gặp ở nữ giới.
- Bệnh thường biểu hiện từ khi còn nhỏ, thông thường ở độ tuổi tập đi đối với người bệnh mức độ nặng, muộn hơn với người bệnh mức độ trung bình và nhẹ;
 - Chảy máu khớp, cơ, dưới da, niêm mạc... lâu cầm, xuất hiện tự phát hoặc sau chấn thương, tái phát nhiều lần, đặc biệt là ở khớp, cơ;
 - Chảy máu kéo dài bất thường sau chấn thương hoặc phẫu thuật;
 - Biến dạng khớp, teo cơ do chảy máu nhiều lần;
 - Tiền sử gia đình: có người nam giới liên quan họ mẹ bị chảy máu lâu cầm.

1.1.2. Xét nghiệm:

- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (Activated partial thromboplastin time – APTT) kéo dài;
- Định lượng yếu tố VIII: giảm dưới 40% (bệnh Hemophilia A);
- Định lượng yếu tố IX: giảm dưới 40% (bệnh Hemophilia B);
- Các xét nghiệm: số lượng tiểu cầu, thời gian prothrombin (prothrombin time – PT), thời gian thrombin (thrombin time – TT), fibrinogen, định lượng yếu tố von Willebrand bình thường.

1.2. Chẩn đoán mức độ

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

- Mức độ nặng: dưới 1 %;

- Mức độ trung bình: từ 1 % đến 5 %;
- Mức độ nhẹ: từ trên 5 % đến dưới 40 %.

1.3. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt:

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

1.3.1. Bệnh von Willebrand:

Cũng biểu hiện chảy máu và giảm yếu tố VIII. Tuy nhiên:

- *Lâm sàng:*
 - + Gặp ở cả nam giới và nữ giới;
 - + Biểu hiện chính là chảy máu niêm mạc, ít gặp chảy máu cơ khớp.
- *Xét nghiệm:*
 - + Phân tích chức năng tiểu cầu (platelet function assay – PFA): 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 von Willebrand kháng nguyên (vWF:Ag): giảm;
 - + Định lượng yếu tố von Willebrand hoạt tính (vWF:Act): giảm;
 - + Ngưng tập tiểu cầu với Ristocetin giảm, còn với các chất kích tập tiểu cầu khác thì bình thường.

1.3.2. Các nguyên nhân khác gây APTT kéo dài:

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

- *Do 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 hoặc kininogen trọng lượng phân tử cao bẩm sinh:*
 - + Gặp ở cả nam giới và nữ giới;
 - + Lâm sàng không có biểu hiện chảy máu bất thường;

+ Định lượng thấy giảm một trong các yếu tố XII, prekallikrein hoặc kininogen trọng lượng phân tử cao.

b) Do có chất ức chế:

- Hemophilia mắc phải:

+ *Lâm sàng*: 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 hoặc yếu tố IX.

- Kháng thể kháng phospholipid:

Đa số các trường hợp không có biểu hiện lâm sàng, một số nằm trong hội chứng kháng phospholipid thì có thể biểu hiện lâm sàng như sau:

+ *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;
- Kháng đông nội sinh không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ: dương tính;
- Kháng thể kháng phospholipid như: kháng đông lupus (lupus anticoagulation – LA), anti – cardiolipin, anti- β 2 glycoprotein...: dương tính 2 lần, cách nhau ít nhất 12 tuần.

1.4. Phát hiện và đánh giá triệu chứng chảy máu

- Siêu âm cơ, khớp phát hiện chảy máu. Trường hợp cần thiết có thể chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI);

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng sắt, ferritin để đánh giá tình trạng thiếu máu;

- Cây dịch vết thương khi có vết thương hở; cấy máu khi nghi ngờ có nhiễm trùng...;

- Siêu âm ổ bụng định kỳ mỗi 3 – 6 tháng, khi nghi ngờ chảy máu hoặc có bệnh lý liên quan đến ổ bụng;

- Chụp cắt lớp vi tính (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.

1.5. Chẩn đoán nguyên nhân

Để chẩn đoán được nguyên nhân gây bệnh, cần xác định đột biến gen yếu tố VIII hoặc yếu tố IX và các tổn thương di truyền có liên quan.

Do đặc điểm tổn thương di truyền trên gen F8 và F9 khác nhau nên phác đồ chẩn đoán phân tử cho bệnh hemophilia A và hemophilia B cũng khác nhau.

Trình tự xét nghiệm đối với người bệnh hemophilia A mức độ nặng là: đảo đoạn intron 22, nếu âm tính thì tìm đảo đoạn intron 1, nếu âm tính với đảo đoạn intron 1 thì tiếp tục giải trình tự gen, nếu sau giải trình tự gen không phát hiện đột biến thì cần làm xét nghiệm khuếch đại đầu dò đa mồi dựa vào phản ứng nối (Multiplex Ligation – dependent Probe Amplification – MLPA) để phát hiện các đột biến mất đoạn/lặp đoạn lớn. Với những người bệnh hemophilia A mức độ trung bình và nhẹ và tất cả người bệnh hemophilia B cần thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen, nếu sau giải trình tự gen không phát hiện đột biến thì cần làm xét nghiệm MLPA để phát hiện các đột biến mất đoạn/lặp đoạn lớn.

1.6. Chẩn đoán biến chứng

1.6.1. Xuất hiện chất ức chế yếu tố VIII hoặc yếu tố IX

a) Một số định nghĩa:

- Chất ức chế là 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.

- Chất ức chế dương tính khi kiểm tra bằng phương pháp Bethesda hoặc Bethesda có cải tiến Nijmegen ghi nhận hiệu giá $> 0,6$ đơn vị Bethesda (Bethesda unit, viết tắt là BU) đối với yếu tố VIII và $\geq 0,3$ BU trở lên đối với yếu tố IX.

- Ức chế đáp ứng thấp là ức chế có hiệu giá < 5 BU; ức chế đáp ứng cao là ức chế ≥ 5 BU.

b) Thời điểm cần kiểm tra chất ức chế:

- Định kỳ mỗi 6 tháng, đặc biệt là với những người bệnh mới được chẩn đoán;

- Trong vòng 4 tuần kể từ thời điểm mũi tiêm cuối cùng sau khi được điều trị tích cực bằng yếu tố (ví dụ điều trị hàng ngày bằng yếu tố (VIII/IX) và từ 5 ngày trở lên);

- Trước phẫu thuật hoặc can thiệp có nguy cơ chảy máu;

- Bất cứ khi nào nếu thấy lâm sàng đáp ứng kém với điều trị, kết quả định lượng yếu tố VIII hoặc yếu tố IX thấp hơn liều đã tính toán và/hoặc thời gian bán hủy của yếu tố rút ngắn.

