

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Katedra biologie

Hemofilie a její výskyt v České republice

Bakalářská práce

Autor: Karolína Janderová

Studijní program: B1501 - Biologie

Studijní obor: Biologie se zaměřením na vzdělávání

Informatika se zaměřením na vzdělávání

Vedoucí práce: RNDr. Myslivcová Fučíková Alena, Ph.D.

Hradec Králové

červen 2017

Univerzita Hradec Králové

Přírodovědecká fakulta

Zadání bakalářské práce

Ator:	Karolína Janderová
Studium:	S15BI052BP
Studijní program:	B1501 – Biologie
Studijní obor :	Biologie se zaměřením na vzdělávání, Informatika se zaměřením na vzdělávání
Název bakalářské práce :	Hemofilie a její výskyt v České republice
Název bakalářské práce AJ:	Haemophilia and its occurrence in Czech Republic
Cíl a metody:	Cílem bakalářské práce je shrnutí dosavadních poznatků o hemofilii. Zabývá se historií nemoci a souvislostmi v rámci evropských dějin. Dále se práce zabývá podstatou vzniku nemoci a způsobem přenosu hemofilie na potomky, klinickými projevy, diagnostikou, léčbou a výskytem nemoci. Závěrečná část je věnována výskytu v rámci České republiky. Praktická část byla zvolena formou rozhovorů, cílem rozhovorů bylo přiblížit život hemofiliků a přenašeček nemoci.
Garantující pracoviště :	Katedra biologie Přírodovědecké fakulty UHK
Vedoucí práce:	RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.
Oponent:	Mgr. Eliška Halamová
Datum zadání práce:	26.5.2016
Datum odevzdání práce:	11.7.2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny prameny, ze kterých jsem vycházela.

V Hradci Králové dne 11. 7. 2017

.....

Karolína Janderová

Poděkování

Ráda bych poděkovala své vedoucí bakalářské práce, RNDr. Aleně Myslivcové Fučíkové, Ph.D. , za cenné rady a konzultace při zpracování. Dále bych také chtěla poděkovat všem, kteří mi poskytli rozhovor, a tím umožnili vytvoření této práce.

Anotace

JANDEROVÁ, K. Hemofilie a její výskyt v České republice. Hradec Králové, 2017. Bakalářská práce na Přírodovědecké fakultě Univerzity Hradec Králové. Vedoucí práce Alena Myslivcová Fučíková. 56 s.

Bakalářská práce pojednává o dědičné poruše srážlivosti krve, hemofilii. Úvod práce je zaměřen na seznámení s touto nemocí, především jde o způsob přenosu na potomky a o klinické projevy této nemoci. Existují různé typy hemofilie, které jsou v textu také zmíněny, a zároveň se zde objeví možnosti jejich léčby. Dále se v práci vyskytují první historické zmínky o hemofilii a vývoj léčby této nemoci v průběhu dějin. Závěr práce je věnován výskytu hemofilie v České republice a systému podpory v naší zemi pro nemocné a jejich příbuzné. Celá práce je zpracována formou rešerše a jedná se o soupis dosud získaných poznatků o hemofilii. Součástí bakalářské práce je též přepis rozhovoru s hemofilikem o tom, jaká omezení přináší tato nemoc v běžném životě.

Klíčová slova

hemofilie, královská nemoc, přenos nemoci, klinické projevy, diagnostika, léčba, Český národní hemofilický program, hemofilická centra, Hemojunior, Český svaz hemofiliků

Annotation

JANDEROVÁ, K. Haemophilia and its occurrence in Czech Republic. Hradec Králové, 2017. Bachelor Thesis at Faculty of Science University of Hradec Králové. Thesis Supervisor Alena Myslivcová Fučíková. 56 p.

Bachelors thesis deals with the problematics of hereditary coagulation disorder, haemophilia. Introduction of the thesis is focused mainly on details of the disease, most importantly it describes the way of transmission to offspring and the clinical symptoms of the disease. There are several types of haemophilia, which are mentioned within the text, simultaneously the possibilities of treatment will appear. Furthermore there are first historic records of haemophilia and treatment development over the course of history mentioned in the thesis. Conclusion includes occurrence of haemophilia in Czech Republic and the information about supportive initiatives to aid the infected and their families. The thesis itself was produced in form of recherche and it is a list of known information about haemophilia. Transcript of interviews with haemophiliacs and haemophilia carriers about restrictions of daily life is also a part of the thesis.

Key words

haemophilia, royal disease, transmission of disease, clinical manifestation, diagnostic, treatment, Czech national haemophilic program, haemophilic center, Hemojunior, Czech haemophilia association

Obsah

1 Úvod.....	9
2 Teoretická část.....	11
2.1 Historie.....	11
2.1.1 Královská nemoc.....	12
2.2 Koagulační faktory.....	13
2.3 Typy hemofilie a jejich klinické projevy.....	14
2.4 Genetická a molekulární podstata hemofilie.....	15
2.5 Komplikace spojené s hemofilii.....	17
2.5.1 Hemofilická synovitida.....	17
2.5.2 Hemofilický pseudotumor.....	18
2.5.3 Tvorba inhibitoru.....	20
2.6 Diagnostika.....	22
2.6.1 Prenatální diagnostika.....	22
2.6.2 Postnatální diagnostika.....	23
2.7 Léčba.....	24
2.7.1 Léčba z pohledu historie.....	24
2.7.2 Moderní způsoby léčby.....	25
2.7.3 On demand.....	26
2.7.4 Profylaktická léčba.....	26
2.7.5 Genová terapie.....	27
2.8 Výskyt onemocnění.....	28
2.9 Hemofilie v České republice.....	31
2.9.1 Výskyt nemoci v rámci České republiky.....	31
2.9.2 Český národní hemofilický program.....	33
2.9.3 Hemofilická centra.....	34
2.9.4 Hemojunior.....	37
2.9.5 Český svaz hemofiliků.....	38
3 Praktická část.....	40
3.1 Rozhovory.....	40
3.1.1 Rozhovory s hemofiliky.....	40
3.1.2 Rozhovory s přenašečkami hemofilie.....	43
3.2 Diskuse.....	45
4 Závěr.....	47

Seznam použitých zdrojů	49
Seznam použitých obrázků.....	53
Seznam použitých tabulek.....	54
Seznam použitých grafů	55
Seznam použitých zkratek.....	56

1 Úvod

Hemofilie patří mezi genetická onemocnění, která jsou vázána na chromozom X. Z tohoto důvodu se nemoc vyskytuje především u mužské části populace. Existují dva druhy hemofilie, jeden typ nemoci se nazývá hemofilie A a druhý hemofilie B. Nemoc postihuje přibližně 1 z 5 000-10 000 narozených chlapců pro typ A a 1 případ na 30 000-50 000 narozených pro hemofilii B. Hemofilie se vyskytuje napříč celou populací, tedy napříč všemi kontinenty a bez závislosti na rase. V mnoha státech bohužel není dostatečná zdravotnická péče a to souvisí s nepřesnými počty diagnostikovaných pacientů. Světová hemofilická federace odhaduje, že oběma typy hemofilie trpí přibližně 500 000 mužské populace, v roce 2010 bylo však diagnostikováno pouze cca 163 000 lidí, tedy 1/3 předpokládaného počtu nemocných.

Mnoho lidí si pojem hemofilie spojí s krví, spousta dokonce ví, že se jedná o špatnou srážlivost krve. U většiny z nich však panuje představa, že jediným problémem nemocných je nezastavitelné krvácení po úrazech. Problémy se zastavením krvácení po úraze/chirurgickém zákroku jsou sice vážné, avšak častějším problémem hemofiliků je spontánní krvácení do kloubů či svalů.

V krvi existuje více srážecích faktorů, podle nich se rozdělují zmíněné typy nemoci. Oba typy jsou dále děleny do skupin podle množství konkrétního koagulačního faktoru v krvi. S lehčí formou nemoci mohou žít lidé v nevědomosti mnoho let, často se prokáže až při špatné srážlivosti krve po chirurgickém zákroku. Těžká forma hemofilie je většinou diagnostikována při prvních pohybech dítěte, pokud tedy není prokázána již prenatálně. S lehčími projevy nemoci se mohou setkat také ženy přenašečky.

Historické zmínky o nemoci sahají až do 2. st.n.l., kdy se objevila myšlenka, že zvýšené krvácení po obřízce může souviset s rodinným prostředím. Nemoc se ale dostala do povědomí především díky královně Viktorii, která vládla v 19. století ve Spojeném království Velké Británie a Irska. Prostřednictvím jejích potomků se nemoc dostala na mnoho královských dvorů Evropy.

Diagnostika a celkově zdravotnická péče o nemocné patří v České republice k velmi pokročilým. V ČR existuje 9 center pro dospělé hemofiliky a 8 center pro pacienty

dětského věku. Všechna centra sdružuje celostátní aktivita na podporu hemofilie - Český hemofilický program. Kromě zdravotnických center vznikly také organizace, které pomáhají nemocným v běžném životě. Pro podporu hemofiliků vznikl Český svaz hemofiliků, z iniciativy rodičů nemocných dětí poté vznikla organizace Hemojunior, která se zaměřuje na pomoc dětem předškolního věku a jejich rodinám.

2 Teoretická část

2.1 Historie

První zmínky o nemoci, která velmi připomíná hemofilii pochází již z 2. st.n.l., soupis rabínských diskusí týkajících se židovského práva Talmud uvádí, že pokud ženě zemřeli první dva synové po obřízce na následky vykrvácení, je oprostěna od povinnosti nechat svého třetího syna obřezat [1]. Rabín Simon ben Gamaliel dokonce nechal zakázat v jednom případě obřízku u chlapce, jehož matka měla tři sestry a jejich synové všichni zemřeli po tomto zákroku. Během dalších let byly popsány více či méně podobné případy poruch krvácení.

Abu al-Quasim Al-Zahravi (936-1013), známý také jako Albucasis, ve své lékařské encyklopedii jako první přesně popsal poruchy, které jsou přenášeny ze zdánlivě zdravých matek na syny [2].

Předpokládá se, že první moderní popis hemofilie se objevil až o mnoho století později. V roce 1803 americký lékař John Conrad Otto popsal v mnoha rodinách dědičnou poruchu srážlivosti krve, kterou trpěli pouze muži [3]. Muži byli postiženi nemocí a zjevně docházelo k přenosu přes „zdravé“ ženy.

První náznaky souvislosti mezi dědičností vázanou na pohlaví a hemofilií publikoval německý lékař Christian Friedrich Nasse v roce 1820. Nasse formuloval tzv. Nassovo pravidlo které říká, že nemoc je výhradně přenášena ze zdravých žen na syny [1].

Slovo „hemofilie“ poprvé použil v roce 1828 německý lékař Johann Lukas Schönlein a jeho student Friedrich Hopff, který popsal tuto nemoc ve své disertační práci „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen“ (O hemofilii nebo dědičné predispozici k fatálnímu krvácení) [3].

Prodloužení doby srážlivosti krve u pacientů s hemofilií jako první popsal Sewall Green Wright v roce 1893. Problémy se srážením krve byly nejdříve spojovány s nedostatkem vápníku, ovšem toto bylo o pár let později vyvráceno [3]. Thomas Addis (1881-1949) porovnával krev zdravých lidí a lidí s hemofilií, konkrétně se zabýval srážecími faktory, jako jsou například fibrinogen, trombin, antitrombin, trombokináza a protrombin. Závěrem jeho zkoumání bylo, že u nemocných lidí se nacházel vadný protrombin [3].

V polovině 20. století se stával obraz hemofilie čím dál jasnější, ale začaly vznikat obavy, že neexistuje pouze jeden druh hemofilie. Biggs a jeho kolegové z Oxfordu popsali nemoc klinicky i geneticky podobnou hemofilii, avšak u nově objevené nemoci byl defektní jiný srážecí faktor [3]. Toto onemocnění bylo pojmenováno podle prvního pacienta Christmasova nemoc, dnes nemoc známe pod označením hemofilie B a původní onemocnění, které je také běžnějším typem, jako hemofilii A.

2.1.1 Královská nemoc

Hemofilii se také často říká královská nemoc, toto označení dostala v souvislosti s potomky britské královny Viktorie (1837-1901). Jelikož nebyl v příbuzenstvu do té doby popsán žádný výskyt hemofilie, došlo nejspíše k mutaci u jejího otce Eduarda. Nemoc se projevila až u osmého dítěte královny – prince Leopolda (1853- 1884), který přes veškerou péči a opatrnost zemřel již ve věku 31 let [4]. Díky studiu rodokmenů se ukázalo, že dvě z dcer královny Viktorie byly přenašečky a nemoc přenesly na 3 vnuky a 6 pravníků [1]. Právě díky dcerám královny Viktorie (Alice a Beatrice) se nemoc vyskytla na královských dvorech ve Španělsku, Rusku a Prusku [4]. Šíření hemofilie v královských rodinách po celé Evropě byl velmi důležitý faktor ve vývoji lékařských poznatků o vzniku a průběhu choroby, jelikož se většina lékařů snažila zavděčit královským dvorům.

