

ماهي المثبطات؟



WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
Treatment for All



المحتويات

- 2..... ما هي المثبطات؟
- 4..... مَنْ محتمل ظهور المثبطات لديهم؟
- 5..... ما هي العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على احتمال ظهور المثبطات لدى الشخص؟
- 6..... ما هي علامات وأعراض المثبطات؟
- 6..... كيف يتم تشخيص المثبطات؟
- 8..... ما هي خيارات العلاج للمصابين بالمثبطات؟
- 10..... كيف يعمل حث التحمل المناعي؟
- 11..... ما هي العوامل التي تؤثر على نتائج علاج حث التحمل المناعي؟

أصدره الإتحاد الدولي للهِيموفيليا © 2010

يشجع الإتحاد الدولي للهِيموفيليا على إعادة توزيع مطبوعاته لأغراض تعليمية من قبل منظمات الهِيموفيليا / والإضطرابات النزفية غير الربحية. من أجل الحصول على الإذن بإعادة طبع، إعادة توزيع أو ترجمة هذا المطبوع، يرجى الإتصال بقسم الإتصالات على العنوان التالي.

يتوفر هذا المنشور كملف PDF باللغة الإنكليزية والفرنسية والإسبانية والعربية والروسية والصينية على موقع الإتحاد الدولي للهِيموفيليا www.wfh.org.

يمكن طلب مطبوعات إضافية من:

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

هاتف: (514) 875-7944

فاكس: (514) 875-8916

إيميل: wfh@wfh.org

لا يتدخل الإتحاد الدولي للهِيموفيليا في ممارسة مهنة الطب ولا يوصي تحت أي ظرف بعلاج معين لأشخاص محددين. يتم تنقيح جداول الجرع وأنظمة العلاج الأخرى باستمرار لكي يتم التعرف على الآثار الجانبية الجديدة. لا يؤيد الإتحاد الدولي للهِيموفيليا، بشكل صريح أو ضمني، بأن جرعات الأدوية أو التوصيات العلاجية الأخرى المذكورة في هذا المنشور صحيحة. لهذه الأسباب فإنه يُنصح الأفراد بشدة أن يطلبوا المشورة من المستشار الطبي و/ أو التشاور بخصوص الإرشادات المطبوعة التي تقدمها الشركة الصيدلانية قبل إعطاء أي من الأدوية المشار إليها في هذا المنشور. لا يتبنى الإتحاد الدولي للهِيموفيليا أي منتجات علاجية معينة أو منتج لها، وإن أي إشارة لإسم منتج لايعني تبني الإتحاد له.

ما هي المثبطات؟

المثبطات هي مشكلة طبية خطيرة يمكن أن تحدث للشخص الذي يعاني من مرض الهيموفيليا وتكون لديه استجابة مناعية للعلاج بمركبات عامل التخثر.

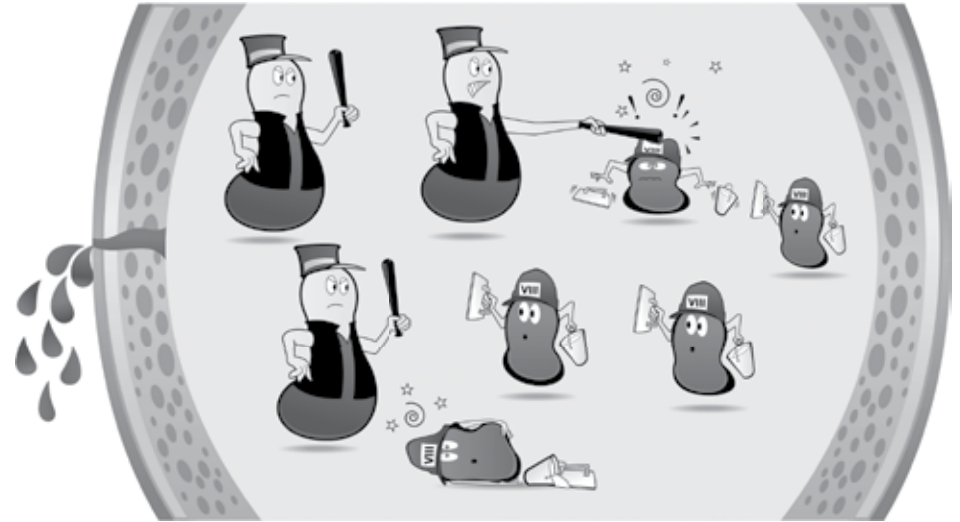
يدافع الجهاز المناعي عن الجسم ضد الجراثيم والفيروسات الضارة. في بعض الأحيان، وعند ظهور المثبط، يكون رد فعل الجهاز المناعي لدى الإنسان ضد البروتينات في مركبات العامل كمواد غريبة ضارة لأن الجسم لم يتعرف عليها قط قبل ذلك. عند حدوث هذا الأمر، فإن المثبطات (وتُعرف أيضاً بالأجسام المضادة) تتكون في الدم للدفاع ضد بروتينات العامل الغريبة، وهذا يوقف قدرة مركبات العامل عن معالجة مشكلة النزيف.