1.6.2. Lây nhiễm virus qua đường truyền máu:

Cần kiểm tra bằng xét nghiệm HBV, HCV, HIV trước khi điều trị, định kỳ 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.

1.6.3. Các biến chứng hệ cơ, xương, khớp:

Để chẩn đoán biến chứng, tùy thuộc tổn thương mà có các chỉ định khác nhau, như: siêu âm cơ, khớp...; chụp X-Quang xương khớp từ 6-12 tháng/lần hoặc khi có bất thường. Trường hợp cần thiết có thể chụp MRI.

1.6.4. Các biến chứng khác:

Tùy thuộc vào tình trạng người bệnh để có chỉ định xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh và thăm dò chức năng phù hợp.

1.7. Chẩn đoán người mang gen hemophilia

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

- Có ít nhất 2 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.

1.7.2. Người phụ nữ có khả năng mang gen khi thỏa mãn một 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;
- Có mẹ, dì, chị em ruột, chị em họ, bà ngoại, cháu gái... là người mang gen.

Lưu ý : Cần định lượng yếu tố VIII hoặc yếu tố IX cho tất cả những người mang gen và có khả năng mang gen bệnh. Người có nồng độ yếu tố VIII hoặc yếu tố IX dưới 40 % thì được coi là người mang gen có triệu chứng và phân loại độ nặng tương tự như người bệnh hemophilia. Đối với những người nghi ngờ mang gen cần làm thêm xét nghiệm phân tích di truyền để xác định chính xác.

1.8. Chẩn đoán trước sinh thai nhi mang gen hemophilia

Thực hiện tại các cơ sở chuyên khoa, có sự phối hợp giữa các chuyên khoa, như 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.

1.8.1. Đối tượng:

Là những phụ nữ mang gen hoặc có khả năng mang gen bệnh hemophilia đang có thai.

1.8.2. Phương pháp:

Xét nghiệm ADN của thai nhi bằng sinh thiết gai rau ở tuần thai thứ 9 đến tuần thứ 14, hoặc chọc hút tế bào nước ối ở tuần thai thứ 16 đến tuần thứ 20.

1.9. Chẩn đoán trước chuyển phôi

1.9.1. Mục đích:

Để lựa chọn những phôi thai không mang gen bệnh hemophilia.

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

1.9.2. Đối tượng:

Phụ nữ mang gen hemophilia hoặc vợ của người bệnh hemophilia.

1.9.3. Phương pháp:

Handwritten signature

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. Nguyên tắc

- Cần áp dụng PRICE để bảo vệ và hỗ trợ cầm máu (PRICE là chữ viết tắt của các từ tiếng Anh sau: **Protect = bảo vệ, Rest = nghỉ ngơi, Ice = chườm đá, Compression = băng ép, Elevation = nâng cao chỗ tổn thương**) (chi tiết tại Phụ lục 1).

- Bổ sung tác nhân đông máu định kỳ đối với các trường hợp có kiểu hình nặng để ngăn chặn các đợt chảy máu tự nhiên xảy ra.

- Khi bị chảy máu cần bổ sung yếu tố VIII hoặc yếu tố IX đủ để cầm máu càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 2 giờ kể từ khi có chảy máu. Nếu nghi ngờ chảy máu cần điều trị ngay.

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

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

2.2. Thuốc và chế phẩm điều trị

- Yếu tố VIII hoặc yếu tố 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.

Tuy nhiên, nồng độ yếu tố VIII, yếu tố IX trong chế phẩm huyết tương và huyết tương tươi đông lạnh thấp, dễ gây quá tải tuần hoàn, vì vậy chỉ dùng khi không có chế phẩm khác thay thế.

2.3. Cách tính liều yếu tố đông máu

2.3.1 Đối với Hemophilia A:

$$\text{Yếu tố VIII cần dùng (đơn vị - IU)} = (\text{VIII}_{\text{cd}} - \text{VIII}_{\text{bn}})\% \times \text{P}(\text{kg}) / 2$$

Trong đó:

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

Lưu ý: Đối với yếu tố VIII thông thường, thời gian bán hủy từ 8 - 12 giờ, vì vậy, trường hợp chảy máu nặng, ở vị trí nguy hiểm thì cần bổ sung mỗi 8 - 12 giờ.

2.3.2. Đối với Hemophilia B:

Do thời gian bán hủy của yếu tố IX từ 18 – 24 giờ, vì vậy, cứ 24 giờ một lần cần phải bổ sung yếu tố IX theo công thức sau:

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

Trong đó:

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

Lưu ý: Đối với yếu tố VIII hoặc yếu tố 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.

2.4. Điều trị chảy máu

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

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

Tình trạng bệnh	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 lâu hơn nếu chưa đáp ứng hoàn toàn

Paul

Tình trạng bệnh		Hemophilia A		Hemophilia B	
		Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)	Nồng độ cần đạt (%)	Thời gian duy trì (ngày)
Cơ (không có tổn thương thần kinh đi kèm, trừ cơ thất lưng chậu)		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 thất lưng chậu 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
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 chế phẩm có chứa yếu tố VIII/IX 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.

2.5. Điều trị hỗ trợ

2.5.1. Thuốc ức chế tiêu fibrin: Acid tranexamic

- Chỉ định: khi có chảy máu, đặc biệt là chảy máu niêm mạc;

caus

- Chống chỉ định: đái máu, phẫu thuật lồng ngực;
- Liều lượng và đường dùng: 10mg/kg x 2 – 3 lần/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc 15 – 25 mg/kg cân nặng x 3 – 4 lần/ngày uống; dùng trong 5 – 10 ngày.

- Lưu ý:

+ Acid tranexamic có thể dùng đơn độc hoặc dùng kết hợp với liệu tiêu chuẩn yếu tố đông máu bao gồm cả yếu tố bắc cầu (phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa Activated Prothrombin Complex Concentrate – aPCC hoặc rFVIIa).

+ Acid tranexamic chống chỉ định dùng cho người bệnh hemophilia B điều trị bằng phức hợp prothrombin cô đặc do làm tăng nguy cơ huyết khối.

2.5.2. Desmopressin: Làm tăng nồng độ yếu tố VIII của người bệnh bằng cách giải phóng từ kho dự trữ.

- Chỉ định cho hemophilia A mức độ nhẹ và trung bình, cần làm test đánh giá hiệu quả trước khi dùng thuốc.

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

- Liều dùng:

+ 0,3 đến 0,4 μg (mi-cro-gam)/kg cân nặng/ngày, pha với 50 -100ml nước muối sinh lí, truyền tĩnh mạch trong 20 – 30 phút; hoặc

+ 150 μg xịt mũi định liều chuẩn, 01 nhát/mỗi mũi; với người dưới 40 kg chỉ cần xịt 1 nhát là đủ.