Snad nejznámější případ královské nemoci se objevil v Rusku, kdy si princezna Alexandra, vnučka královny Viktorie, vzala cara Mikuláše II. a přenesla nemoc na dlouho očekávaného syna Alexeje, dědice ruského trůnu. Otoky, které se objevily pokaždé, když si dítě narazilo ruku nebo nohu, vedly k zoufalému stavu rodičů, který vyvrcholil úrazem mladého Alexeje. Poté se rodiče obrátili na léčitele Rasputina [2]. Rasputin dokázal svými hypnotickými schopnostmi zmírnit projevy nemoci a od té doby mu byli car s carevnou velmi nakloněni. Jeho smrt se stala legendou.

Dnes už víme, že nemoc, která byla známa jako „královská nemoc“ je vlastně hemofilie typu B [3].

2.2 Koagulační faktory

Většina ze srážecích faktorů jsou proteiny a každý z nich má specifické místo v procesu hemokoagulace. Jednotlivé faktory jsou označovány římskými číslicemi a zároveň má každý z nich i své jméno. Většina koagulačních faktorů je produkována v játrech, proto jsou i nemoci jater často zkomplikovány špatnou srážlivostí krve.

Pro přehled jednotlivých faktorů slouží tabulka 1:

I	Fibrinogen	VIII	Antihemofilický
II	Protrombin* ¹⁾	IX	Christmasův* ¹⁾
III	Tkáňový tromboplastin	X	Stuart-Prowerové* ¹⁾
IV	Vápenaté ionty	XI	PTA (plasma thrombin antecedent) ¹⁾
V	Proakcelerin	XII	Hagemanův ¹⁾
VII	Prokonvertin* ¹⁾	XIII	Fibrin stabilizující

* vitamin K dependentní faktory

¹⁾ proteázový zymogen

Tabulka 1 - Přehled koagulačních faktorů. Tabulka zobrazuje přehled koagulačních faktorů, které se nachází v krevní plazmě.

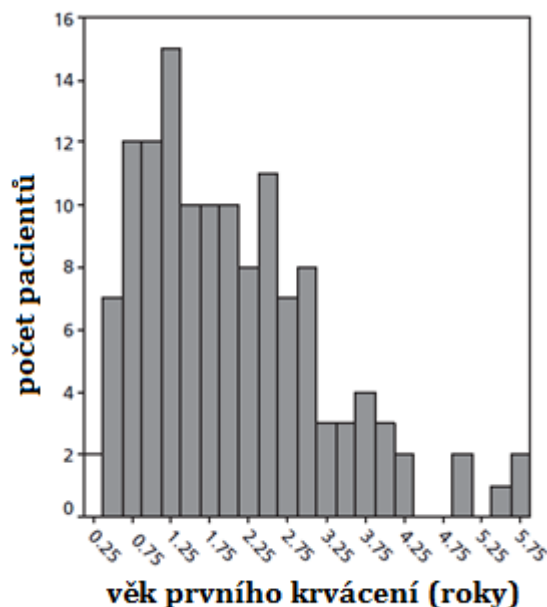
S defektní syntézou nebo sníženou funkcí jednotlivých koagulačních faktorů jsou spjaté různé druhy nemocí, v souvislosti s hemofilií budeme zmiňovat antihemofilický (VIII) a Christmasův (IX) koagulační faktor.

Kolem 70 % pacientů má pozitivní rodinnou anamnézu, zbylých 30 % případů vzniká jako nová mutace genu pro srážecí faktory [5]. Hemofilie A, která je běžnějším typem nemoci a představuje přibližně 85 % nemocné populace, je způsobena nedostatkem nebo sníženou aktivitou srážecího faktoru VIII (dále jen FVIII). Druhý typ hemofilie – hemofilie B je charakterizován špatnou funkcí faktoru IX (dále jen FIX) [6]. FVIII i FIX patří mezi plazmatické koagulační faktory, které se tvoří především v játrech. FVIII však v minimálním množství i v jiných tkáních.

I přesto že jsou obě choroby způsobeny ztrátou/špatnou funkcí různého koagulačního faktoru, jejich klinické projevy jsou stejné, jelikož oba faktory působí společně v koagulační kaskádě. Příčinou krvácení u hemofilie je selhání sekundární hemostázy. V procesu sice dojde k vytvoření primární destičkové zátky a vzniku menšího množství trombinu, ale vlivem defektu FVIII/FIX selhává cesta amplifikace koagulace, a množství vytvořeného trombinu je nedostatečné pro vznik kvalitní fibrinové sítě. U těžkých forem hemofilie se sice krvácení dočasně zmírní, trvale se však nezastaví [7].

2.3 Typy hemofilie a jejich klinické projevy

Hemofilie se vyznačuje vrozenou poruchou srážlivosti krve, onemocnění se ve většině případů projeví již v prvním roce života dítěte, při prvních pokusech o pohyb. V případě lehčích forem hemofilie se může stát, že je nemoc diagnostikována až v pozdějším věku. Nápadné problémy se mohou objevit například jako delší krvácení po odstranění zubu [7].



Graf 2 – Věk prvního krvácení. Graf zobrazuje počet pacientů s těžkou formou hemofilie a věk prvního krvácení. Medián se nachází ve věku 1,8 let.

Podle tíže defektu koagulační aktivity FVIII a FIX můžeme oba typy hemofilie rozdělit na hemofilii těžkou, středně těžkou a lehkou. Za fyziologickou hladinu koagulační aktivity FVIII/FIX v krevní plazmě považujeme 50-150 % [8].

U člověka s procentuálním podílem koagulačního faktoru 5-40 % [8] se jedná o lehkou formu nemoci. Krvácivé projevy jsou v tomto případě méně nápadné a krvácení se může objevit pouze v případech úrazu, nebo při invazivních zákrocích. Pokud mají ženy přenašečky hladinu faktorů nižší než 40 %, mohou být také stejně ohroženy [8].

Jestliže se koagulační hladina FVIII/FIX pohybuje mezi 1-5 %, mluvíme o středně těžkém projevu nemoci [8].

Nejtěžší forma hemofilie je v případě, kdy se pohybuje koagulační aktivita srážecích faktorů v krevní plazmě pod hladinou 1 %. U této formy nemoci dochází přibližně jednou měsíčně ke spontánnímu krvácení do kloubů a 1-2x ročně dokonce ke krvácení do svalů. Frekvence krvácivých epizod je však velmi individuální. U pacientů s těžkou hemofilií se může také vyskytnout hematurie (krev v moči), krvácení do zažívacího traktu, i velmi závažné mozkové krvácení [8].

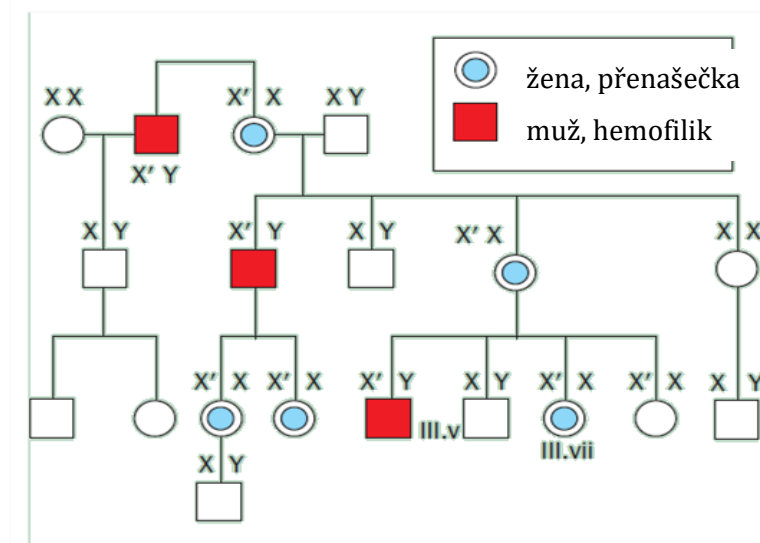
Ve většině případů hemofilie A/B je hladina faktorů celoživotně stejná, raritou je však mutace v promotoru genu FIX [8]. Tato mutace se fenotypicky projevuje v dětství středně těžkou formou hemofilie B a v dospělosti vlivem androgenní stimulace dochází k vzestupu FIX na lehký deficit, nebo až k jeho normalizaci (tzv. hemofilie B Leyden).

2.4 Genetická a molekulární podstata hemofilie

Gen pro FVIII se skládá z 26 exonů, které jsou umístěny na konci telomer chromozomu X, velikostně se pohybují od 69 bp (exon 5) do 3,1 kb (exon 14). Protein se skládá z 2 332 aminokyselin. Přibližně polovina všech případů těžké hemofilie a všechny případy mírné a středně těžké hemofilie jsou následky heterogenních bodových mutací, které se vyskytují v celém genu FVIII (přibližně 45 %). Zdaleka nejčastější genetická vada, která způsobuje těžkou hemofilií, je inverze v intronu 22 a vyskytuje se až u 45 % lidí s touto formou nemoci. Vcelku nedávno byla identifikována inverze v prvním intronu FVIII a tato abnormalita je nejspíše odpovědná za 5 % případů těžké hemofilie. Delece části genu se vyskytuje v 5-8 %. [9]

Gen pro FIX se také nachází na raménku chromozomu X a je podstatně menší a méně složitější než pro FVIII. FIX leží v pásmu Xq27, je kódován úsekem DNA obsahujícím 33,5 kb a obsahuje 8 exonů. Většina případů hemofilie B je způsobená bodovými mutacemi. [9]

Jak již bylo zmíněno, geny pro FVIII/FIX jsou umístěny na chromozomu X, nemoc se tedy projeví převážně u mužské populace. Pro přehlednost způsobu přenosu nemoci slouží následující schéma:



Obrázek 1 - Způsob přenosu hemofilie na potomky. Obrázek zobrazuje způsob přenosu hemofilie, prázdným obrazcem jsou znázorněni zdraví jedinci, modrým kruhem žena přenašečka a červeným čtvercem nemocný muž - hemofilik.

Z obrázku 1 vyplývá, že všichni synové muže hemofilika budou zdraví (XY) a všechny dcery budou „přenašečka“ (X'X), „přenašečky“ se mohou narodit i v případě, že matka bude také X'X. Nemocní synové (X'Y) se narodí v případě, že bude žena přenašečka (X'X)

U žen se vyskytuje nemoc velmi vzácně, pouze v případech, kdy se jedná o recesivního homozygota (X'X'), nebo hemizygota chromozomu X (např. Turnerův syndrom). Nicméně přibližně jedna třetina všech případů hemofilie vzniká jako nová mutace [10].

2.5 Komplikace spojené s hemofilií

U lehčí formy hemofilie nastávají pouze problémy, které jsou spojené s operačním zákrokem či zraněním. Především u těžké formy nemoci, v menší míře u středně těžké, se setkáváme s krvácením do muskuloskeletálního systému, což bude rozvedeno v dalších podkapitolách. Dalšími problémy mohou být například hematurie (krev v moči), epistaxe (krvácení z nosu), krvácení z dutiny ústní, nebo drobné podkožní krvácení [8].

2.5.1 Hemofilická synovitida

Velkým problémem spojeným s hemofilií je poškození kloubů, až 90 % krvácivých epizod je totiž spojeno s krvácením do kloubů nebo svalů. Z toho 80 % znamená krvácení do kloubů a nejčastěji postihuje kolena, lokty, kotníky, a kyčelní klouby [11]. Všechny tyto klouby jsou velmi náchylné díky své kombinované rotačně-úhlové zátěži.

Klinickou známkou krvácení je bolest, kterou následuje otok a fixace kloubu ve flexním postavení. Na obrázku 2 jsou zaznamenány narůstající obtíže spojené s krvácením do kolene. Každý hemofilik má zpravidla jeden kloub, ve kterém dochází k tomuto opakovanému krvácení. Velký problém nastává u malých dětí, které nedokážou popsat příznaky, jako jsou pocit tepla v místě postiženého kloubu, brnění v kloubu a celkový diskomfort. Je tedy potřeba dávat pozor v případě, že jsou děti bez příčiny nervózní, plačtivé, upřednostňují jinou končetinu a snaží se nezatěžovat postiženou končetinu.



Obrázek 3 – Postupně se objevující příznaky při poškození kloubu. Na obrázku jsou zobrazeny a popsány příznaky, které se objevují u těžkých forem hemofilie.