من الصعب جداً السيطرة على النزيف لدى شخص يعاني من مرض الهيموفيليا وفي جسمه مثبطات . فالشخص الذي عنده مثبطات يعاني نزيفاً وألماً أكثر لأن العلاج عن طريق مركبات العامل لا يجدي نفعاً. إذا لم يتم السيطرة على النزيف في العضلات والمفاصل (وهذا النوع من النزيف هو الأكثر شيوعاً لدى مرضى الهيموفيليا)، فإنه من المحتمل حدوث اذية دائمة للمفاصل.

يعتبر علاج المثبطات من أكبر التحديات التي تواجه رعاية الهيموفيليا اليوم. ومن الممكن التخلص من المثبطات باستخدام تقنية تدعى حث التحمل المناعي (أنظر الصفحة 11)، رغم أن هذا النوع من العلاج يتطلب خبرة طبية متخصصة ومُكلف ويستغرق وقتاً طويلاً.

يمكن استخدام الأدوية التي تدعى بعوامل التفاف لتخطي عمل المثبطات كما تساعد على تخثر الدم.

كيف تُبطل المثبطات من منتجات العلاج



مَنْ محتمل ظهور المثبطات لديهم؟

تظهر المثبطات في أغلب الأحيان عند الأفراد المصابين بمرض الهيوفيليا الشديدة، بنسبة أعلى من أولئك المصابين بالهيوفيليا المعتدلة (أنظر الشكل في الأسفل لمعرفة مستوى شدة الهيوفيليا). تظهر المثبطات لدى معظم الناس خلال فترة تعرضهم لـ 75 معالجات بمركبات العامل، وخاصة خلال أول 10 إلى 20 معالجات. وهذا يعني أن المثبطات تظهر غالبا في الأطفال المصابين بالهيوفيليا الشديدة، على الرغم من أنها يمكن أن تظهر أيضا في وقت لاحق من الحياة لدى الأفراد ذوي الهيوفيليا الخفيفة أو المعتدلة بعد علاجهم.

تظهر المثبطات لدى حوالي 25-30% من الأطفال المصابين بالهيوفيليا الشديدة النوع (أ) (نقص العامل الثامن) ، بينما تظهر لدى عدد أقل من الأفراد المصابين بالهيوفيليا النوع (ب) (نقص العامل التاسع) -حوالي 1% إلى 6%. لذا تتوفر معلومات أقل حول مخاطر المثبطات لمركبات العامل

شدة الهيوفيليا

يعتمد مستوى الشدة على مقدار عامل التخثر المفقود من دم الشخص.

هيوفيليا خفيفة 30%-5% من النشاط الطبيعي لعامل التخثر	▪ يمكن ان يحدث النزيف لمدة طويلة بعد إجراء عملية جراحية أو حدوث جرح شديد جدا ▪ قد لا يعاني من مشكلة نزيف ▪ لا ينزف غالبا ▪ لا ينزف إلا إذا أصيب بجروح
هيوفيليا معتدلة 5%-1% من النشاط الطبيعي لعامل التخثر	▪ قد يحدث النزيف لمدة طويلة بعد إجراء عملية أو حدوث جرح خطير أو علاج أسنان ▪ قد يحدث النزيف تقريبا مرة واحدة كل شهر ▪ نادرا ما يحدث النزيف لسبب غير معروف
هيوفيليا شديدة أقل من 1% من النشاط الطبيعي لعامل التخثر	▪ غالبا ما يحدث نزيف في العضلات أو المفاصل (بصورة رئيسية الركبة والمرفق والكاحل) ▪ يمكن أن يحدث النزيف مرة أو مرتين كل أسبوع ▪ يمكن أن يحدث النزيف لسبب غير واضح