- Cần hạn chế dịch truyền và nước uống, theo dõi Natri máu do có thể gây hạ Natri.

- Chống chỉ định cho trẻ dưới 2 tuổi.

2.5.3. Corticoid

- Chỉ định: viêm khớp sau khi đã ngừng chảy máu;

- Liều lượng: từ 0,5 – 1 mg/kg cân nặng;

- Thời gian sử dụng: dưới 2 tuần.

2.5.4. Giảm đau : paracetamol, paracetamol kết hợp codein ;

2.5.5. An thần

2.5.6. Tập phục hồi chức năng hàng ngày và sau mỗi đợt chảy máu

2.6. 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).

2.7. 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 sàng lọc chất ức chế và 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 cơ sở điều trị hemophilia và được sử dụng chế phẩm yếu tố đông máu như điều trị tại cơ sở điều trị hemophilia.

2.8. Điều trị ngăn ngừa chảy máu

2.8.1. Nguyên tắc:

- Bổ sung định kỳ tác nhân đông máu cho những người bệnh mức độ nặng và mức độ trung bình có kiểu hình nặng (tần suất chảy máu cao, chảy máu các vị trí nguy hiểm như não, xuất huyết tiêu hoá, chảy máu trong ổ bụng, tụ máu sau phúc mạc, có khớp đích...) để ngăn ngừa xảy ra tình trạng chảy máu.

- Bắt đầu sớm sau khi có chảy máu khớp lớn (là một trong các khớp vai, khuỷu, háng, gối, cổ chân) lần thứ nhất và trước lần chảy máu khớp lớn lần thứ hai và trước 03 tuổi.

- Ưu tiên sử dụng chế phẩm có thời gian bán hủy dài, đường dùng thuận tiện để giảm số lần tiêm truyền cho người bệnh, đặc biệt là trẻ nhỏ.

2.8.2. Đối tượng áp dụng và chế phẩm sử dụng:

- Hemophilia A không có chất ức chế: sử dụng yếu tố VIII hoặc Emicizumab.

- Hemophilia A có chất ức chế: sử dụng Emicizumab.

- Hemophilia B: sử dụng yếu tố IX.

2.8.3. Liều lượng:

Liều lượng và khoảng cách giữa các lần tiêm phụ thuộc vào đặc điểm của mỗi người bệnh như tuổi, khả năng tiêm tĩnh mạch ngoại biên, hoạt động thể lực,

đặc điểm chảy máu, đặc điểm tổn thương xương khớp, dược động học của yếu tố VIII, yếu tố IX của chính người bệnh đó..., tuy nhiên liều thông thường như sau:

a. Yếu tố VIII hoặc yếu tố IX tiêu chuẩn:

- Hemophilia A: từ 10 – 20 IU/kg/lần x 2 – 3 lần/tuần;
- Hemophilia B: từ 10 – 20 IU/kg/lần x 1 – 2 lần/tuần;

b. Yếu tố VIII/IX có thời gian bán hủy kéo dài:

Liều lượng, khoảng cách giữa các lần tiêm tùy thuộc vào từng chế phẩm.

c. Emicizumab:

Thuốc được sử dụng tiêm dưới da để điều trị ngăn ngừa chảy máu cho người bệnh hemophilia A, trong đó:

- Liều nạp: 3 mg/kg/lần/tuần, sử dụng trong 4 tuần.
- Liều duy trì: chọn một trong ba cách dùng sau đây, bắt đầu từ tuần thứ 5:
+ 1,5 mg/kg/tuần (dùng hàng tuần), hoặc
+ 3 mg/kg/mỗi 2 tuần, hoặc
+ 6 mg/kg/mỗi 4 tuần.

2.8.4. Lưu ý

Có thể gây buồng tiêm tĩnh mạch dưới da nếu khó lấy tĩnh mạch ngoại biên.

2.9. Điều trị kiểm soát chảy máu sớm

Cần được thực hiện trong vòng 2 giờ kể từ khi có dấu hiệu chảy máu (chi tiết tại Phụ lục 2).

Liều lượng 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 2 dưới đây.

Bảng 2: 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 yếu tố VIII hoặc yếu tố IX cần đạt (%)	Thời gian điều trị	Ghi chú
Chảy máu thông thường			
- Chảy máu cơ (trừ cơ thất lưng chậu) - Chảy máu khớp - Chảy máu chân răng, lưỡi, môi	10 – 20	1 – 3 ngày	Nếu sau 3 ngày không chuyển biến, người bệnh phải

Clau

- Đứt tay			đến khám và điều trị tại bệnh viện.
Chảy máu phức tạp: Cần nhập viện để điều trị nội trú trong vòng 48 giờ , liệu điều trị trước khi chuyển người bệnh đến bệnh viện như sau:			
- Chảy máu cơ thắt lưng chậu - 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 , liệu 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 và 24 giờ đối với hemophilia B	
- Chảy máu não, hệ thần kinh trung ương	50 – 80		

2.10. Điều trị người bệnh khi có chất ức chế

2.10.1. Điều trị chảy máu:

a) Người bệnh có chất ức chế đáp ứng thấp (chất ức chế < 5 BU):

Sử dụng yếu tố VIII liều cao theo một trong hai cách tính liều sau:

- Cách 1: liều nạp từ 70 – 100 IU/kg cân nặng; sau đó duy trì 4 -10 IU/kg/giờ truyền liên tục trong thời gian từ 3 -5 ngày.

- Cách 2: từ 20 – 40 IU/kg cân nặng cộng với 20 IU/kg mỗi BU chất ức chế.

Lưu ý: Cần đo nồng độ yếu tố VIII sau 15 phút tiêm liều nạp và liều duy trì để điều chỉnh liều do đáp ứng khác nhau giữa các cá thể.

b) Người bệnh có chất ức chế đáp ứng cao (chất ức chế ≥ 5 BU):

Điều trị bằng yếu tố bắc cầu (bypass). Dựa vào đáp ứng điều trị trước đó của người bệnh, khả năng lấy ven, tiền sử đáp ứng miễn dịch nhớ, kinh nghiệm của bác sĩ điều trị, sự có sẵn của chế phẩm... lựa chọn một trong hai chế phẩm:

- Phức hợp Prothrombin cô đặc hoạt hóa (Activated Prothrombin Complex Concentrate – aPCC): từ 50 – 100 IU/kg cân nặng/ mỗi 6 – 12 giờ, tối đa không quá 200 IU/kg cân nặng/ngày.

leau

- Yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa): 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng/ liều x 1 – 3 liều, mỗi liều cách nhau 2 – 4 giờ nếu không đáp ứng, hoặc liều duy nhất 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng. Nếu còn chảy máu thì sau 6 giờ tiêm nhắc lại 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng.