V souvislosti s recidivujícím krvácením dochází k vystupňování fagocytární aktivity, která způsobí synoviální hypertrofii, což znamená poškození synoviální membrány uvnitř kloubu. Poškozená kloubní výstelka je náchylná k dalšímu poškození i v rámci fyziologické kloubní aktivity a to vede k dalšímu, tentokrát již spontánnímu krvácení [11]. Vždy je nutný rychlý terapeutický zásah - hlavně hematologický, popřípadě ortopedický. Při poškození synoviální membrány dochází postupně k obrušování chrupavky kloubu, což může vést až k nevratnému poškození kloubů a ke vzniku tzv. hemofilické artropatie [12].



Obrázek 4 - Klinický projev hemofilické artropatie. Na obrázku je vidět klinický projev krvácení do kolenního kloubu - zvětšení.

Je-li kloub již nevratně poškozen a pohyb způsobuje velké bolesti, je na místě chirurgická léčba. Jednodušším zákrokem je synovektomie, která spočívá v odstranění poškozené synovie [12]. Další možností je výměna celého poškozeného kloubu, mezi nejčastěji měněné klouby patří kolenní a kyčelní. Plánovaný chirurgický zákrok je velmi náročný a je zapotřebí spolupráce hematologa, který kontroluje úroveň srážení krve.

Důležitou prevencí vzniku krvácení do kloubů je nenáročné posilování okolních svalů, aby došlo ke zpevnění okolí kloubu, a tím se omezilo jeho poranění. Namísto je určitě i spolupráce s fyzioterapeutem [13].

2.5.2 Hemofilický pseudotumor

Dalším problémem vyskytujícím se u těžké formy hemofilie je krvácení do svalů. Pseudotumor je vždy závažnou komplikací v léčbě této genetické poruchy, jedná se o pomalu se zvětšující hematom či krvácení v určitém kompartmentu.

Tento hematom způsobuje tlak na okolní tkáň a může vést až k tlakové nekróze a či erozi okolních tkání [12].



Obrázek 5 – Klinický obraz rozvinutého pseudotumoru. Na obrázku je vidět zvětšený sval z důvodu spontánního krvácení.

Porušení struktury kosti může vést až k patologické zlomenině, tento problém byl dříve (před zavedením substituční léčby) dokonce důvodem k amputacím končetin. V současnosti se s takovou formou řešení můžeme setkat spíše vzácně [12]. Rostoucí hematoma také může poškodit okolní měkké tkáň, včetně kůže, a při jeho perforaci může dojít k infekčním komplikacím, rozsáhlému krvácení a anémii.

U 1-2 % hemofiliků dochází k rozvoji pseudotumoru a ve 30 % případů mohou nastat infekční komplikace [12].

Mezi první příznaky krvácení do muskulárního systému patří bolesti podobné bolestem namoženého svalu, držení části těla v nepřírozené poloze, pocit vyšší teploty v postižené oblasti a otok pohmožděného místa. Stejně jako u krvácení do kloubů je potřeba dát velký pozor u dětí i na vnější chování, jelikož často nedokáží popsat přesné příznaky. Příznaky přicházejí velmi pozvolna a bolest se může objevit o dost dříve než zvětšení svalu.

Základní péčí o takto postižený sval je hlavně klidový režim, ochlazení svalu, které pomůže od bolesti a od křeči svalu. Nejčastěji se krvácení do svalů objevuje na ruce a nohou, proto první pomocí může být také stáhnutí elastickým obinadlem a umístění končetiny do zvýšené polohy. Ve většině případů je potřeba změnit režim dávkování srážecího faktoru – zvýšit dávku či snížit interval mezi aplikacemi [13].

2.5.3 Tvorba inhibitoru

Vznik inhibitoru způsobuje velké komplikace při léčbě hemofilie a vzniká jako imunitní odpověď na probíhající léčbu. Imunitní systém brání tělo před cizorodými a škodlivými látkami (převážně viry, bakterie). V některých případech reaguje imunitní systém přehnaně na bílkoviny v podávaných koncentrátech srážecích faktorů a chrání tělo před „škodlivými cizorodými látkami“ [14]. Když k tomuto případu dojde, tvoří se v krvi inhibitory (protilátky), které bojují proti podávaným proteinům v koagulačních faktorech. Protilátka se naváže na molekulu FVIII nebo FIX a znemožní tak vykonávat jeho správnou funkci v koagulační kaskádě. Tímto vzniká veliký problém, jelikož podávané koagulační faktory nejsou schopny odstranit problém s krvácením.

Výskyt závisí na typu genetického postižení pacienta. Tato komplikace postihuje 5- 10 % pacientů s hemofilií typu A a v 95 % se vyskytuje u pacientů s těžkou a středně těžkou formou nemoci [8]. Léčba takového pacienta je náročná a zároveň velmi nákladná, jelikož je potřeba nejdříve odstranit problém s tvorbou inhibitoru, a poté až podat koagulační faktor.

Faktory, které ovlivňují vznik inhibitoru, můžeme dělit na vrozené a získané. K lepšímu přehledu, jak mohou vznikat inhibitory, slouží tabulka 2.

vrozené (potvrzené)	typ genetického defektu FVIII: - riziko zvyšují mutace spojené s úplným chyběním FVIII
	jiné genetické změny mimo gen pro FVIII (ovlivňující imunitní reakce organismu): - HLA fenotyp, polymorfismus TNF α
získané (u některých není vliv definitivně ověřen)	typ koncentráту: - po rekombinantních koncentrátech FVIII je většinou popisován inhibitor častěji, současně však většinou není statisticky významný rozdíl v počtu high responderů - vyšší riziko inhibitoru je popisováno i při střídání různých druhů plazmatických koncentrátů oproti používání trvale jen jednoho druhu plazmatického koncentráту
	časná první expozice koncentráту FVIII: - podání FVIII zejména před 6. měsícem života je podezřelé z vyššího rizika inhibitoru - riziko je přičítáno spíše než nízkému věku při první expozici vlivu aplikace většího množství FVIII v krátkém časovém úseku (> 4 dny a/nebo > 50 j./kg/den)
	způsob aplikace: - podezření na vyšší riziko inhibitoru je po aplikaci FVIII formou kontinuální infúze - naopak spíše nižší riziko je při podávání FVIII formou profylaxe oproti „on demand“, zejména při použití nízkých dávek FVIII 25–35 j/kg 1x týdně
	imunologická stimulace, podezření je na vyšší riziko při aplikaci FVIII v průběhu: - infekce, očkování, při užívání léků ovlivňujících imunitu, vlivem akutního krvácení, operace

Tabulka 2 - Faktory ovlivňující vznik inhibitoru. Tabulka přehledně shrnuje faktory, které ovlivňují vznik inhibitoru.

Vysvětlení pojmů:

- HLA – geny pro MHC (glykoproteinové komplexy mající důležitou roli ve fungování imunitního systému – rozeznávají cizorodé látky)
- TNF α – tumor nekrotizující faktor, důležitý pro lokální imunitní odpověď, tento protein vylučují například makrofágy nebo monocyty
- profylaxe – nemocný dostává léky „preventivně“
- on demand – nemocný dostává léky až v případě krvácení

Mezi vrozené faktory patří například úplná absence FVIII tzn., že je vyšší pravděpodobnost vzniku inhibitoru u pacientů s těžkou formou nemoci. Získané faktory ovlivňující vznik inhibitoru mohou být spojovány s nevhodným načasováním očkování a aplikací FVIII.

Jistý způsob prevence vzniku inhibitoru existuje, ale je vždy pod dozorem lékaře. Uvádí se například, že koncentráty FVIII nebo FIX by se měly mladému hemofilikovi aplikovat co možná nejpozději, a nejdříve mezi 6.-12. měsícem života [8]. Dalším způsobem zabránění vzniku inhibitoru je například nástup profylaktické léčby co nejdříve po první expozici koncentrátu, nebo zamezení střídání různých typů koncentrátů [8].

2.6 Diagnostika

2.6.1 Prenatální diagnostika

Často je již dopředu známo, jestli je žena přenašečkou hemofilie, nebo ne. Jestliže se vyskytne v rodině hemofilie, je sestřám hemofilického pacienta doporučeno genetické vyšetření, při kterém je zjištěna možnost přenašečství této nemoci. I přes to, že se jedná o velmi závažné onemocnění a možnost přerušení těhotenství je až do 24. tt (týden těhotenství), mnohým ženám slouží prenatální vyšetření spíše k psychologické přípravě na narození nemocného potomka [15].

Nejjednodušší prenatální vyšetření zahrnuje zjištění pohlaví plodu, které je možno provést z krve matky už od 8. tt. Tato neinvazivní metoda analýzy „volné“ DNA znamenala velký pokrok v oblasti prenatální diagnostiky, metoda je zatím využívána pouze pro zjištění pohlaví plodu. V 10.-12. tt je poté možnost provést odběr choriových klků (prstovité výběžky placenty), další možností je odběr plodové vody, který se provádí nejčastěji mezi 15. a 16. tt [16]. Obě poslední metody slouží k přesnému zjištění nemoci u plodu nesou s sebou však riziko spontánního potratu.

Ke zmíněným metodám prenatální diagnostiky existuje také alternativa, která spočívá v preimplantační genetické diagnostice (spojení genetiky a asistované reprodukce). Tuto diagnostiku je však možno využít v případě, že se nemoc v rodině již vyskytla, a ví se tedy o možnosti přenosu nemoci na potomka. Preimplantační diagnostika je také doporučována ženám vyššího věku a v případě opakovaných potratů. V souvislosti s hemofilií existují dvě možné strategie. První možnost spočívá ve výběru embryí pouze ženského pohlaví, tím se zredukují všechna embrya mužského pohlaví [16]. Tento způsob s sebou však nese úskalí v tom ohledu, že jsou odstraněna i „zdravá“ embrya mužského pohlaví. Druhou strategií je zjištění genetické výbavy embrya (z embrya se odebere jedna buňka), tím se zredukují

pouze embrya, která nesou postižený chromozom X [16]. Pokud se nezjistí riziko postižení, je embryo vloženo do dělohy matky. Všechny větší pojišťovny v České republice hradí tyto preimplantační diagnostiky, nejsou však úplně zdarma a je nutno zaplatit různé poplatky. Preimplantační diagnostika však nezaručuje narození zdravého dítěte, pouze vyloučí přenos genetického zatížení.

2.6.2 Postnatální diagnostika

Hemofilie A může být diagnostikována již v raném věku, někdy i bezprostředně po narození měřením aktivity FVIII/FIX z pupečnickové krve [17]. U nově zjištěných hemofiliků se také doporučuje provést například jaterní testy, markery hepatitidy A,B,C a HIV. Tato vyšetření se ale spíše provádějí při zjištění hemofilie v pokročilejším věku.

Mezi základní vyšetření, která se provádějí na všech hematologických ambulancích ve spojení s regionální hematologickou laboratoří, patří [8]:

- 1) Screening krvácivého stavu:
 - a) Osobní i rodinná anamnéza se zaměřením na krvácivé stavy.
 - b) Při základním screeningovém vyšetření se odebírají trombocyty, aktivovaný parciální tromboplastinový čas (čas potřebný pro sražení krevní plazmy, sleduje vnitřní systém aktivace koagulační kaskády), protrombinový čas (čas potřebný pro sražení krevní plazmy, sleduje vnější systém aktivace koagulační kaskády) a fibrinogen.
- 2) Stanovení koagulační aktivity FVIII/FIX. Diagnóza onemocnění musí být vždy potvrzena na pracovišti typu Hemophilia Treatment Centre – HTC (Centrum pro léčbu hemofilie) nebo Comprehensive Care Centre – CCC (Centrum komplexní péče).
- 3) Orientační stanovení přítomnosti inhibitoru.

První dvě vyšetření se doporučují provést i ženám, u kterých je podezření na přenašečství této nemoci.

Dále se provádějí specializovaná vyšetření na pracovištích typu HTC a CCC, mezi ně patří [8]:

- 1) Vyšetření a přesné stanovení inhibitoru.
- 2) Genetické vyšetření k identifikaci kauzální mutace a stanovení haplotypu hemofilické alely.
- 3) Pokud není pro hemofilii pozitivní rodinná anamnéza, je také potřeba vyšetřit aktivitu zbylých koagulačních faktorů.

Genetická vyšetření je nutné provést kvůli charakterizaci onemocnění, identifikaci přenašeček onemocnění, a tím zajištění následné prenatální diagnostiky. Přenašečství hemofilie se provádí před dosažením fertilního věku potencionální přenašečky. Dalším důvodem je určení rizika vzniku inhibitoru, které se vyskytuje například v případě velkých delecí intronu 1 [8].

2.7 Léčba

2.7.1 Léčba z pohledu historie

Již na přelomu 1. a 2. tisíciletí se Abu al-Quasim Al-Zahravi zabýval možnostmi léčby, navrhl, že kauterizace by mohla být použita ke kontrole krvácení u postižených osob [2]. Kauterizace je postup, ve kterém byly kovové nástroje zahřívány v ohni, dokud nebyly rozžhavené do červena, a následně byly přikládány na krvácející tkáň. V dnešní době se kauterizace vykonává pomocí elektrického proudu, nebo pomocí chemikálií a samozřejmě není využívána k léčbě hemofilie.