التاسع. إننا نعلم أن بعض الناس المصابين بمرض الهيوفيليا- النوع (ب)- الذين تظهر المثبطات فيهم، قد يواجهون رد فعل يتمثل في الحساسية الشديدة التي تدعى علمياً (anaphylaxis) فيما إذا استمروا في الحصول على مركبات العامل التاسع. وبسبب هذا الاحتمال، فإنه من المهم جدا للأشخاص الذين يعانون من الهيوفيليا (ب) تلقي العلاج في مركز علاج الهيوفيليا، وخاصة بالنسبة لأول 20-10 معالجات بمركبات العامل التاسع.

من الناحية المثالية، فإنه يتعين على الأطفال والبالغين، الذين تم تشخيص إصابتهم حديثاً بمرض الهيوفيليا، أن يخضعوا لفحوصات منتظمة للمثبطات ما بين اليوم الأول واليوم الخمسين من العلاج. و حتى بعد خمسين يوماً من العلاج، ينبغي فحصهم مرتين في السنة على الأقل إلى أن يتلقوا 150-200 جرعة، ثم مرة واحدة على الأقل في كل سنة بعد ذلك. كما يجب إجراء اختبار بشأن المثبطات قبل القيام بأي عملية جراحية كبرى.

ما هي العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على احتمال ظهور المثبطات لدى الشخص؟

بعض العوامل الأخرى التي يمكن أن تزيد من خطر ظهور مثبطات لدى الفرد هي :

- تاريخ وجود المثبطات في العائلة
- وجود عيوب شديدة في جينات العامل
- ذو أصول أفريقية
- العلاج المبكر والمكثف بجرعات عالية من مركبات العامل (وخصوصاً أول 50 جرعة).

لقد أظهرت بعض الدراسات أن الأشخاص الذين يتلقون العلاجات العادية مع مراكز العامل لمنع النزيف (الوقاية أو العلاج الوقائي) لديهم فرصة أقل لظهور المثبطات. لا يعرف سوى القليل فيما إذا كان نوع عامل المراكز (المشتق أو المركب من البلازما) الذي يتم استخدامه يلعب دوراً، ولكن هناك دراسات جارية لتسليط الضوء على هذه المسألة.

ما هي علامات وأعراض المثبطات؟

لا يتحسن الشخص المصاب بمرض الهيموفيليا الذي تظهر لديه المثبطات بعد تلقيه العلاج الاعتيادي من مراكز العامل. يتم الاشتباه بوجود مثبطات عندما يلاحظ الشخص المعني أو أفراد الأسرة أو الموظفين الطبيين أن المعالجة أقل فعالية مما كانت عليه من قبل. تشمل علامات وأعراض المثبطات ما يلي :

- لا تتم السيطرة على النزيف فوراً باستخدام الجرعات المعتادة من مراكز العامل.
- تبدو المعالجة الاعتيادية أقل فعالية بكثير.
- تزداد صعوبة السيطرة على النزيف.

ويجب التأكد من التشخيص المبني على علامات وأعراض المثبطات عن طريق الفحوصات المختبرية، وفي بعض الأحيان يتم اكتشاف المثبطات عن طريق إجراء فحص روتيني.

كيف يتم تشخيص المثبطات؟

يتم الاشتباه بوجود مثبطات في كثير من الأحيان عن طريق إجراء فحص دم روتيني يدعى تحليل وقت الترمبولاستين الجزئي الفعال أو ما يعرف

اختصاراً بـ (APTT)، ويقيس هذا التحليل الوقت الذي يستغرقه الدم لكي يتخثر. عند وجود مثبطات، فإن الدم يستغرق وقتاً أطول للتخثر ولا يتخثر تماماً حتى بعد مزجه مع البلازما الاعتيادية. لغرض تشخيص المثبطات، فإنه يجب إجراء تحليل (Bethesda) أو تعديله بطريقة (Nijmegen). يمكن أن يحدد هذا الفحص قوة (أو درجة) المثبط، رغم أن طريقة Bethesda/Nijmegen غير متوفرة في العديد من المختبرات لأنها تتطلب خبرة متخصصة.