Lưu ý: Trong trường hợp khó kiểm soát chảy máu cần điều chỉnh liều hoặc thay đổi loại chế phẩm, hoặc sử dụng phối hợp lần lượt và nên tham vấn bác sĩ chuyên khoa.

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

a) Nếu người bệnh phẫu thuật theo chương trình:

Trao đổi huyết tương từ một đến hai lần để loại trừ ức chế, sau đó có thể sử dụng yếu tố VIII hoặc yếu tố IX nếu hiệu giá chất ức chế thấp hoặc không còn.

b) Nếu người bệnh cần phẫu thuật cấp cứu:

Chọn một trong hai chế phẩm aPCC hoặc rFVIIa. Liều gợi ý đối với phẫu thuật lớn như sau:

- rFVIIa: tiêm tĩnh mạch, trong đó:
 - + Liều tấn công: từ 90 – 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng, trước khi phẫu thuật 30 phút;
 - + Sau đó 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng mỗi 2 giờ trong vòng 48 giờ;
 - + Tiếp theo 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng mỗi 3 – 6 giờ, trong thời gian từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 8;
 - + Sau đó 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cân nặng mỗi 6 – 12 giờ đến khi liền vết thương.
- aPCC: tiêm tĩnh mạch, trong đó:
 - + Liều tấn công: từ 50 – 100 IU/kg cân nặng, sử dụng trước khi phẫu thuật 1 giờ;
 - + Nhắc lại liều trên mỗi 6 – 12 giờ, tổng liều không quá 200 IU/kg cân nặng/ngày;
 - + Giảm liều dần đến khi liền vết thương.

Tùy thuộc vào đáp ứng của từng người bệnh và loại phẫu thuật, khoảng cách giữa các lần tiêm có thể cách xa nhau hơn.

2.10.3. Điều trị loại trừ chất ức chế:

a. Trao đổi huyết tương:

Điều trị 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.

b. Giải cảm ứng miễn dịch (Immuno Tolerance Induction – ITI):

** Đối tượng:*

- Có chất ức chế đáp ứng cao từ 5 BU trở lên.
- Có chất ức chế đáp ứng thấp <5 BU bền vững từ 6 tháng trở lên.

** Liều lượng:*

Yếu tố VIII hoặc yếu tố IX: 25 – 50 IU/kg cân nặng/lần x 3 lần/tuần;

** Theo dõi và đánh giá:*

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

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

- + Hiệu giá ức chế tăng trên 500 BU;
- + Hiệu giá ức chế không giảm hoặc tiếp tục tăng sau khi đã dùng ITI trên 6 tháng.

2.10.4. Điều trị ngăn ngừa chảy máu sau khi điều trị ITI:

Sau khi điều trị ITI thành công nên cho người bệnh điều trị ngăn ngừa chảy máu và tiếp tục theo dõi tình trạng chất ức chế.

2.11. Sử dụng Emicizumab

Emicizumab là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kép với tác dụng liên kết yếu tố IXa và yếu tố X, nhằm thay thế chức năng của yếu tố VIII bị thiếu hụt ở người mắc bệnh hemophilia A. Thuốc được sử dụng để làm giảm các đợt chảy máu ở người bệnh hemophilia A có và không có chất ức chế, ở cả người lớn và trẻ em. Cần định lượng ức chế yếu tố VIII trước khi tiến hành điều trị bằng Emicizumab để có kế hoạch xử trí khi người bệnh bị chảy máu.

2.11.1. Đối tượng sử dụng:

Người bệnh hemophilia A mức độ nặng, có hoặc không có chất ức chế VIII.

2.11.2. Liều lượng và đường dùng:

Emicizumab được tiêm dưới da, mỗi vị trí tiêm không quá 2 ml, xem Mục 2.8.2 và 2.8.3.c tài liệu này.

Waul

2.11.3. Cách chuyển đổi thuốc:

- Ngừng yếu tố bác cầu (rFVIIa, aPCC) ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu tiêm Emicizumab.

- Đối với những người bệnh đang điều trị ngăn ngừa chảy máu bằng yếu tố VIII thì có thể vẫn duy trì tiếp từ 1 đến 4 tuần đầu đến khi hoàn thành liều nạp và đạt được trạng thái ổn định ở liều duy trì Emicizumab.

2.11.4. Điều trị, quản lý chảy máu cấp ở người bệnh đang được sử dụng Emicizumab

a) Người bệnh không có chất ức chế VIII:

Điều trị cầm chảy máu bằng yếu tố VIII liều như thông thường.

b) Người bệnh có chất ức chế VIII:

Nguyên tắc: Ưu tiên sử dụng rFVIIa hàng 1, tránh tối đa sử dụng aPCC vì có nguy cơ gây huyết khối.

- rFVIIa: liều từ 90 - 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 1 - 3 liều, mỗi 2 - 4 giờ, theo dõi và đánh giá tình trạng chảy máu trước khi cho liều tiếp theo. Nếu đã sử dụng 3 liều rFVIIa bệnh nhân vẫn chảy máu thì kết hợp với acid tranexamic.

- Trường hợp người bệnh không đáp ứng với yếu tố rVIIa: định lượng lại ức chế VIII bằng phương pháp 2 thì với huyết thanh bò:

+ Nếu hiệu giá ức chế VIII dưới 5 BU: dùng liều cao yếu tố VIII người hoặc yếu tố VIII bò, theo dõi bằng định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp so màu (hai thì) với huyết thanh bò.

+ Nếu hiệu giá ức chế VIII từ 5 BU trở lên: aPCC, liều khởi đầu dưới 50 IU/kg cân nặng, nhắc lại mỗi 8 - 12 giờ và không quá 100 IU/kg cân nặng /ngày, **không kết hợp** với acid tranexamic. Nếu cần dùng aPCC trong thời gian từ trên 24 giờ thì phải kiểm tra hàng ngày các chỉ số: huyết áp, LDH, bilirubin, haptoglobin, chức năng thận, đếm tế bào máu, hồng cầu lưới, D-Dimer, tìm mảnh vỡ hồng cầu để theo dõi tình trạng DIC, huyết khối và tắc vi mạch.

- Xử trí khi có tắc vi mạch, huyết khối: ngưng ngay aPCC, điều trị triệu chứng, kết hợp lọc huyết tương nếu cần.

Lưu ý: Thời gian bán hủy của Emicizumab kéo dài nên ngay cả khi ngừng 6 tháng vẫn có thể định lượng được Emicizumab trong máu, vì vậy vẫn có thể gây huyết khối nếu kết hợp thuốc.