V časopise The United States Surgeon General's Catalogue se poprvé objevily některé způsoby léčby v roce 1901. Navrhované léčebné postupy obsahovaly například podávání vápna, peroxidy vodíku, či inhalaci kyslíku [1].

Jelikož byla hemofilie spojována s velkými ztrátami krve, jako formy léčby se začaly využívat krevní transfuze. Nejstarší záznam o využití krevní transfuze je z roku 1840, kdy bylo podáno 12 uncí krve 11letému chlapci, který krvácel i 6 dní po operaci šilhání. Po podání krevní transfuze se krvácení zastavilo a chlapec se zotavil [18]. Významným mezníkem v transfuzním lékařství byl objev krevních skupiny, tento objev učinil Karl Landsteiner a v roce 1930 mu byla udělena Nobelova cena [3]. Na počátku 20. století již byla krevní transfuze považována za účinnou léčbu, díky které bylo možné nahradit chybějící komponenty krevní koagulace.

Vývoj prvních koncentrátů koagulačních faktorů je datován do roku 1911, kdy Addis připravil velmi surové frakce okyslením krevní plazmy [3]. V roce 1934 Robert MacFarlane, britský patolog, popsal hemostatické účinky jedu zmiže řetízkové (Daboia Russelli) a jeho komerční verze je známá pod označením „Stypen“ [3].

2.7.2 Moderní způsoby léčby

Moderní léčba hemofilie začala v roce 1970, kdy nebyla potřeba návštěva nemocnic kvůli pomalému intravenóznímu podání srážecích faktorů, a pacienti tím získali větší nezávislost [10]. Avšak koncentráty, které byly vyrobené z krevní plazmy tisíců dárců, byly trvale kontaminovány virem hepatitidy B nebo C [10]. Chronická hepatitida se stala běžnou součástí života hemofiliků, avšak přínosy této léčby byly stále větší než negativa. Toto optimistické vnímání se prudce změnilo na začátku 80. let, kdy se 60-70 % pacientů s těžkou hemofilií (v západní Evropě a USA) nakazilo virem HIV, který byl obsažen v plazmě, ze které se dále vyráběly koagulační faktory [10]. Poté byly v 80. letech vytvořeny virucidně ošetřené koncentráty koagulačních faktorů, které eliminovaly riziko virové nákazy [10].

V 90. letech 20. století pokročila výroba syntetických koagulačních faktorů a za použití moderních technologií genového inženýrství se začaly vyrábět tzv. rekombinantní faktory, které se v průběhu celého výrobního procesu v podstatě neseťkají s lidskou bílkovinou [10]. Tento postup výroby eliminuje riziko přenosu nemocí, které se přenášejí krví (jedná se hlavně o HIV a virus hepatitidy C). Celková péče se velmi zlepšila a byly zahájeny programy k vyhledávání lidí s hemofilií.

Ačkoliv byla již v 60.-80. letech 20. století známá léčba s využitím koncentrátů koagulačních faktorů, v naší zemi se tato léčba stala běžnou až po roce 1989. Základem léčby hemofilika je v současnosti tzv. substituční léčba, tedy substituční podání chybějícího faktoru (FVIII, nebo FIX) intravenózní cestou. Intravenózní substituce FVIII/FIX je podávána v režimu „on demand“ nebo jako profylaktický (preventivní) způsob léčby. Mezi podpůrné léčby patří fyzikální terapie (chlazení postižených kloubů a svalů) a rehabilitace [19].

Do roku 2006 se v České republice využívala k substituční terapii výhradně léčba plazmatickými deriváty, které byly vyráběny z krevní plazmy dárců [20]. Na základě doporučení Českého národního hemofilického programu se však léčba přesunula

na podání rekombinantních faktorů. Dosud však není v ČR dostupný rekombinantní FIX, v roce 2010 tvořily rekombinantní přípravky přibližně 10 % celkové spotřeby FVIII v naší zemi [21].

2.7.3 On demand

Léčba on demand spočívá v podání chybějícího faktoru až po vzniklém krvácení [22]. V dnešní době je tento způsob léčby možný provést i v domácím prostředí, a tím se zkracuje doba mezi krvácivými epizodami a podáním koagulačního faktoru. Domácí léčba byla zavedena především kvůli zkrácení času mezi krvácivými epizodami a podáním srážecího faktoru, tím také dochází ke snížení nežádoucích následků. V posledních letech je tento způsob léčby běžnější spíše u dospělých, u dětí se snaží krvácivým stavům předcházet [11].

V případě zvolení léčby on demand musí být pacient seznámen s technikou aplikace koncentrátů a jejich skladováním. Jelikož se v tomto způsobu léčby nepředchází krvácivým epizodám, pacient musí být také poučen o možných následcích těchto stavů a jejich léčbě. Pacient je povinen vést přesné a pravdivé záznamy o aplikaci koncentrátů, jež jsou vydávány tak, aby pokryly potřebu FVIII/FIX minimálně na jeden měsíc [11].

2.7.4 Profylaktická léčba

Profylaktická léčba, neboli profylaxe, znamená podávání srážecího faktoru v pravidelných intervalech, aby se předcházelo krvácivým epizodám. V podstatě se jedná o preventivní podávání chybějících faktorů FVIII/FIX [23]. I těžký hemofilik se tak může vyhnout častému krvácení do kloubů a tím i nepříjemným následkům – hemofilické artropatii. Český hemofilik v dětském věku spontánně krvácí 12krát i vícekrát ročně, na profylaxi se opakování těchto stavů sníží asi na 4krát ročně [11]. Profylaxe souvisí také s nácvikem autoaplikace, která probíhá individuálně v provozu ambulancí hemofilických center. Po zvládnutí samostatné aplikace může být léčba přesunuta také do domácího prostředí. Existuje více druhů profylaktické léčby, které budou dále popsány [23].

- 1) Primární profylaxe znamená dlouhodobou nepřetržitou léčbu, která je zahájena nejpozději po prvním spontánním krvácení, nebo do ukončení druhého roku života dítěte.

- 2) Sekundární profylaxe je zavedena u dětí po více krvácení, nebo v pozdějším věku. Toto označení nese léčba také v případě, že nemocný přešel z léčby on demand na profylaktickou léčbu.
- 3) Terciální profylaxe pak znamená léčbu, která je zahájena až po onemocnění kloubů, aby se zamezilo dalšímu poškození. K zahájení profylaktické léčby v pozdějším věku se může přistoupit v případě, že krvácivé epizody výrazně ovlivňují aktivitu v běžném životě a mobilitu nemocného.
- 4) Takzvaná „periodická“ profylaxe je označení pro prevenci, která trvá pouze po krátkou dobu (týdny až měsíce). Tento způsob léčby se používá například během a po chirurgickém zákroku, nebo při rehabilitaci.

Jestliže nemá pacient při profylaxi časté krvácivé příhody, je možno tento způsob léčby postupně vysadit. Stále ale není pevně stanoveno, kdy je vhodné ukončit profylaktickou léčbu. U pacientů, kteří mají vyšší frekvenci krvácivých epizod, je vhodné pokračovat s profylaxí i v dospělém věku. Ve vyspělých státech je přibližně 1/3 dospělých pacientů na profylaxi, 1/3 ji přechodně vysadí nebo sníží dávku a poslední třetina pacientů ji trvale ukončí (pokračují s léčbou on demand) [11].

2.7.5 Genová terapie

Genová terapie představuje velmi atraktivní alternativu pro léčbu hemofilie. V ideálním případě by stačila pouze jedna injekce, která by vyvolala dlouhodobou produkci defektního faktoru, nebylo by tedy potřeba podávat tento faktor opakovaně. Cílem genové terapie je dostat koncentraci FVIII/FIX v krvi minimálně na hladinu 5 %, aby nedocházelo ke spontánním krvácivým stavům, a tím se zamezilo potřebě profylaktické léčby [24]. V ideálním případě je samozřejmě snaha nahradit defektní sekvenci genu, a tím úplně vyloučit toto onemocnění po celou dobu života.

Princip této metody spočívá v přenosu cizorodého genetického materiálu pomocí virů, neboli transdukci. Přestože byla zkoumána celá řada mechanismů pro zavedení transgenu, mezi nejpoužívanější patří rekombinantní virové vektory. Pro klinické studie léčby hemofilie B byl zvláště používán adeno-asociovaný virus (AAV), jedná se o malé jednovláknové DNA částice obalené proteinovou kapsidou. AAV viry jsou v poslední době celkově ve středu zájmů vědců zabývajících se

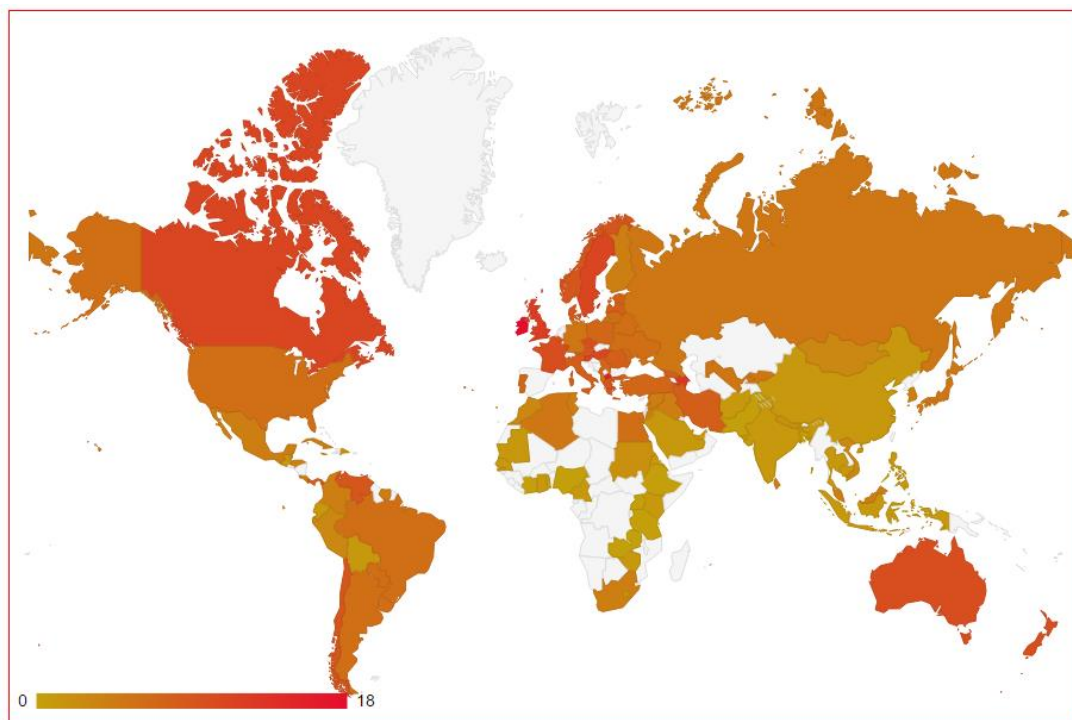
genovou terapií, tyto viry se během svého životního cyklu zabudovávají do lidské DNA, a tudíž by do ní vědci mohli vkládat i informaci vytvořenou člověkem. Kromě zavedení transgenů je také důležité udržovat produkci faktoru srážlivosti tím, že se zabrání škodlivému vlivu imunitního systému na přenos genů, a to buď proti dodávajícímu vektoru nebo samotnému transgenu [25].

Léčba hemofilie pomocí genové terapie se rychle vyvíjí, avšak stále probíhají pouze klinické studie.