تختلف مستويات المثبط من شخص إلى آخر، ويمكنها أن تختلف عند الشخص نفسه بمرور الزمن. تُقاس كمية المثبطات في دم الشخص بوحدة الـ (Bethesda Units) أو (BU) ويشار إليها باسم "عيار عالي" (أكثر من 5 BU) أو "عيار منخفض" (أقل من 5 BU). عموماً، إن المثبطات ذات العيار العالي تعمل بقوة وبسرعة من أجل تحييد مراكز العامل التي تم تسريبها، بينما تكون المثبطات ذات العيار المنخفض ضعيفة وتعمل بشكل أكثر بطئاً، رغم أنه ليس هذا هو الحال دائماً.

كما تُصنف المثبطات أيضاً على أنها "منخفضة الاستجابة" أو "عالية الاستجابة" وفقاً لمدى قوة وردة فعل جهاز المناعة لدى الإنسان لمراكز العامل بناءً على ذاكرة مواجهات سابقة، وهذا ما يسمى بالاستجابة الإدكارية. المستجيب العالي هو الشخص الذي يكون العيار لديه قد تجاوز 5 BU مرة واحدة على الأقل، ويؤدي تكرار تعرضهم لمراكز العامل إلى تكوين مثبطات جديدة بسرعة. بينما المستجيب المنخفض هو ذلك الشخص الذي لا يتجاوز العيار لديه 5 BU، وستكون عنده استجابة أضعف لتكوين مثبطات.

مثبطات ذات عيار عالي

> 5 BU

- تعمل المثبطات بقوة
- تقوم بتحييد العامل بسرعة
- استجابة عالية
- يتجاوز عيار المثبط 5 UB مرة واحدة على الأقل
- تكرار التعرض للعامل سوف يؤدي إلى تكوين مثبطات جديدة بسرعة

مثبطات ذات عيار منخفض

< 5 BU

- تعمل المثبطات بضعف
- تقوم بتحييد العامل ببطء
- استجابة منخفضة
- لا يتجاوز المثبط 5 BU أبداً
- التعرض للعامل سوف يؤدي إلى تكوين مثبطات جديدة ببطء أكثر

ما هي خيارات العلاج للمصابين بالمشبطات؟

تكون إدارة ومعالجة الأشخاص المصابين بالمشبطات أكثر صعوبة من الذين هم بدون مشبطات. هناك عدد من الطرق المختلفة، وينبغي أن تأخذ القرارات المتعلقة بالعلاج في الاعتبار عيار المثبط لدى الشخص والاستجابة الإدكارية، ومكان وشدة النزف، واما إذا كان الشخص قد بدأ أو ينوي البدء بالمعالجة بطريقة حث التحمل المناعي (انظر الصفحة 11). من الناحية المثالية، ينبغي أن يُعالج الشخص المصاب بالمشبطات في مركز علاج مرض الهيموفيليا حيث تتوفر الخبرات المتخصصة.

▪ **مركزات العامل ذات الجرعات العالية:** يعتبر استخدام مركزات العامل إما بجرعات عالية و/أو بفترات متقاربة أكثر، هو العلاج المفضل للنزيف الحاد لدى الأشخاص ذوي الاستجابة المنخفضة. يجب قياس مستوى العامل لدى الشخص بصورة صحيحة بعد كل تسريب للتأكد من الوصول إلى المستويات المستهدفة. قد يكون التسريب المستمر مفيداً. إن مركزات العامل ذات الجرعة العالية هو الخيار المفضل لعلاج النزيف الحاد لدى الأشخاص ذوي الاستجابة العالية سابقاً، مع مشبطات ذات عيار منخفض – رغم أنه من الأهمية الأخذ بالاعتبار أن الاستجابة الإدكارية ستصبح أكثر قوة في غضون خمسة إلى سبعة أيام، في الوقت الذي ينبغي فيه تغيير العلاج إلى عوامل الالتفاف.