2.11.5. Chỉ định xét nghiệm theo dõi:

- Chỉ định làm một số xét nghiệm, như:
 - + Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi;
 - + Xét nghiệm đông máu: PT, APTT, TT, fibrinogen, kháng đông nội sinh phụ thuộc và không phụ thuộc thời gian và nhiệt độ, định lượng yếu tố VIII, định lượng yếu tố ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp 1 và phương pháp so màu với huyết thanh bò;
 - + Sinh hoá: ure, đường, creatinin, acid uric, GOT, GPT và các chỉ số khác tùy thuộc tình trạng người bệnh.
- Thời điểm đánh giá: trước khi bắt đầu điều trị với Emicizumab, định kỳ mỗi 6 tháng và khi lâm sàng có vấn đề bất thường. Riêng với xét nghiệm APTT và định lượng yếu tố VIII bằng phương pháp 1 thì làm hàng tuần ở tuần thứ 1 đến tuần thứ 4, sau đó mỗi 4 tuần kể từ tuần thứ 5 trở đi, trước khi tiêm Emicizumab liều kế tiếp.
- Để theo dõi điều trị chảy máu bằng yếu tố VIII trong quá trình điều trị bằng Emicizumab cần làm xét nghiệm định lượng yếu tố VIII và định lượng ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp so màu với huyết thanh bò.
- Trường hợp điều trị chảy máu bằng aPCC từ trên 24 giờ: kiểm tra hàng ngày các chỉ số: huyết áp, LDH, bilirubin, haptoglobin, chức năng thận, đếm tế bào máu, hồng cầu lưới, D-Dimer tìm mảnh vỡ hồng cầu để theo dõi tình trạng DIC, huyết khối và tắc vi mạch.
- Các mẫu máu của người bệnh được điều trị bằng Emicizumab cần được đánh dấu riêng và thông báo với phòng xét nghiệm để biện luận kết quả phù hợp.

Tóm tắt ảnh hưởng của Emicizumab lên một số xét nghiệm chính

Kết quả bị ảnh hưởng bởi Emicizumab	Kết quả không bị ảnh hưởng bởi Emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (aPTT) - Định lượng yếu tố bằng phương pháp 1 thì dựa trên aPTT - Định lượng ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp Bethesda dựa trên tạo cục đông 	<ul style="list-style-type: none"> - Thời gian Prothrombin (PT) - Thời gian thrombin (TT) - Định lượng fibrinogen bằng phương pháp Clauss - Định lượng yếu tố bằng phương pháp 1 thì dựa trên PT (ví dụ định lượng yếu tố X)

<ul style="list-style-type: none"> - Kháng protein C hoạt hóa dựa trên aPTT - Thời gian đông máu hoạt hoá (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Định lượng yếu tố bằng phương pháp miễn dịch (ví dụ vWF:Ag) - Phân tích gen các yếu tố đông máu (ví dụ yếu tố V Leiden, đột biến Prothrombin 20210)
---	---

2.11.6. Điều trị khi có phẫu thuật:

Các phẫu thuật có kế hoạch nên tiến hành khi người bệnh đã hoàn thành liều nạp và đạt được trạng thái ổn định ở liều duy trì.

a) Phẫu thuật nhỏ (nhổ răng, đặt catheter, tiêm nội khớp, nội soi...): không cần điều trị dự phòng yếu tố đông máu.

b) Phẫu thuật, thủ thuật lớn:

- Người bệnh không có ức chế yếu tố VIII: bổ sung yếu tố VIII như thông thường;

- Người bệnh có ức chế yếu tố VIII: bổ sung rFVIIa trước và sau mổ, liều lượng: từ 90 -120 µg/kg tiêm tĩnh mạch trước mổ 30 phút, sau đó nhắc lại 90 µg/kg mỗi 2 - 4 giờ, giãn cách liều dần đến khi liền vết thương.

Lưu ý: nguy cơ chảy máu từ cuộc mổ ở người bệnh hemophilia lớn hơn nguy cơ huyết khối do các bệnh lý kèm theo gây ra.

2.11.7. Thông tin cho người bệnh trong quá trình điều trị Emicizumab

Người bệnh cần được cung cấp các thông tin:

- Chẩn đoán;
- Đang điều trị ngăn ngừa chảy máu với Emicizumab;
- Ảnh hưởng của Emicizumab lên xét nghiệm;
- Thông tin liên hệ của trung tâm Hemophilia;
- Liều lượng yếu tố VIII hoặc yếu tố bắc cầu cần dùng khi có chảy máu.

B. QUẢN LÝ, CHĂM SÓC, THEO DÕI NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA

1. Nguyên tắc chung

1.1. Cơ sở điều trị hemophilia

a) Khám bệnh, chữa bệnh theo quy định của Luật Khám bệnh, chữa bệnh; chỉ định việc cho phép người bệnh hemophilia được sử dụng yếu tố đông máu ngoại trú tại các cơ sở y tế.

b) Lập bệnh án ngoại trú và ghi số y bạ để theo dõi sử dụng yếu tố đông máu ngoài cơ sở điều trị hemophilia, phục vụ việc quản lý điều trị cho người bệnh và lưu vào hồ sơ;

c) Lập phá hệ để xác định sớm những người có khả năng mắc bệnh hoặc khả năng mang gen bệnh trong gia đình;

d) Phối hợp các chuyên khoa để đánh giá chức năng cơ xương khớp, hướng dẫn người bệnh tập phục hồi chức năng sau mỗi đợt chảy máu và định kỳ ít nhất 6 tháng/lần.

đ) Phối hợp chuyên khoa Răng hàm mặt kiểm tra định kỳ sức khoẻ răng miệng ít nhất 2 lần/năm;

e) Đánh giá về khả năng tiêm tĩnh mạch trên người bệnh, tình trạng chảy máu, tình trạng sử dụng yếu tố/tác nhân đông máu, chất lượng sống hàng năm;

g) Xem xét chỉ định bổ sung yếu tố đông máu để đảm bảo an toàn cho người bệnh trước khi tiến hành các phẫu thuật, thủ thuật có xâm lấn;

h) Phối hợp với các cơ sở thực hiện can thiệp ngoại khoa trong chỉ định sử dụng yếu tố đông máu;

i) Tư vấn và tư vấn di truyền cho người bệnh, các thành viên trong gia đình người bệnh để biết, hỗ trợ trong quá trình chẩn đoán, theo dõi, quản lý điều trị người bệnh hemophilia tại cơ sở y tế;

1.2. Cơ sở y tế

Tiếp nhận, hỗ trợ quản lý điều trị, tiêm yếu tố đông máu cho người bệnh theo chỉ định của cơ sở điều trị hemophilia (chi tiết tại Phụ lục 3 và 4);