2.8 Výskyt onemocnění

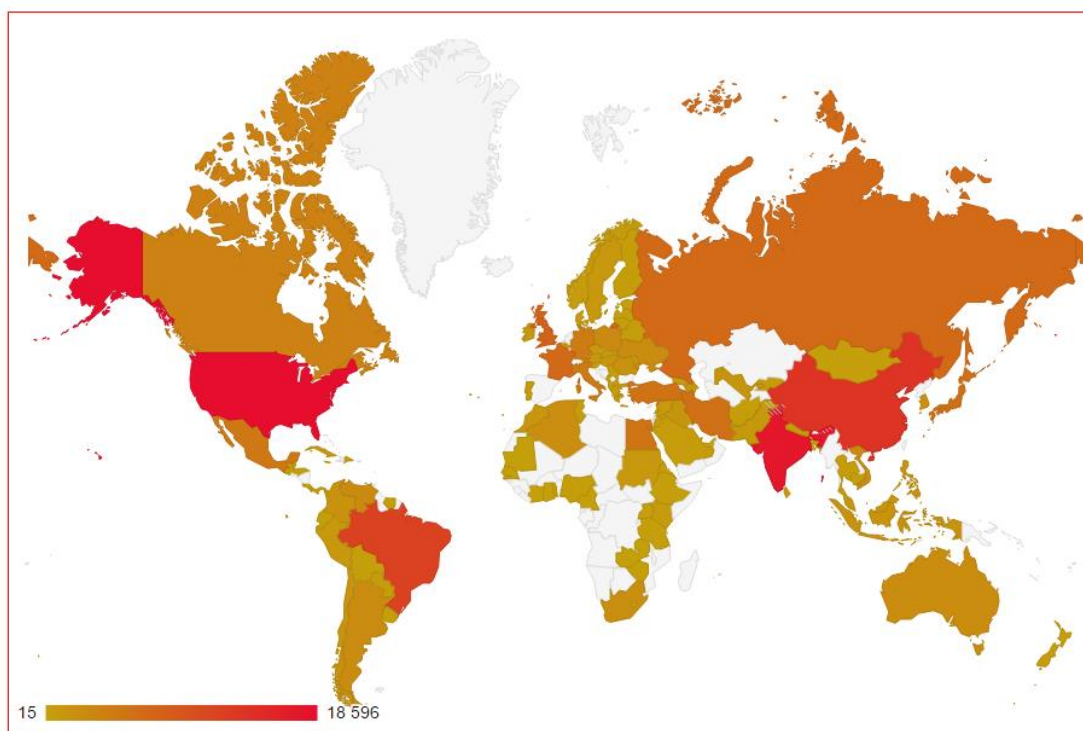
Světová federace hemofilie (WFH) poskytuje více než 50 let celosvětové vedoucí postavení v oblasti péče o osoby s dědičnými poruchami krvácivosti, včetně hemofilie. Díky zapojení více než 1000 HTC (hemofilických léčebných centrech) po celém světě může WFH každoročně zaznamenávat aktuální údaje [26]. Registry pacientů umožňují shromažďování skutečných světových údajů, tyto údaje poskytují celkový přehled o počtu pacientů a úrovni péče v dané zemi. Mapování výskytu hemofilie v jednotlivých státech hraje také důležitou roli v následné klinické péči.

Incidence choroby je přibližně 1 případ na 5 000–10 000 narozených chlapců pro hemofilii A a 1 případ na 30 000–50 000 pro hemofilii B, ve vyspělých státech je diagnostikováno přibližně 90-100 % případů [8]. Hemofilie se vyskytuje na všech kontinentech a je přibližně stejně rozšířená ve všech etnických skupinách. Na obrázku 5 a 6 můžeme vidět rozšíření této nemoci v roce 2015, pokud je země označena bílou barvou, nebyly pro tento rok zaznamenány žádné údaje. Při mapování nemoci může být také problematický fakt, že v rozvojových státech není tak vyspělá zdravotnická péče jako ve vyspělých státech, a tudíž se čísla nemocných nemusí shodovat s reálným stavem.



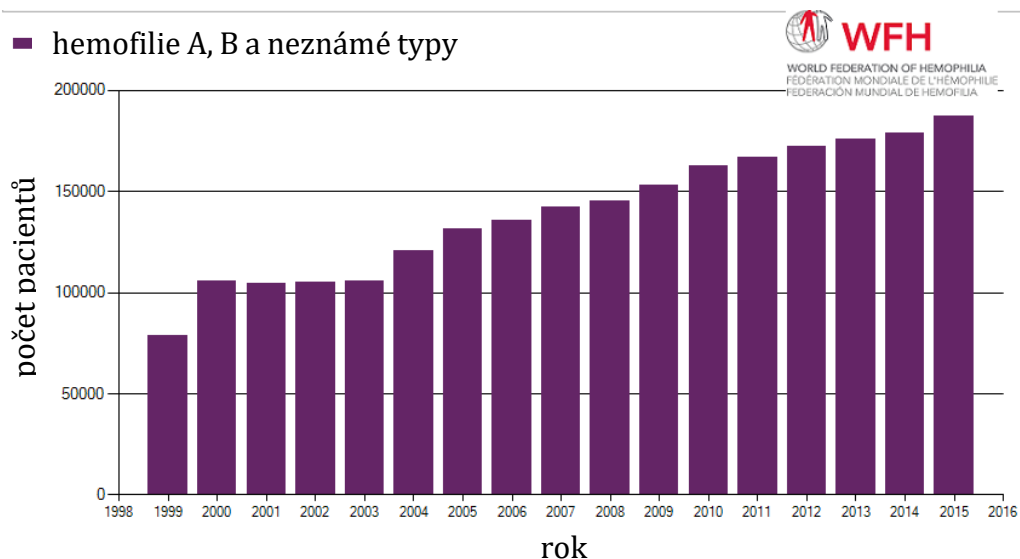
Obrázek 6 – Hustota výskytu hemofilie A, B a neznámých typů hemofilie. Čím tmavěji je znázorněna barva na obrázku, tím je větší výskyt hemofilie v dané zemi. Bílá barva znamená, že pro tento rok nebyly zaznamenány žádné údaje.

Obrázek 5 znázorňuje počet nemocných na 100 000 obyvatel, 0 znamená tedy méně než 1 nemocný člověk na 100 000 obyvatel. Obrázek 6 ukazuje přesný počet nemocných v jednotlivých zemích. Jak lze z mapy vyčíst, nejvíce nemocných na 100 000 je 18 a toto číslo náleží Irsku, proto stojí rozhodně za zmínění. Státy, u kterých je méně než 1 nemocný na 100 000 obyvatel, jsou například Togo, Etiopie nebo Pákistán. Znázornění počtu nemocných v přepočtu na počet obyvatel může být problematické u států s menším počtem obyvatel, proto je pro lepší představu znázorněn i druhý obrázek s přesnými počty nemocných hemofilii.



Obrázek 7 – Výskyt hemofilie A, B a neznámých typů hemofilie. Čím tmavěji je znázorněna barva na obrázku, tím je větší výskyt hemofilie v dané zemi. Bílá barva znamená, že pro tento rok nebyly zaznamenány žádné údaje.

Na obrázku 6 již můžeme vidět skutečný stav rozšíření hemofilie. Největší počet hemofiliků žije na území Spojených států amerických s počtem 18 596 a nejméně ve státě Surinam v Jižní Americe.



Graf 2 - Výskyt nemoci hemofilie typu A, B a neznámých forem za rok 1999- 2015. Graf znázorňuje počet nemocných v průběhu let.

Graf 2 znázorňuje rostoucí trend v počtu nemocných hemofilii. Data mohou být mírně zkreslena faktem, že ne vždy byla poskytnuta data ze všech zemí.

2.9 Hemofilie v České republice

2.9.1 Výskyt nemoci v rámci České republiky

Český svaz hemofiliků každoročně dodává komplexní data Světové hemofilické federaci (WFH), toto je možné uskutečnit především díky Českému národnímu hemofilickému programu. Spolu s hemofilii je sledována von Willebrandova choroba, která také souvisí se špatnou hemostázou, a výsledky jsou zasílány WFH dohromady s počty hemofilických pacientů. V České republice bylo v roce 2015 zaregistrováno celkem 1067 hemofiliků, z toho 931 hemofilie A a 136 hemofilie B [27]. Pro porovnání, za rok 2014 bylo registrováno 1066 pacientů s hemofilii. V současné době není v ČR diagnostikována žádná žena s hemofilii [28].

Přesná čísla nemocných v České republice uvádí následující tabulky:

Typ hemofilie	Lehká (hladina faktoru nad 5 %)	Střední (hladina faktoru 1 % - 5 %)	Těžká (hladina faktoru pod 1 %)	Neznámá
Hemofilie A (FVIII)	439	149	307	36
Hemofilie B (FIX)	33	46	49	8

Tabulka 3 - Hemofilie podle tíže defektu koagulačních faktorů. Tabulka uvádí přesné počty nemocných podle množství FVIII/FIX v roce 2015.

Věková skupina	Hemofilie A	Hemofilie B
0-4	45	9
5-13	101	20
14-18	63	8
19-44	432	48
45 a starší	290	51

Tabulka 4 - Počet lidí s hemofilií za rok 2015. Tabulka uvádí přesné počty nemocných s hemofilií a von Willebrandovou chorobou, rozdělené podle typu hemofilie a věku pacientů.

Jak již bylo zmíněno v kapitole „Komplikace spojené s hemofilií“ ve vyjímečných případech může vzniknout inhibitor, který dále komplikuje léčbu. Následující tabulka ukazuje počty nemocných s inhibítorem.

Typ hemofilie	Celkový počet nemocných s inhibítorem	Nově diagnostikovaný inhibitor v roce 2015
Hemofilie A	19	3
Hemofilie B	2	0

Tabulka 5 - Počet hemofiliků s inhibítorem za rok 2015. Tabulka uvádí počty nemocných s inhibítorem podle jednotlivých typů hemofilie, také jsou zde uvedeny počty nově diagnostikovaných inhibitorů.

Při léčbě koagulačními faktory z krevní plazmy dříve docházelo k přenosu vážných nemocí, stále jsou v České republice diagnostikováni 3 pacienti s HIV [27]. Další sledovanou nemocí je hepatitida C.

	Hemofilie A + B
Celkový počet osob infikovaných HCV (pozitivní protilátky hepatitidy C)	210
Celkový počet lidí s aktivní HCV (pacienti, kteří nemají vyléčený virus spontánně nebo po léčbě)	61

Tabulka 6 - Počet nemocných s hepatitidou C za rok 2015. Tabulka uvádí přesný počet hemofiliků, kteří zároveň trpí hepatitidou C.

2.9.2 Český národní hemofilický program

Český národní hemofilický program (ČNHP) je celostátní aktivitou, jejímž cílem je dostatečná a dosavadním poznatkům odpovídající diagnostika a léčba nemocných trpících hemofilií a dalšími vrozenými krvácivými stavy [29]. Základním předpokladem pro zlepšení celkového stavu výskytu nemoci je zlepšení prenatální

diagnostiky a poradenství pro pacienty trpící touto nemocí. Český národní hemofilický program se zabývá také centralizací péče v síti akreditovaných pracovišť – hemofilických centrech.

Organizační struktura ČNHP se skládá z Koordinační rady a Výkonné rady. Koordinační rada je nejvyšší orgán ČNHP, schvaluje organizační strukturu a zadává volební a jednací procesy. Řídícím a výkonným orgánem ČNHP je Výkonná rada, která je volena Koordinační radou, a jejíž členové jsou voleni na 4 roky [30].

2.9.3 Hemofilická centra

Péče o nemocné je zajišťována v hemofilických centrech, způsoby vyšetření již byly zmíněny v kapitole „Postnatální diagnostika“. Dle propozic evropských standardů rozlišujeme dva typy center, první typ se nazývá Centrum komplexní péče (Comprehensive Care Centre – CCC) a druhý typ Centrum pro léčbu hemofilie (Hemophilia Treatment Centre – HTC). Tato centra spolupracují se spádovými hematology, kteří působí v regionálních zdravotnických zařízeních. Centralizací dochází ke zkvalitnění péče a tím k menšímu výskytu zdravotnických komplikací. Na následujícím obrázku je vidět rozmístění hemofilických center v rámci České republiky.



Obrázek 7 – Rozložení hemofilických center v rámci České republiky. Na obrázku jsou vidět všechna hemofilická centra, která se nachází v ČR, centra jsou rozdělena na Centra dospělého věku (oranžová barva) a Centra dětského věku (modrá barva).

Centrum komplexní péče (CCC) musí zajišťovat například diagnostiku a léčbu poruch hemostázy ambulantně i v nemocniční péči po dobu 24 hodin denně, včetně zajištění domácí terapie. Dále vytváří a vede registr nemocných s poruchami hemostázy, včetně pravidelného ročního hlášení do národní databáze. Také musí splňovat evidenci a léčbu alespoň 30 hemofiliků, z toho nejméně 15 těžkých. Přesně je určeno i personální složení, všichni lékaři a sestry musí být se specializovanou způsobilostí v oboru hematologie a transfúzní služby. V případě péče o dětské pacienty zde musí být přítomen pediatr s atestací z hematologie a transfúzní služby nebo atestací z dětské hematologie a onkologie, nebo lékař s atestací z pediatrie II. stupně a praxí minimálně 10 let práce s nemocnými s hemofilií a ostatními vrozenými krvácivými stavy. Kromě diagnostiky a léčby nemocných CCC také zajišťují například výuku pregraduálního studia lékařství, doktorského postgraduálního studia a specializační přípravu lékařů (budoucích hematologů). V CCC též probíhá výzkum vrozených i získaných krvácivých chorob, proto zde musí být i pracovníci se zkušenostmi v oblasti výzkumu [31].