▪ **عوامل الالتفاف:** تستخدم عوامل الالتفاف مثل مركزات البروثرومبين المعقدة المنشطة والتي تدعى اختصاراً بـ (APCC) والعامل المؤتلف VIIa (rFVIIa) وذلك لعلاج النزيف الحاد لدى الأشخاص المصابين بالمشبطات ذات العيار العالي. علماً أن منتجات العلاج هذه مكلفة وغير متوفرة في جميع البلدان.

▪ إن مركزات البروثرومبين المعقدة المنشطة (APCC)، مثل عوامل الالتفاف لمثبط العامل الثامن والمعروفة بـ (FEIBA®)، تُصنع من

البلازما البشرية وتحتوي على كميات متفاوتة من عوامل التخثر مثل العامل السابع (VII) والعامل التاسع (IX) والعامل العاشر (X). يُعطى العلاج بصورة متكررة (عادة كل ثمانية إلى اثني عشر ساعة) ولكن ينبغي أن يقتصر على خمس جرعات متتالية كحد أقصى. وقد أرتبط خطر حصول تخثر الدم مع استخدامه.

▪ **العامل المؤتلف (VIIa (rFVIIa, NovoSeven®)**، وهو منتج اصطناعي يتم وصفه بصورة متكررة (عادة كل ساعتين إلى ثلاث ساعات)، ويمكن أن يؤدي إلى مشاكل للوصول إلى الأوردة.

▪ **حامض (TRANEXAMIC):** وهو دواء مضاد لحالات الفبرين (antifibrinolytic) يمكن إعطائه كعلاج إضافي على شكل حبوب أو حقن للمساعدة على وقف تفتت تخثر الدم، ويستفاد منه بشكل خاص في وقف النزيف في الأغشية المخاطية كتلك الموجودة في الأنف أو الفم، علماً أنه لا ينبغي استخدامه مع (APCC).

▪ **حامض (EPSILON AMINOCAPROIC (AMICAR™)** يمكن إعطاء هذا الدواء كعلاج إضافي على شكل حبوب أو حقن للمساعدة على وقف تخثر الدم في أماكن معينة من الجسم، مثل الفم والمثانة والرحم.

▪ **عملية الـ (PLASMAPHERESIS):** وهي إجراء يتمثل في إزالة المشبطات من مجرى دم الشخص، وتتم هذه العملية عندما تكون هناك حاجة إلى خفض عيار المثبط بسرعة (على سبيل المثال، قبل إجراء عملية جراحية كبرى أو في حالات النزيف الحادة التي لا يمكن السيطرة عليها بشكل جيد باستخدام عوامل الالتفاف).

▪ **علاج حث التحمل المناعي:** إن هذا العلاج والمعروف اختصاراً بـ (ITI) يشمل إعطاء الشخص المصاب بالمشبطات جرعات متكررة من مركزات العامل على مدى عدة أشهر، أو أحياناً لسنوات، لتدريب الجسم على التعرف على مادة العلاج دون مقاومته، وتسمى هذه العملية بحث التحمل. إذا ما رغب الشخص الخضوع لهذا العلاج، ولكنه لم يبدأ

بعد، فإنه من الأفضل عدم استخدام منتجات العامل لمعالجة نوبات
النزيف الحاد قبل البدء بالتحمل المناعي لأنها من المرجح سوف تؤدي
إلى ارتفاع في عيار المثبط.

كيف يعمل حث التحمل المناعي؟

في هذه الطريقة من العلاج، يتم إعطاء مركز العامل بانتظام خلال فترة من
الزمن حتى يتم تدريب الجسم على معرفة مادة العلاج دون مقاومته. عندما
تنجح هذه الطريقة، فإن المثبطات تختفي وتعود استجابة الشخص لمركزات
العامل إلى طبيعتها. إن معظم الأشخاص الذين يخضعون لهذه الطريقة
من العلاج والمعروفة اختصاراً بـ (ITI) سوف يلاحظون تحسناً في غضون
12 شهراً، ولكن الكثير من الحالات الصعبة قد تستغرق سنتين أو أكثر.

يتم استخدام جداول مختلفة لجرعات علاج الـ (ITI) حالياً، ولم يتم تحديد
أفضلها لإزالة المثبطات بعد. قد تحت جرعات عالية من مركزات العامل
التحمل بصورة أسرع يومياً، ولكن هذه الطريقة من النظام هي أكثر كلفة
وقد تنطوي على مخاطر أكثر من الجداول التي تتضمن إعطاء كمية مركز
عامل أقل، ويعدد مرات أقل.