1.3. Người bệnh hemophilia

Người bệnh có thể được sử dụng yếu tố đông máu (chỉ định điều trị ngoại trú) tại nơi sinh sống, học tập, lao động, công tác và thực hiện các khuyến cáo sau:

a) Được đăng ký khám bệnh và quản lý điều trị tại một trong các cơ sở điều trị hemophilia;

b) Được cơ sở điều trị hemophilia cấp số y bạ để phục vụ quản lý, trong đó có các thông tin, gồm: họ và tên; mã số; ngày, tháng, năm sinh; chẩn đoán, mức độ bệnh, tình trạng chất ức chế;

c) Thuộc mức độ nặng hoặc trung bình có kiểu hình nặng; tuân thủ điều trị.

d) Người bệnh, thân nhân của người bệnh đã được cơ sở điều trị hướng dẫn về bệnh, tư vấn về cách thức bảo quản, sử dụng, phát hiện bất thường khi sử dụng yếu tố đông máu; cách thức phối hợp, tuân thủ trong quản lý người bệnh và quản lý, sử dụng yếu tố đông máu ngoài cơ sở điều trị hemophilia (chi tiết tại phụ lục 3 và 4);

đ) Người bệnh, thân nhân người bệnh đồng ý tuân thủ điều trị và sử dụng thuốc ngoại trú.

2. Cách thức tiến hành

Sau khi người bệnh có đầy đủ các yếu tố nêu trên, bác sĩ của cơ sở điều trị kê đơn để người bệnh hoặc thân nhân của người bệnh nhận yếu tố đông máu từ cơ sở điều trị hemophilia về điều trị ngoại trú dưới sự hỗ trợ của cơ sở y tế.

- Khi khám lại, để bảo đảm cho cơ sở điều trị thực hiện công tác quản lý điều trị, lưu hồ sơ thì người bệnh nên mang theo sổ y bạ có ghi kết quả theo dõi, sử dụng yếu tố đông máu ngoại trú.

- Khoảng cách giữa các lần tái khám: 30 ngày đối với các trường hợp thông thường, trường hợp đặc biệt theo quy định về khám bệnh, chữa bệnh ngoại trú của Bộ Y tế.

- Liều lượng cấp phát mỗi lần:

Tuỳ thuộc vào nồng độ yếu tố đông máu nền, đặc điểm chảy máu của người bệnh và lượng thuốc chưa dùng hết của lần cấp phát trước mà điều chỉnh liều cấp phát cho phù hợp. Liều thông thường tính cho 30 ngày đối với người bệnh mức độ nặng hoặc trung bình có kiểu hình nặng như sau:

+ Đối với người bệnh điều trị ngăn ngừa chảy máu: không quá lượng thuốc điều trị ngăn ngừa chảy máu trong 30 ngày cộng với 1 liều 10 IU/kg để điều trị chảy máu nếu có;

+ Đối với người bệnh điều trị giải cảm ứng miễn dịch ITI: không quá lượng yếu tố đông máu điều trị giải cảm ứng miễn dịch trong 30 ngày;

+ Đối với người bệnh không điều trị ngăn ngừa chảy máu: 40 IU/kg đối với người bệnh hemophilia A và 60 IU/kg đối với người bệnh hemophilia B.

PHẦN C: TỔ CHỨC THỰC HIỆN

1. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

- Là đầu mối chỉ đạo, hướng dẫn về chuyên môn cho các cơ sở điều trị hemophilia và các cơ sở y tế trên toàn quốc.

- Tổng hợp, báo cáo Bộ Y tế định kỳ hằng năm tình hình điều trị hemophilia từ các cơ sở y tế.

2. Sở Y tế

a) Chỉ đạo, hướng dẫn các cơ sở y tế trên địa bàn nghiên cứu, tổ chức thực hiện các hướng dẫn tại Quyết định này.

b) Phối hợp với cơ sở điều trị hemophilia tổ chức đào tạo, tập huấn cho cán bộ, nhân viên y tế của các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trên địa bàn trong công tác quản lý, chăm sóc, sử dụng yếu tố đông máu cho người bệnh hemophilia theo hướng dẫn tại Quyết định này.

c) Giao nhiệm vụ cho các cơ sở y tế trên địa bàn tổ chức tiếp nhận, hỗ trợ điều trị, tiêm, truyền yếu tố đông máu và các thuốc khác cho người bệnh hemophilia theo chỉ định của cơ sở điều trị hemophilia.

3. Cơ sở điều trị hemophilia

a) Hướng dẫn/tập huấn cho các cơ sở y tế tổ chức thực hiện Quyết định này;

b) Làm đầu mối hoặc phối hợp với các đơn vị có liên quan tổ chức đào tạo, tập huấn cho cán bộ, nhân viên cơ sở y tế để phục vụ công tác quản lý, chăm sóc, sử dụng yếu tố đông máu cho người bệnh hemophilia theo Hướng dẫn.

c) Kiểm tra, giám sát xác định tình trạng bệnh để quyết định việc tiếp tục sử dụng yếu tố đông máu tại cơ sở y tế cho người bệnh hemophilia;

d) Bố trí nhân lực được hướng dẫn/ tập huấn về bệnh hemophilia và tham gia điều trị, chăm sóc, quản lý người bệnh hemophilia;

đ) Có đầy đủ hệ thống bệnh án, sổ và/hoặc phần mềm, số điện thoại hỗ trợ 24/24 giờ để theo dõi, quản lý, hỗ trợ người bệnh hoặc thân nhân của người bệnh.

4. Cơ sở y tế

a) Nghiên cứu tổ chức thực hiện các nội dung tại Quyết định này;

b) Tổ chức tiếp nhận, tiêm, truyền yếu tố đông máu và các thuốc khác cho người bệnh hemophilia theo đơn thuốc hoặc tài liệu hướng dẫn cho người bệnh;

c) Tư vấn về chăm sóc, hỗ trợ quản lý đối với người bệnh hemophilia;

d) Tuân thủ nguyên tắc điều trị, quản lý người bệnh, hỗ trợ bảo quản yếu tố đông máu theo hướng dẫn.