Centrum pro léčbu hemofilie (HTC) musí zajišťovat například diagnostiku a léčbu poruch hemostázy ambulantně i v nemocniční péči po dobu 24 hodin denně, včetně zajištění domácí terapie. A také vytváří a vede registr nemocných s poruchami hemostázy, včetně pravidelného ročního hlášení do národní databáze. Centrum musí evidovat a léčit alespoň 30 hemofiliků, na rozdíl od CCC, z toho musí být nejméně 10 těžkých. Personální požadavky jsou v podstatě stejné jako u CCC center, pouze je zde menší počet personálu. HTC (i CCC) mají platnou akreditaci pro specializační vzdělávání lékařů v oborech hematologie a transfúzní služby, také mají vytvořený dlouhodobý vzdělávací program pro lékaře a zdravotníky ve formě celoživotního vzdělávání [31].

Pro přehlednost, kde se nachází centra typu CCC a HTC, slouží následující tabulky:

	CCC	HTC
Centra pro dospělé s hemofilii a ostatními vrozenými krvácivými nemocemi	ÚHKT (Ústav hematologie a krevní transfuze) v Praze	IV. interní hematologická klinika LF a FN Hradec Králové
		Oddělení klinické hematologie Krajské nemocnice Liberec
	Oddělení klinické hematologie FN Brno	Oddělení klinické hematologie Nemocnice České Budějovice
		Ústav klinické biochemie a hematologie FN Plzeň
	Krevní centrum a Klinika hematoonkologie FN Ostrava	Hematoonkologická klinika FN Olomouc
		Oddělení klinické hematologie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

Tabulka 7 - Rozložení center typu CCC a HTC v rámci České republiky pro dospělé pacienty.

	CCC	HTC
Centra pro dětské nemocné s hemofilii a ostatními vrozenými krvácivými nemocemi	Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol	Dětská klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové
	Oddělení dětské hematologie FN Brno	Dětská klinika Nemocnice České Budějovice
		Dětská klinika Fakultní nemocnice Olomouc
	Klinika dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava	Dětská klinika Fakultní nemocnice Plzeň
		Dětská klinika Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

Tabulka 8 - Rozložení center typu CCC a HTC v rámci České republiky pro dětské pacienty.

Nejnižším stupněm v oblasti péče o nemocné s poruchou hemostázy je Pracoviště sdílené péče (PSP). Zde probíhá diagnostika a léčba základních poruch hemostázy ambulantně a probíhá zde výdej koncentrátů v rámci domácí terapie dle dispozic CCC a HTC. Pracoviště sdílené péče spolupracují s Centry pro léčbu hemofilie (nejlépe spádovými). Dětská PSP jsou vždy součástí dospělých center typu PSP [31].

2.9.4 Hemojunior

Organizace Hemojunior je dobrovolnou a neprofesionální organizací, jejíž pomoc spočívá ve sdružování lidí, kteří se chtějí aktivně podílet na pomoci hemofilickým dětem předškolního věku. Tato organizace vznikla v listopadu roku 2001 a to z iniciativy rodičů nemocných dětí, ze začátku fungovala jako sociální platforma

pro výměnu informací o životě s touto nemocí [32]. Hemojunior úzce spolupracuje s Českým svazem hemofiliků, který se zaměřuje na podporu starších dětí a dospělých.

Během celého roku probíhají společné akce pro rodiny dětských hemofiliků. Vždy na podzim Hemojunior pořádá edukační víkend, ve spolupráci s Českým svazem hemofiliků a farmaceutickou firmou Baxalta, na kterém pomáhají rodinám prohlubovat informace o nemoci. Následující akcí v roce je víkendový pobyt na horách. Během celého víkendu se vystřídá wellness, přednáška od odborníka na danou problematiku a hry pro děti. V letních měsících probíhá každoroční rekondiční pobyt pro malé hemofiliky, jejich rodiče a sourozence. Dopolední program je zdravotně zaměřený, dále probíhají edukační přednášky a hry pro děti. Od zkušených fyzioterapeutek se zde rodiče učí, jak mají správně rehabilitovat se svým dítětem. Velmi důležitou součástí je také nácvik aplikace léků do žíly, aby rodiče dokázali co nejdříve aplikovat lék sami. Starší děti se již učí, pod dohledem zdravotnického personálu, aplikovat sami do sebe. Samozřejmostí každého tábora je také celotáborová hra, která je přizpůsobena věku a zdravotnímu stavu dětí.

Kromě psychologické a sociální podpory organizace pomáhá získávat finanční prostředky pro nemocné děti prostřednictvím sbírek a darů od organizací i od soukromých dárců. Sídlo organizace se nachází na Klinice dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice Motol. Celou organizaci řídí Výbor a Valná hromada. Výbor je výkonným orgánem Hemojunioru a řídí činnost celého spolku, za svou činnost odpovídá Valné hromadě, která je složena ze všech členů této organizace [33].

2.9.5 Český svaz hemofiliků

První pokus založit svaz se objevil již v roce 1971, tento pokus ale nebyl úspěšný vzhledem k tehdejšímu politickému systému, po několika letech byl tedy zrušen. Současný Český svaz hemofiliků vznikl v roce 1990, nejdříve vznikly samostatně česká a slovenská pobočka, které se následně spojily v jedinou československou hemofilickou společnost. Hned v roce 1990 byla organizace přijata za člena WFH. Po rozdělení Československa v roce 1993 se organizace sice rozdělila, ale nadále mezi nimi probíhá těsná spolupráce [34].

Český svaz hemofiliků (ČSH) přímo navazuje na organizaci Hemojunior, která se zabývá pomocí malým dětem a jejich rodinám. Stejně jako Hemojunior se snaží organizace co nejvíce ulehčit život lidem s touto nemocí i v sociální oblasti, na oficiálních stránkách www.hemofilici.cz je tedy možné najít i aktuality ze sociální oblasti. ČSH pořádá regionální setkání mimo prostředí ordinace, kde se scházejí zájemci ve velmi úzkém kruhu s hematology, fyzioterapeuty, ortopedy i odborníky na sociální otázky. Takto se lidé mohou individuálně poradit s odborníky na danou problematiku. Český svaz hemofiliků pořádá například konference, workshopy nebo oslavy Světového dne hemofilie, který každoročně připadá na 17. dubna.

Důležitým základem k léčbě hemofilie je dobrá tělesná kondice, a proto ČSH pořádá pro své členy dotované rekondiční pobyty pro dospělé a letní tábory pro starší děti. Táborů pro děti se mohou zúčastnit děti, které absolvovaly alespoň první třídu povinné školní docházky, vrchní věková hranice je stanovena na 18 let [35]. Prvních pár let byly tábory pouze pro hemofilické pacienty, nyní se táborů mohou účastnit i sourozenci hemofiliků. Samozřejmostí na takovýchto akcích je přítomnost zkušených doktorů, sester a fyzioterapeutů. V dopoledních hodinách probíhají rehabilitace a další zdravotnický program. Odpolední program je věnovaný celotáborové hře a volnočasovým aktivitám. Letošní program je věnovaný budování nové civilizace po apokalypse.

Rekondiční pobyty pro dospělé probíhají pravidelně každý rok, v posledních letech vždy na Moravě. Během celého týdne probíhají rehabilitace a doprovodný program podle místa konání. Pobytů se mohou zúčastnit stejně jako táborů pro děti i nehemofiličtí členové.

Orgány ČSH jsou Konference ČSH, Rada ČSH, Předseda ČSH a Revizní komise. Nejvyšším orgánem je Konference, která rozhoduje o veškerých záležitostech v dlouhodobém výhledu rozvoje a volí Radu. Výkonným orgánem je Rada, která je složena z pěti členů, funkční období trvá čtyři roky. Předseda spolku je statutárním orgánem, zastupuje spolek navenek a je volen členy Rady. Za hospodaření Rady a plnění usnesení Konference je zodpovědná Revizní komise, která je volena z řad členů spolku [36].

3 Praktická část

3.1 Rozhovory

Pro lepší představu, jaký mají pohled na nemoc přímo nemocní, bylo provedeno několik rozhovorů. Tato nemoc však ovlivňuje celou rodinu nemocného a především ženy, u kterých bylo zjištěno přenašečství. Z tohoto důvodu byly provedeny rozhovory i s přenašečkami.

3.1.1 Rozhovory s hemofiliky

Muž – 31 let

- *Když někomu řekneš, že máš hemofilii, jak reagují, znají tuto nemoc? Shoduje se představa lidí, jak probíhá nemoc, se skutečností?*

Většina lidí, kterým se zmíním, tuto nemoc alespoň pasivně zná a vědí, že se jedná o onemocnění krve. Dost často i vědí, že je spojené s poruchou srážlivosti. Setkávám se většinou s představou, že když se hemofilik řízne, tak vykrvácí, nebo se to krvácení hodně špatně zastavuje. Tak tomu samozřejmě není. Ti uvědomilejší vědí, že trpíme na modřiny. O výronech do kloubů ale ví málokdo. Natož o nějakých degenerativních změnách, které klouby s častým krvácením postihují. Bohužel s touto nevědomostí jsem se dříve vcelku často setkával i u lékařů bez specializace v hematologii.

- *Kdy a jakým způsobem zjistili tvoji rodiče, že máš hemofilii?*

Po porodu. Moje mamka sice prodělala prenatální diagnostické vyšetření, ale to bylo v té době u nás ještě v plenkách, takže jim vyšlo, že hemofilik asi na 98 % nebudu.

- *Jsi první v rodině, u koho se nemoc projevila, nebo už se ve vaší rodině vyskytla?*
- *Jaký typ hemofilie přesně máš?*

Hemofilii typu A ve střední formě (2 % faktoru VIII). Asi do dvaceti let jsem byl diagnostikován jako těžký hemofilik (0 % faktoru VIII), ale pak se mi faktor zvýšil. Mohlo to být zapříčiněno fyziologicky nebo zlepšením laboratorních vyšetření.

- *Jaká omezení vnímáš v běžném životě?*
Určitě nejvíc limitující jsou různé výrony, které se mi dějí, a s tím spojená například ranní ztuhlost kloubů, které dostávají co proto. Sportovat můžu pouze dost omezeně. Co můžu je plavání, jízda na kole, nordic-walking, jóga. Jinak věřím, že limity máme především každý ve své hlavě. Tam je vnímám nejsilněji.
- *Chovají se k tobě lidé v okolí jinak, když zjistí, že máš hemofilii?*
Změnu v chování u ostatních nijak zvlášť nevnímám.
- *Jaká omezení jsi měl například ve škole? Věděli o nemoci spolužáci a učitelé, jak to brali?*
Ve škole jsem byl úplně osvobozený od tělocviku. O mojí nemoci věděli prakticky všichni z mého okolí. Já se s tím nijak zvlášť netajil. Jinak jsem ale moc nechodil ven asi do svých devíti let, protože to v té době tak lékaři doporučovali. Zlom přišel až s nástupem domácí léčby a s dětskými hemofilickými tábory, kde jsem mohl sdílet zkušenosti i s ostatními hemofiliky. Jsem moc rád, že praxe je teď jiná a malí hemofilici mohou žít v podstatě plnohodnotným životem jako jejich vrstevníci.
- *Jakým způsobem probíhá léčba? Jak často si například musíš podávat chybějící faktor, měnila se u tebe nějak léčba v průběhu let?*
V léčbě hemofilie v současné době neexistuje kauzální léčba. Proto se dodává chybějící faktor VIII, či IX injekčně nitrožilně. Takové injekce má hemofilik doma a může si je aplikovat podle potřeby. Přesně tak to mám teď i já. Injekce si dávám asi 1x týdně. Asi do mých devíti jsme museli jezdit s každým výronem a otokem do nemocnice v Hradci Králové (asi 30 km). Což mohlo být tak dvakrát do měsíce. Poté jsem dostal léky domů a mohla mi je píchat moje mamka nebo i já sám. Asi mezi 15. a 18. rokem jsem byl na prevenci. To jsem aplikoval 3x týdně. Poté jsem nastoupil na léčbu dle potřeby a to už mi zůstalo.
- *Existují nějaké způsoby prevence krvácivých stavů?*
Určitě si na sebe obecně musím dávat víc pozor. Jinak je důležité i posilovat svaly, co drží klouby ve správné poloze, a díky tomu nedochází pak k tolika výronům. Mně se například osvědčila jóga a plavání. Pokud jsou svaly oslabené, tak se samozřejmě dá vzít i ortéza, nebo mám dobré zkušenosti

s kinezioterapií. Dost je to i o celkové psychické pohodě a vyrovnanosti, což se snažím řešit meditacemi a jinými relaxačními technikami (např. masážími).