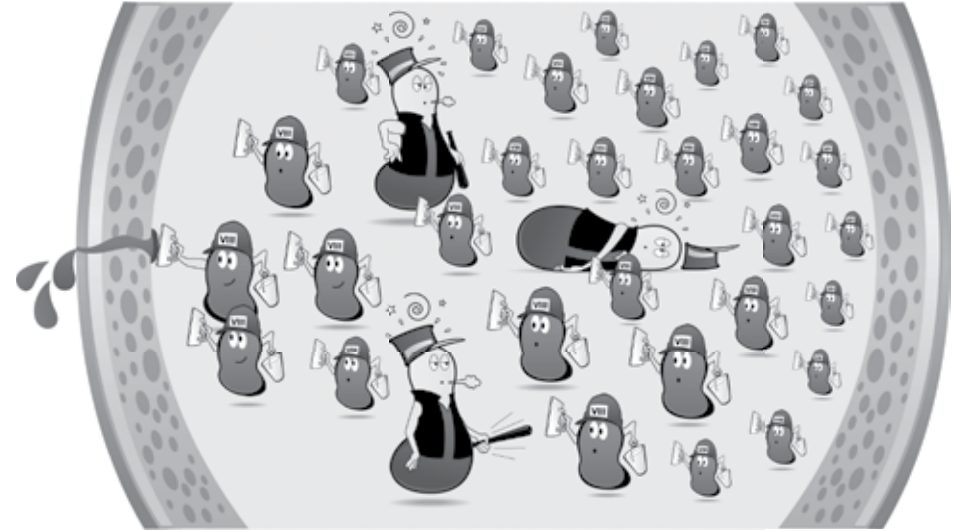
تهدف دراسة جارية تسمى (دراسة حث التحمل المناعي) على الموقع
الإلكتروني (www.itistudy.com) إلى مقارنة بين فعالية وسلامة نظم
الجرعات المختلفة. سوف تساعد نتائج هذه الدراسة على تحسين طريقة
علاج الـ (ITI) للأشخاص المصابين بمثبطات العامل الثامن (VIII) في
البلدان المتقدمة والنامية.

ما هي العوامل التي تؤثر على نتائج علاج حث التحمل المناعي؟

لا يزال من غير الواضح السبب في أن هذه الطريقة (ITI) تعمل بصورة
أفضل لدى بعض الأشخاص أكثر من غيرهم. تتضمن العوامل التي ترتبط
بالعلاج الناجح من (ITI) ما يلي:

- بدء (ITI) للأشخاص الذين يكون مستويات المثبط لديهم أقل
من 10 BU/ملم ومثالياً أقل من 5 BU/ملم.
- بدء (ITI) للأشخاص الذين لم تصل مستويات المثبط لديهم أكثر من
200 BU/ملم وبقيت مثالياً أقل من 50 BU/ملم.
- بدء (ITI) للأشخاص خلال خمس سنوات من تاريخ تشخيصهم بالمثبط.

فكرة حث التحمل



إن وقف العلاج مبكراً أو أخذ راحة في جدول العلاج (بعض الجرعات) قد يؤثر على نجاح (ITI) و/أو يزيد الوقت الذي يستغرقه الشخص المصاب بالمتبطنات لتحقيق التحمل.

ينظر الباحثون أيضاً فيما إذا كان نوع أو صنف مركز العامل (مركبات عامل مستمدة من البلازما متوسطة النقاوة أو ذات نقاوة عالية أو منتجات مركبة) والمستخدم في (ITI)، يمكن أن يؤثر في نجاح العلاج. حتى الآن تم الحصول على معدلات نجاح مماثلة فيما يخص كلا من المنتجات المركبة وتلك المستمدة من البلازما.

لمزيد من المعلومات عن المتبطنات،

يرجى زيارة الموقع الإلكتروني للاتحاد

الدولي للهِيموفيليا www.wfh.org

هذا المنشور تم بفضل منحة
تعليمية غير محدودة من شركة
CSL Behring و Novo Nordisk

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA

هاتف: (514) 875-7944

فاكس: (514) 875-8916

إيميل: wfh@wfh.org

www.wfh.org