5. Người bệnh, thân nhân của người bệnh hemophilia

a) Đăng ký quản lý tại một trong các cơ sở điều trị phù hợp với nơi cư trú, hoặc nơi học tập, lao động, công tác;

b) Tham gia các buổi hướng dẫn về bệnh, việc sử dụng, phát hiện bất thường khi sử dụng yếu tố đông máu; cách thức phối hợp, tuân thủ trong quản lý người bệnh và quản lý, sử dụng yếu tố đông máu ngoài cơ sở điều trị hemophilia;

c) Tuân thủ nguyên tắc điều trị, quản lý người bệnh; vận chuyển, bảo quản, sử dụng yếu tố đông máu theo hướng dẫn của của cơ sở điều trị/nhà sản xuất và các nội dung liên quan tại quyết định này;

d) Khi có bất thường, cần:

- Thông báo kịp thời với nhân viên y tế của cơ sở y tế và cơ sở điều trị hemophilia đã cấp yếu tố đông máu để biết, phối hợp xử lý cho người bệnh;

- Đến cơ sở khám bệnh, chữa bệnh bất kỳ, phù hợp để được tư vấn, khám bệnh, chữa bệnh kịp thời./.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia sửa đổi bổ sung, Quyết định số 4984/QĐ-BYT ngày 16/9/2016.
2. Bộ Y tế, Hướng dẫn quản lý và điều trị hemophilia tại cơ sở y tế, Quyết định 3407/QĐ-BYT ngày 06/06/2018.
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 2019 Oct 15;171(8):540-546. doi: 10.7326/M19-1208. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31499529.
4. 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.
5. Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1- 158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
6. 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.
7. Carol K. Kasper, 2004, Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX - An Introductory Discussion for Physicians - Treatment of Hemophilia, No 34./.



PHỤ LỤC 1**HƯỚNG DẪN XỬ TRÍ CẢM MÁU BAN ĐẦU**

Khi bị chảy máu cần áp dụng biện pháp hỗ trợ cầm máu ban đầu (PRICE: Protect = Bảo vệ, Rest = nghỉ ngơi, Ice = đá, Compression = băng ép, Elevation = nâng cao vị trí tổn thương) càng sớm càng tốt.

1.1. Bảo vệ:

Sử dụng các biện pháp bảo vệ như: tránh trơn trượt, giữ môi trường sống an toàn, tránh té ngã...

1.2. Nghỉ ngơi:

Trong thời gian chảy máu cần hạn chế vận động, đặc biệt là vận động cơ, khớp bị chảy máu. Có thể dùng nẹp để cố định tạm thời vị trí bị chảy máu đồng thời sử dụng các dụng cụ hỗ trợ di chuyển như nạng, xe lăn.

1.3. Chườm đá:

Chườm đá có tác dụng co mạch và giảm viêm tại chỗ do đó giúp giảm đau. Khi sử dụng chú ý không để đá tiếp xúc trực tiếp với da mà cần bọc trong một lớp vải mỏng để tránh bỏng da do lạnh. Nên áp dụng sớm khi có dấu hiệu đầu tiên của chảy máu, thời gian chườm 20 phút, tiến hành mỗi 4 – 6 giờ đến khi giảm đau và giảm sưng.

1.4. Băng ép:

Nên áp dụng sớm ngay khi có biểu hiện chảy máu. Băng ép giúp làm tăng áp lực trong bao khớp cũng như cơ làm hạn chế chảy máu. Tuy nhiên cần thận trọng trong trường hợp chảy máu nhiều trong cơ ở giai đoạn muộn, áp lực cao trong bó cơ có thể gây tổn thương mạch máu, thần kinh.

1.5. Nâng cao vị trí tổn thương:

Ngay lập tức nâng vị trí tổn thương lên cao hơn so với tim để hạn chế sưng và đau.

PHỤ LỤC 2
HƯỚNG DẪN PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ SỚM CHẢY MÁU Ở NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA

Vị trí chảy máu	Dấu hiệu	Xử trí			
		PRICE	Tiêm YTĐM	Liên hệ CSĐT	Nhập viện
VỊ TRÍ CHẢY MÁU NGUY HIỂM ĐẾN TÍNH MẠNG					
Não	<ul style="list-style-type: none"> - Đau đầu kéo dài, nhìn đôi, sợ ánh sáng, chóng mặt, loạng choạng, buồn nôn, nôn vọt, ngủ gà, ngất xỉu, cứng cổ hoặc lưng, co giật, - Giãn đồng tử hoặc 2 đồng tử có kích thước khác nhau, - Yếu một nửa người, tê bì nửa mặt, méo miệng, - Cáu gắt, thay đổi tính tình, - Lú lẫn, mất ý thức, - Hôn mê (đối với trẻ nhỏ có thể là khó khăn để đánh thức một đứa trẻ đang ngủ). 		X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Khẩn cấp</i>

Cổ, họng	Sung hoặc đổi màu ở cổ; nuốt khó hoặc khó thở; nghẹn; ho ra máu; thay đổi trong âm sắc của giọng nói.		X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Ngay lập tức</i>
VỊ TRÍ CHẢY MÁU NẶNG					
Đường tiêu hóa	- Mệt mỏi, xanh xao; - Đi ngoài ra máu hoặc phân đen; - Nôn ra máu, đôi khi nôn ra máu đen, máu cục hoặc trông như bã cà phê; - Đau bụng, đặc biệt là vùng trên rốn; chướng bụng;	X Ăn lỏng	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Càng sớm càng tốt</i>
Cơ thắt lưng chậu	- Bị va chạm vào vùng háng, bụng, mông hoặc thắt lưng; - Đau vùng háng, bụng, mông hoặc thắt lưng; - Đau khi đi bộ hoặc duỗi thẳng chân.	X	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Ngay lập tức</i>	X <i>Càng sớm càng tốt</i>
Mắt	Đau và sưng trong và xung quanh mắt; lòng trắng của mắt (củng mạc) trở nên đỏ; nhìn đôi hoặc mờ; thay đổi tầm nhìn.	X	X	X	X
VỊ TRÍ CHẢY MÁU THÔNG THƯỜNG					
Khớp	- Cảm giác sỏi bọt, kim châm hoặc ngứa ran ở khớp; Sưng khớp.	X	X	X	

	<ul style="list-style-type: none"> - Đau khớp (nếu trẻ còn nhỏ, khóc không có lý do rõ ràng có thể là một dấu hiệu); - Da vùng khớp bị chảy máu có thể nóng hơn bên đối diện; - Giảm khả năng di chuyển khớp, trẻ nhỏ có thể đi khập khiễng hoặc gặp khó khăn khi đi bộ hoặc sử dụng bàn tay. 			Trường hợp nặng	Nếu sau điều trị 1-2 ngày không đỡ
Cơ	<ul style="list-style-type: none"> - Sưng cơ; cảm giác ấm trong cơ; - Tê bì, cảm giác châm kim hoặc ngứa ran; đau cơ; khi sờ vào khu vực bị chảy máu có cảm giác da nóng hơn và cơ cũng rắn hơn bình thường; - Khập khiễng hoặc không sẵn sàng để sử dụng cánh tay hoặc chân bị ảnh hưởng; - Giảm chuyển động (trẻ có thể thực hiện các hoạt động thể chất chậm hơn bình thường); da vùng chảy máu căng, sáng bóng, tĩnh mạch xuất hiện lớn hơn bình thường (dấu hiệu này xuất hiện muộn hơn); cấu kính, quấy khóc. 	X	X	X Trường hợp nặng	Nếu sau điều trị 1-2 ngày không đỡ