- *Co děláš pro zmírnění následků krvácivých stavů a máš už nějaké trvalé následky v souvislosti s hemofilií?*

Snažím se mému tělu pomoci, aby otok co nejrychleji a nejkvalitněji vstřebalo. A to většinou nějakými krémy nebo gely s obsahem kostivalu nebo kaštanu. Poté používám homeopatika Arnica montana 9CH. Případně se dá použít nějaký enzymový preparát typu Wobenzym. Je také dobré provádět detoxikace tak 2x do roka. Jinak trvalé následky mám především na pravém kolenu. S tím jsem byl v patnácti letech na operaci (synovektomii) a v současné době v něm mám artrózu 3. až 4. stupně. Menší artrózu mám i na obou kotnících.

Muž – 28 let

- *Když někomu řekneš, že máš hemofilii, jak reagují, znají tuto nemoc? Shoduje se představa lidí, jak probíhá nemoc, se skutečností?*

Většinou nemoc znají z doslechu, ale představa většiny lidí je hodně zkreslená a se skutečností se moc neshoduje.

- *Kdy a jakým způsobem zjistili tvoji rodiče, že máš hemofilii?*

V půl roce věku se při běžném držení objevily modřiny a po návštěvě praktické lékařky, která nejdříve obvinila rodiče z týrání, se na hematologii zjistila hemofilie.

- *Jsi první v rodině, u koho se nemoc projevila, nebo už se ve vaší rodině vyskytla?*

První, matka je přenašečka.

- *Jaký typ hemofilie přesně máš?*

Hemofilie A, těžký stupeň.

- *Jaká omezení vnímáš v běžném životě?*

Nemůžu vykonávat některé sporty, musím na cesty vozit faktor VIII a dvakrát týdně si jej aplikovat do žíly.

- *Chovají se k tobě lidé v okolí jinak, když zjistí, že máš hemofilii?*

V dospělém věku už většinou ne. Někteří lidé se možná jinak chovají, ale já ten rozdíl nevnímám.

- *Jaká omezení jsi měl například ve škole? Věděli o nemoci spolužáci a učitelé, jak to brali?*

Ve škole jsem byl osvobozený z tělesné výchovy a na školy v přírodě se mnou jezdila matka. Spolužáci a učitelé o nemoci věděli, na základní škole po prvotním "zkoušení" co vydržím, se stali kamarády a nemoc respektovali. Na gymnáziu už byl plný respekt a na vysoké škole o hemofilii vědělo minimum lidí.

- *Jakým způsobem probíhá léčba? Jak často si například musíš podávat chybějící faktor, měnila se u tebe nějak léčba v průběhu let?*

Léčba probíhá profylakticky, chybějící faktor si píchám dvakrát týdně. Trvalou profylaxi mám zhruba od 12 let, předtím jsem se léčil on demand.

- *Existují nějaké způsoby prevence krvácivých stavů?*

Kromě profylaktické léčby je důležité znát a pečovat o své tělo.

- *Co děláš pro zmírnění následků krvácivých stavů a máš už nějaké trvalé následky v souvislosti s hemofilií?*

Snažím se hýbat a posilovat svalovou soustavu, aby klouby netrpěly. V důsledku krvácení z dětství mám atrofovanou levou nohu, špatnou flexi levého kotníku a špatnou rotaci pravého lokte.

3.1.2 Rozhovory s přenašečkami hemofilie

Žena – 29 let

- *Měla jsi nějak ovlivněný život tím, že jsi vyrůstala v rodině, kde se vyskytuje hemofilie?*

Jako malá jsem si to neuvědomovala, neznala jsem, jaké to je vyrůstat v „normální“ rodině. S bratrem jsme se vždycky pošťuchovali, a jelikož jsem byla mladší, vždy mě porazil, i když jsem ho nešetřila. Ale když jsem byla starší, cítila jsem se být zodpovědná za to, aby se bratrovi nic nestalo, a dávala jsem větší pozor. Myslím, že stejný protektivní přístup se vyskytuje ve většině hemofilických rodin.

- *Kdy jsi zjistila a jak, že jsi přenašečka této nemoci?*

Na testy jsem šla poměrně brzy. Výsledky se ke mně dostaly kolem čtrnáctého roku, když mi mamka s pláčem oznamovala, že když to přišlo v pátek 13., hned věděla, že to bude špatná zpráva.

- *Projevuje se u tebe nějaká lehčí forma hemofilie, jak to může být u přenašeček?*
Snad až na častější modřiny nic. Faktor mám v pořádku.
- *Už jsi přemýšlela nad tím, až budeš plánovat děti, jestli tomu necháš přirozenou cestu, nebo zvolíš umělé oplodnění s výběrem zdravých embryí? Popřípadě, jestli si přemýšlela, zda bys pokračovala v těhotenství i po zjištění hemofilie u plodu?*

Tohle je dost ožehavá otázka, na kterou není jednoduché odpovědět. Každý si přeje zdravé děti. Hemofilie však podle mě není nejhorší nemoc, kterou by mé dítě mohlo mít. Rozhodně bych kvůli ní nešla na potrat. IVF je sice už dost pokročilé, ale je to zásah do organismu, a ne vždy se obejde bez komplikací. Moje přání vždy bylo mít dvě holčičky, tak uvidíme.

- *Jestli už jsi rozhodnuta, jak to vidí tvůj partner? Podporuje tě v tvém rozhodnutí? Popřípadě předchozí partneři.*

Přikláním se k přirozenému početí a naštěstí můj partner mě v mém rozhodnutí bude plně podporovat, i když to je pro něj nové a hemofilika zná jen mého bratra.

Žena – 23 let

- *Měla jsi nějak ovlivněný život tím, že jsi vyrůstala v rodině, kde se vyskytuje hemofilie?*

Určitě ano. Pro jakoukoliv rodinu je náročné mít nemocné dítě a dá se říci, že zodpovědná rodina se bude maximálně starat o tohoto nemocného. Řekla bych, že je pravidlem, že "zdravé" děti jsou nějakým větším či menším způsobem přehlíženy, zvláště když se do takhle postižené rodiny již narodí, což je můj případ - bratr je o 6 let starší. U dětí takhle situace může působit různé psychické problémy a například v mém případě je tímto ovlivněný vztah k rodičům, který je řekněme odměřený.

- *Kdy jsi zjistila a jak, že jsi přenašečka této nemoci?*

Celá naše rodina prošla genetickým vyšetřením, když mi bylo kolem 14 let, v té době jsem to také zjistila.

- *Projevuje se u tebe nějaká lehčí forma hemofilie, jak to může být u přenašeček?*
V mém případě i případě mé matky se vyskytuje nižší hladina faktoru - 32 až 34 % (má matka nemá potvrzeného předchůdce tudíž je považovaná za zmutovanou

přenašečku a můžeme předpokládat, že hladina faktoru je i v ženské linii dědičná). Jsme v databázi v hematologickém centru a prošly jsme základním vyšetřením bez pravidelných kontrol. O tomto faktu samozřejmě informujeme všechny své lékaře a v případě zákroků (včetně trhání zubů) konzultujeme s hematologem. Zajímavé je, že jsem si faktor srážlivosti nechala na vyžádání zjistit až ve 22 letech, kdy jsem byla po náročných extrakcích zubů a zranění kotníku, a vše se hojilo neúměrně dlouho. Dnes už by se měl faktor u přenašeček měřit automaticky při zjištění, nicméně přenašečky vyššího věku tyto hodnoty neznají. Osobně to vidím jako obrovskou chybu a hlavně v případě, že musí žena podstoupit jiný zákrok než porod (při těhotenství se srážecí faktor zpravidla zvyšuje sám). Pokud podstoupí zákrok bez substituční léčby, může dojít ke komplikacím a následně k horšímu a dlouhodobému hojení ran, což většina starších ročníků přenašeček, co znám, zažila.

- *Už jsi přemýšlela nad tím, až budeš plánovat děti, jestli tomu necháš přirozenou cestu, nebo zvolíš umělé oplodnění s výběrem zdravých embryí? Popřípadě, jestli si přemýšlela, zda bys pokračovala v těhotenství i po zjištění hemofilie u plodu?*

Prošla jsem všemi fázemi od nechtít dítě, adoptovat dítě přes umělé oplodnění a nechání tomu volný průběh. Momentálně vážám nad umělým oplodněním a přirozenou cestou. V případě zjištění, že čekám hemofilika, bych zvážila svou momentální životní situaci - podporu v rodině a jiné faktory. V případě, že by to bylo první těhotenství, bych pravděpodobně podstoupila interrupci, V případě zjištění hemofilčky bych automaticky zvolila potrat.

- *Jestli už jsi rozhodnuta, jak to vidí tvůj partner? Podporuje tě v tvém *rozhodnutí? Popřípadě předchází partneři.*

Na partnery jsem měla v tomto ohledu vždy štěstí. Vždy mi projevovali podporu v rozhodnutích a byli připraveni i na možnost přírůstku ve formě hemofilika.

3.2 Diskuse

Jak z obou rozhovorů vyplývá, většina lidí má zkreslené představy a průběhu hemofilie. Většinou panuje představa, že se u hemofiliků špatně zastavuje krvácení, což je sice pravda, ale není to hlavním problémem této nemoci. Starší ročníky hemofiliků byly zpravidla osvobozeni od hodin tělesné výchovy, s vývojem léčby

už ani toto vždy neplatí a především děti narozené po nástupu profylaktické léčby mohou vykonávat většinu sportů bez omezení. Samozřejmě jsou stále sporty, které nemohou vykonávat, mezi něž patří většina kontaktních sportů. V dospělém věku již ani jeden dotázaný nijak nevnímá odlišné chování od okolí.

I přes to, že je profylaktická léčba velkým zlomem v léčbě hemofilie, ne každému tento způsob léčby vyhovuje. Po vyzkoušení profylaxe se někteří vracejí k léčbě on demand. Pro zlepšení celkového zdravotního stavu je také potřeba pracovat na posílení svalové soustavy, aby bylo okolí kloubu zpevněno a nedocházelo k tak častému krvácení do kloubů. Jako u většiny nemocí, velkou roli hraje psychický stav nemocného. Oba dotázaní hemofilici již mají trvalé následky spojené s krvácením do kloubů, které jsou způsobené výrony v dětství.

Vztahy v rodině bývají často narušeny jakoukoliv nemocí, toto se bohužel nevyhýbá ani hemofilii, většinou dochází k neúmyslnému upřednostňování nemocného potomka. Jakmile se vyskytne hemofilie v rodině, na testy jsou posláni i rodinní příslušníci, aby se zjistila možnost přenašečství. Ženy přenašečky mohou trpět sníženým množstvím koagulačního faktoru, a to se projeví horší srážlivostí krve při úrazech, či chirurgických zákrocích. Poruchami hemostázy trpí jedna z dotázaných přenašeček, množství srážecího faktoru u ní bylo zjištěno až na vlastní žádost.

Ani jedna z dotázaných si není jista, že by při potvrzení hemofilie u plodu zvolila přerušování těhotenství. V dnešní době je více možností, jak zajistit narození zdravého potomka, ani jedna však není definitivně rozhodnuta, jakou metodu nakonec zvolí. Zároveň ale zvažují možnost nechat všemu přirozenou cestu. V jakémkoliv případě mají obě podporu partnerů a partneři nechávají rozhodnutí na nich.

4 Závěr

Hlavním cílem této bakalářské práce bylo shrnutí dosud známých poznatků o hemofilii a seznámení se současným stavem v České republice. Práce byla psána především formou rešerše a měla by sloužit jako podklad pro psaní diplomové práce.

Teoretická část byla rozdělena na několik částí. Nejdříve byla popsána historie hemofilie, její první zmínky a postupné objevy související s nemocí. Část kapitoly Historie byla věnována královně Viktorii a jejím potomkům, díky kterým byla nemoc rozšířena na mnoho královských dvorů v Evropě. Další část byla věnována klinickým projevům hemofilie a typům nemoci. Různé typy hemofilie se od sebe liší množstvím koagulačního faktoru v krvi, existuje lehká (5-40 %), středně těžká (1- 5 %) a těžká forma (pod 1%). V krvi se nachází více srážecích faktorů a podle defektu/nedostatku rozlišujeme dva typy nemoci, hemofilie typu A (faktor VIII) a hemofilie typu B (faktor IX). Dále byl zmíněn způsob vzniku a přenosu na potomky. Nemoc je lokalizována na chromozomu X, proto nemocí trpí především muži a ženy jsou přenašečky poškozeného genu.

V další kapitole byly popsány komplikace spojené s hemofilií, na této kapitole byly vyvráceny představy mnoha lidí, že je hemofilie spojena pouze se špatným zastavením krvácení při poranění. Častým problémem hemofiliků je spontánní krvácení do kloubů a svalů. Méně častým, ale velmi závažným, je vznik inhibitoru, který komplikuje průběh léčby.

Následující kapitola byla věnována prenatální a postnatální diagnostice. Na diagnostiku hemofilie navazovala část o léčbě. Léčba byla popsána z pohledu dávné historie, budoucnosti, ale byly zde sepsány především moderní způsoby léčby, které se začaly používat v roce 1970. Na závěr všeobecné části práce bylo popsáno rozšíření hemofilie v rámci celého světa.

Poslední část teoretické části byla věnována hemofilii v České republice. Byly zde uvedeny některé statistiky, které jsou každoročně zpracovávány díky Českému národnímu hemofilickému programu. V České republice je péče o nemocné na vysoké úrovni právě díky Českému národnímu hemofilickému programu a síti hemofilických center. Především pro psychologickou a sociální

pomoc vznikly dvě organizace – Hemojunior (pro děti předškolního věku a jejich rodiny) a Český svaz hemofiliků (pro starší děti a dospělé).

Praktická část bakalářské práce spočívala v rozhovorech s hemofiliky a přenašečkami nemoci. Osloveni byli dva hemofilici a dvě přenašečky, kteří odpovídali vždy na stejné otázky. Poté byly shrnuty jednotlivé pohledy na danou problematiku.

Cíle bakalářské práce, které jsem si zvolila, byly splněny. Tato práce byla pro mne velmi přínosná, prohloubila jsem své znalosti v rámci klinických projevů hemofilie a v komplikacích spojených s touto nemocí. Nové poznatky jsem načerpala v oblasti diagnostiky a léčby této nemoci. Hlavně jsem se ale díky této práci seznámila s lidmi, kteří mne přizvali jako instruktora na dětský hemofilický tábor.

Seznam použitých zdrojů

- [1] INGRAM, George Ilsley Charlton. The history of haemophilia. *Journal of Clinical Pathology* [online]. 1976, **29**(6), 469-479.
- [2] KAADAN, Abdul Nasser a Mahmud ANGRINI. *Who discovered hemophilia?* [online]. 2015, , 1-9. Dostupné také z: <http://www.ishim.net/Articles/Who%20Discovered%20Hemophilia.pdf>
- [3] SCHRAMM, Wolfgang. The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis Research* [online]. 2014, **134**(1), 4-9.
- [4] ARONOVA-TIUNTSEVA, Yelena a Clyde Freeman HERREID. *Hemophilia The 'Royal Disease'* [online]. 2003, 1-5.
- [5] PEYVANDI, Flora, Isabella CARAGIOLA a Guy YOUNG. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet* [online]. 2016, (388), 187-197.
- [6] BOLTON-MAGGS, Paula a John PASI. Haemophilias A and B. *The Lancet* [online]. 2003, 8.
- [7] LEE, Christine A., Erik E. BERNTORP a W. Keith HOOTS. *Textbook of Hemophilia* [online]. 2. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011. ISBN 978-1-4443-4770-8. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781444318555>
- [8] BLATNÝ, Jan, Ingrid HRACHOVINOVÁ, Radomíra HRDLIČKOVÁ, Vladimír KOMRSKA, Miroslav PENKA, Peter SALAJ a Petr SMEJKAL. Diagnostika a léčba hemofilie. *Transfúze a hematologie dnes*. 2013, **19**(2), 100-114.
- [9] GIANGRANDE, P.L.F. Management of haemophilia. *Elsevier* [online]. 2011, **21**(8), 344-347.
- [10] MANNUCCI, Pier M. a Edward G.D. TUDDENHAM. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2001, **344**(23), 1773-1779.
- [11] SALAJ, Peter, Petr SMEJKAL, Vladimír KOMRSKA, Jan BLATNÝ a Miroslav PENKA. *Standardy péče o nemocné s hemofilií* [online]. 2012, , 1-5.

- [12] DUNGL, Pavel. *Ortopedie* [online]. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4357-8. Dostupné také z: https://books.google.cz/books?id=sDZIBAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- [13] LOBET, Sebastien, Cedric HERMANS a Catherine LAMBERT. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine* [online]. DOI: 10.2147/JBM.S50644. ISSN 1179-2736. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/optimal-management-of-hemophilic-arthropathy-and-hematomas-peer-reviewed-article-JBM>
- [14] COLLINS, Peter W., Elizabeth CHALMERS, Daniel P. HART, Ri LIESNER, Savita RANGARAJAN, Kate TALKS, Mike WILLIAMS a Charles R. HAY. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*. DOI: 10.1111/bjh.12091. ISBN 10.1111/bjh.12091. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12091>
- [15] MÅRTENSSON, A., U. TEDGÅRD a R. LJUNG. Prenatal diagnosis of haemophilia in Sweden now more commonly used for psychological preparation than termination of pregnancy. *Haemophilia*. 2014, **20**(6), 854-858. DOI: 10.1111/hae.12516. ISSN 13518216. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12516>
- [16] ZIDKOVA, Anastasiya. *Genetika hemofilie* [online]. 2012. Dostupné z: <http://www.hemofilici.cz/index.php/cs/ehc-prague-2012/ehc-z-prednasek/162-genetika-hemofilie>
- [17] SWYSTUN, Laura I. a Paula D. JAMES. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Elsevier*. 2016, , 1-10. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12516>
- [18] CASTRO, Hector E., María Fernanda BRICEÑO, Claudia P. CASAS a Juan David RUEDA. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2014, **30**(1), 1-11. DOI: 10.1007/s12288-012-0209-0. ISSN 0971-4502. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12288-012-0209-0>
- [19] MARIJKE VAN DEN BERG, H. *Preventing bleeds by treatment: new era for haemophilia changing the paradigm*. DOI: 10.1111/hae.12993. ISBN 10.1111/hae.12993. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/hae.12993>

- [20] BLATNÝ, Jan. Je léčba hemofilie v České republice bezpečná? *Medical tribune* [online]. 2009, (32). Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/15540>
- [21] BLATNÝ, Jan a Bohumír BLAŽEK. Recombinant factors of blood coagulation and haemophilia treatment. *Postgraduální medicína* [online]. 2012. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/rekombinantni-faktory-krevniho-srazeni-v-lecbe-hemofilie-463475>
- [22] KHORIATY, R., A. TAHER, A. INATI a C. LEE. A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia. *Clinical and Laboratory Haematology*. 2005, **27**(5), 320-323. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2005.00716.x. ISSN 0141-9854. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2257.2005.00716.x>
- [23] KÖHLEROVÁ, Světlana. Současné trendy v léčbě hemofilie u dětí. *Pediatric pro praxi*. 2012, **13**(6), 260-262.
- [24] LHERITEAU, Elsa, Andrew M. DAVIDOFF a Amit C. NATHWANI. Haemophilia gene therapy: Progress and challenges. *Elsevier*. 2015, **29**, 321-328.
- [25] ROGERS, Geoffrey L. a Roland W. HERZOG. Gene therapy for hemophilia. *Front Biosci*. 2015, **20**, 556-603.
- [26] *World Federation of Hemophilia: About us* [online]. Dostupné z: <https://www.wfh.org/en/about-us>
- [27] DOLEJŠ, Vladimír. *World Federation of Hemophilia - Annual global survey 2015*. Prague, 2016. Dostupné také z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2015_CZ.pdf
- [28] BOHUN, Martin. *World Federation of Hemophilia - Annual global survey 2014*. Prague, 2015. Dostupné také z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2014_CZ.pdf
- [29] *Český národní hemofilický program* [online]. Dostupné také z: <http://cnhp.registry.cz/>

- [30] *Český národní hemofilický program: Organizační struktura ČNHP* [online]. Dostupné také z: http://cnhp.registry.cz/res/file/deklarace/cnhp-deklarace_2015-05_priloha7.pdf
- [31] *Český národní hemofilický program: Požadavky na centra* [online]. Dostupné také z: http://cnhp.registry.cz/res/file/deklarace/cnhp-deklarace_2014-04_priloha1.pdf
- [32] *Hemojunior: O sdružení* [online]. Dostupné také z: <http://www.hemojunior.cz/o-sdruzeni/>
- [33] *Hemojunior: Stanovy sdružení* [online]. Dostupné také z: <http://www.hemojunior.cz/o-sdruzeni/stanovy-sdruzeni/>
- [34] *Český svaz hemofiliků: Historie* [online]. Dostupné také z: <http://www.hemofilici.cz/index.php/cs/accordion-a/historie>
- [35] *Český svaz hemofiliků: Dětské tábory* [online]. Dostupné také z: <http://www.hemofilici.cz/index.php/cs/akce-seznam/12-akce1/288-do-zubri-na-tabor-i-v-roce-2017>
- [36] *Český svaz hemofiliků: Stanovy* [online]. Dostupné také z: <http://www.hemofilici.cz/index.php/cs/accordion-a/stanovy>

Seznam použitých obrázků

Obrázek 1: BOLTON-MAGGS, Paula a John PASI. Haemophilias A and B. *The Lancet* [online]. 2003, , 8.

Obrázek 2: upraveno podle:

Hemophilia and Joint Replacement. *Nordorthopaedics* [online]. Dostupné z: <https://www.nordorthopaedics.com/en/articles/hemophilia-and-joint-replacement>

Obrázek 3: LOBET, Sébastien, Cedric HERMANS a Catherine Lambert. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine* [online]. 2014, 207-218. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/optimal-management-of-hemophilic-arthropathy-and-hematomas-peer-reviewed-article-JBM>

Obrázek 4: DUNGL, Pavel. *Ortopedie* [online]. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4357-8. Dostupné také z: https://books.google.cz/books?id=sDZIBAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

Obrázek 5: World map of bleeding disorders. In: *World federation of hemophilia* [online]. 2016. Dostupné z: https://www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_Bleeding_Disorders_Map.aspx

Obrázek 6: World map of bleeding disorders. In: *World federation of hemophilia* [online]. 2016. Dostupné z: https://www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_Bleeding_Disorders_Map.aspx

Seznam použitých tabulek

- Tabulka 1: FONTANA, Josef a Petra LAVRÍKOVÁ. Úvod do hemostázy. In: *Funkce buněk a lidského těla* [online]. Dostupné z: <http://fbt.cz/skripta/v-krev-a-organy-imunitniho-systemu/4-hemostaza/>
- Tabulka 2: BLATNÝ, Jan, Ingrid HRACHOVINOVÁ, Radomíra HRDLIČKOVÁ, Vladimír KOMRSKA, Miroslav PENKA, Peter SALAJ a Petr SMEJKAL. Diagnostika a léčba hemofilie. *Transfuze a hematologie dnes*. 2013, **19**(2), 100-114.
- Tabulka 3: použitá data z:
DOLEJŠ, Vladimír. Annual global survey 2015. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2016. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2015_CZ.pdf
- Tabulka 4: použitá data z:
DOLEJŠ, Vladimír. Annual global survey 2015. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2016. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2015_CZ.pdf
- Tabulka 5: použitá data z:
DOLEJŠ, Vladimír. Annual global survey 2015. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2016. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2015_CZ.pdf
- Tabulka 6: použitá data z:
DOLEJŠ, Vladimír. Annual global survey 2015. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2016. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH_Annual_Global_Survey2015_CZ.pdf
- Tabulka 7: upraveno podle:
Centra navržená na CCC/HTC v České republice. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2015. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/deklarace/cnhp-deklarace_2015-05_priloha3.pdf

Tabulky 8: upraveno podle:

Centra navržená na CCC/HTC v České republice. In: *Český národní hemofilický program* [online]. 2015. Dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/deklarace/cnhp-deklarace_2015-05_priloha3.pdf

Seznam použitých grafů

Graf 1: upraveno podle:

LEE, Christine A., Erik E. BERNTORP a W. Keith HOOTS. *Textbook of Hemophilia* [online]. 2. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011. ISBN 978-1-4443-4770-8. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781444318555>

Graf 2: upraveno podle:

Patients with bleeding disorders. In: *World federation of hemophilia* [online]. 2016. Dostupné z:

https://www1.wfh.org/GlobalSurvey/Public_AGS/AGS_All_Bleeding_Disorders_EN.aspx

Seznam použitých zkratk

AAV	adeno-associated virus (adeno-asociovaný virus)
bp	base pair (pár bází)
CCC	comprehensive care centre (centrum komplexní péče)
ČNH	Český národní hemofilický program
ČSH	Český svaz hemofiliků
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FIX	faktor IX
FN	fakultní nemocnice
FVIII	faktor VIII
HCV	hepatitis C virus (virus hepatitidy C)
HIV	human immunodeficiency virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
HLA	human leukocyte antigen (lidské leukocytární antigeny)
HTC	hemophilia treatment centre (centrum pro léčbu hemofilie)
kb	kilo base (tisíc bází)
LF	lékařská fakulta
MHC	major histocompatibility complex (hlavní histokompatibilní komplex)
PSP	pracoviště sdílené péče
PTA	plasma thrombin antecedent (koagulační faktor XI)
TNF α	tumor necrosis factor (tumor nekrotizující faktor)
tt	týden těhotenství
ÚHKT	Ústav hematologie a krevní transfuze
UK	Univerzita Karlova
WFH	World federation of hemophilia – Světová hemofilická federace