Mũi	<ul style="list-style-type: none"> - Chảy máu ra khỏi lỗ mũi trước hoặc chảy xuống họng; - Nôn mửa. Nếu trẻ đã nuốt rất nhiều máu, trẻ có thể nôn mửa, chất nôn có thể có máu tươi, máu cục hoặc trông như bã cà phê; - Phân đen (đặc biệt nếu trẻ đã nuốt nhiều máu); - Có mùi hôi khó chịu ở miệng và mũi. 	X	X	X	
Khoang miệng	<ul style="list-style-type: none"> - Có máu trong và xung quanh miệng, có thể khó nhìn thấy nếu đã bị nuốt vào, thông thường sẽ nhìn thấy điểm chảy máu; - Cần lưu ý đối với trẻ nhỏ vì trẻ hay nuốt máu vào. Nếu nuốt nhiều có thể gây buồn nôn, nôn, hoặc mất cảm giác ngon miệng. Trường hợp nặng, trẻ có thể nôn ra máu và đi ngoài phân đen. 	X	X	X	

Đường tiết niệu	<ul style="list-style-type: none"> - Nước tiểu màu hồng có thể là dấu hiệu sớm của chảy máu đường tiết niệu; - Nước tiểu đỏ tươi là dấu hiệu của một chảy máu nặng hơn; - Nước tiểu màu nâu là biểu hiện của một chảy máu đã diễn ra 1 thời gian; - Đau lưng dưới, đi tiểu thường xuyên, đau khi đi tiểu; đau quặn vùng mạng sườn/ thắt lưng từng cơn. 	X Uống nhiều nước	X	X	X
Chảy máu mô mềm	<ul style="list-style-type: none"> - Quần hoặc đám tím trên da, có thể nổi cục ở giữa; - Khó chịu khi ngồi hoặc đi bộ. 	X		X	
Vết thương hoặc vết cắt sâu	Chấn thương có thể gây ra một vết thương sâu hoặc nông, hai mép nhăn hoặc lõm chồm.	X	X	X	X Nếu vết thương lớn

Chú thích:

- PRICE: Viết tắt của 5 chữ Protect (bảo vệ), Rest (nghỉ ngơi), Ice (chườm đá), Compression (băng ép), Elevation (nâng cao vị trí tổn thương)
- YTĐM: Yếu tố đông máu
- CSĐT: Cơ sở điều trị

PHỤ LỤC 3

HƯỚNG DẪN VẬN CHUYỂN VÀ BẢO QUẢN

YẾU TỐ ĐÔNG MÁU

Yếu tố đông máu thường được yêu cầu bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8⁰C (trong ngăn mát tủ lạnh). Một số loại có thể để được ở nhiệt độ trong nhà, không quá 25-30⁰C trong một khoảng thời gian nhất định và trong hạn dùng, tránh ánh sáng, điều này được ghi rõ ở trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo lọ thuốc. Tuy nhiên nước ta vào mùa hè có nhiều thời điểm nhiệt độ cao, vì vậy yêu cầu bắt buộc phải có tủ lạnh và có hộp giữ nhiệt để bảo quản và vận chuyển yếu tố đông máu. Sau đây là một số nguyên tắc chung:

- Kiểm tra thường xuyên nhiệt độ của tủ lạnh, đảm bảo duy trì từ 2 - 8⁰C.
- Không để yếu tố đông máu ở cánh tủ lạnh để tránh rơi vỡ.
- Nếu yếu tố đông máu đã bỏ ra ngoài không được cho lại vào tủ lạnh.
- Tuyệt đối không để yếu tố đông máu ra ngoài nhiệt độ >25⁰C vì sẽ gây mất tác dụng.
- Chú ý hạn dùng của thuốc. Nên sử dụng yếu tố đông máu có hạn gần trước, rồi đến yếu tố có hạn xa sau, vì vậy cần xoay vòng vị trí trong tủ lạnh để loại có hạn sử dụng ngắn ở ngoài, loại có hạn sử dụng dài để ở trong.
- Nếu thuốc gần hết hạn sử dụng hay có vấn đề gì chưa chắc chắn cần liên hệ với cơ sở điều trị để được hướng dẫn và trợ giúp.
- Yếu tố đông máu sau khi đã pha có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng (dưới 30 độ C) và phải sử dụng trong vòng 1 – 3 giờ hoặc theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

PHỤ LỤC 4

CÁCH TIÊM YẾU TỐ ĐÔNG MÁU CÔ ĐẶC

Yếu tố VIII hoặc IX cô đặc hiện nay chỉ có loại tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, do là chế phẩm sinh học, được sản xuất từ huyết tương người hoặc từ công nghệ gen, được bảo quản trong tủ lạnh nên quá trình tiêm yếu tố VIII/IX ngoài việc thực hiện theo quy trình tiêm tĩnh mạch của Bộ Y tế cần lưu ý một số điểm sau:

- Đưa yếu tố cô đặc và nước cất ra khỏi tủ lạnh ít nhất 15 phút trước khi tiêm;
- Để làm tan hoàn toàn bột đông khô, chỉ được xoay lọ thuốc nhẹ nhàng, không được lắc mạnh vì sẽ gây biến tính protein.
- Một số nhà sản xuất cung cấp kèm lọ yếu tố đông máu kim lọc thuốc, sử dụng kim này để lấy thuốc đã hòa tan hoàn toàn vào xi lanh.
- Tốc độ tiêm không quá 3 ml/phút hoặc không quá 100 IU/phút đối với trẻ nhỏ.
- Thông thường trên mỗi vỏ lọ yếu tố đông máu có tem có thể bóc ra và dán lại dễ dàng, trên đó ghi tên thuốc, hàm lượng, số lô, ngày sản xuất để phục vụ việc theo dõi điều trị tại nhà hoặc tại cơ sở y tế. Sau khi tiêm cần bóc tem này, ghi ngày tiêm và dán vào sổ theo dõi của người bệnh.
- Ghi chép đầy đủ thông tin liên quan đến quá trình tiêm yếu tố đông máu vào sổ theo dõi.

Mẫu sổ theo dõi:

Họ và tên người bệnh: Năm sinh: Giới:

Mã bệnh nhân:

Địa chỉ:

Điện thoại liên hệ:

Người nhà: Điện thoại:

Chẩn đoán: Hemophilia mức độ

Đặc điểm chất ức chế: Cân nặng:

Giờ, ngày tháng năm	Thời gian từ lúc chảy máu đến lúc tiêm yếu tố đông máu	Vị trí chảy máu	Tên thuốc	Số lượng (lọ)	Hiệu quả	Tác dụng phụ (nếu có)	Tem lọ thuốc	Xác nhận của cơ sở y tế

