

Что такое ингибиторы?



WORLD FEDERATION OF
HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOFILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA



Treatment for All

СОДЕРЖАНИЕ

Публикация **Всемирной Федерацией Гемофилии (ВФГ)**

© Всемирной Федерацией Гемофилии, 2010

ВФГ поощряет распространение своих публикаций в образовательных целях некоммерческими организациями, которые занимаются заболеваниями, связанными с гемофилией и кровоизлияниями.

Чтобы получить разрешение на перепечатку, распространение или перевод этой публикации, свяжитесь, пожалуйста, с Отделом информации, адрес которого приведен ниже.

Данная публикация представлена в виде файла формата PDF на английском, французском, испанском, арабском, русском и китайском языках на сайте ВФГ: www.wfh.org.

Дополнительные экземпляры можно получить во ВФГ по адресу:

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Тел.: (514) 875-7944

Факс: (514) 875-8916

Электронная почта: wfh@wfh.org

Всемирная федерация гемофилии не занимается практическим медицинским лечением, и ни при каких обстоятельствах не даёт рекомендаций по специфическому лечению конкретных людей. Графики введения доз лечебных препаратов, а также программы лечения другими методами постоянно пересматриваются, при этом выявляются новые побочные эффекты. ВФГ не занимается презентациями, не полагает и не подразумевает, что дозы препаратов или другие лечебные рекомендации, приведенные в этой публикации, верны. Поэтому прежде чем принимать любой препарат, упомянутый в этой публикации, мы настоятельно рекомендуем обращаться за советом к врачам-консультантам и/или изучить инструкции, которые печатаются и предоставляются фармацевтическими компаниями. ВФГ не дает разрешений на применение каких-либо специальных лечебных препаратов и не занимается поддержкой их изготовителей; любая ссылка на название какого-либо продукта не означает, что этот продукт рекомендован Всемирной федерацией гемофилии.

Что такое ингибиторы?	2
Кто подвержен риску вырабатывать ингибиторы?.....	4
Какие другие причины могут повлиять на опасность выработки организмом человека ингибиторов?.....	5
Каковы признаки и симптомы выработки ингибиторов?.....	6
Как диагностируются ингибиторы?	6
Как выбрать методику лечения людей с ингибиторами?	8
Как работает индукция иммунной толерантности?	11
Какие факторы оказывают влияние на результаты терапии индукции иммунной толерантности?.....	12

ЧТО ТАКОЕ ИНГИБИТОРЫ?

Ингибиторы создают серьезные медицинские проблемы, которые могут возникнуть, если у человека с гемофилией имеется иммунная реакция на лечение концентратами фактора свёртываемости крови.

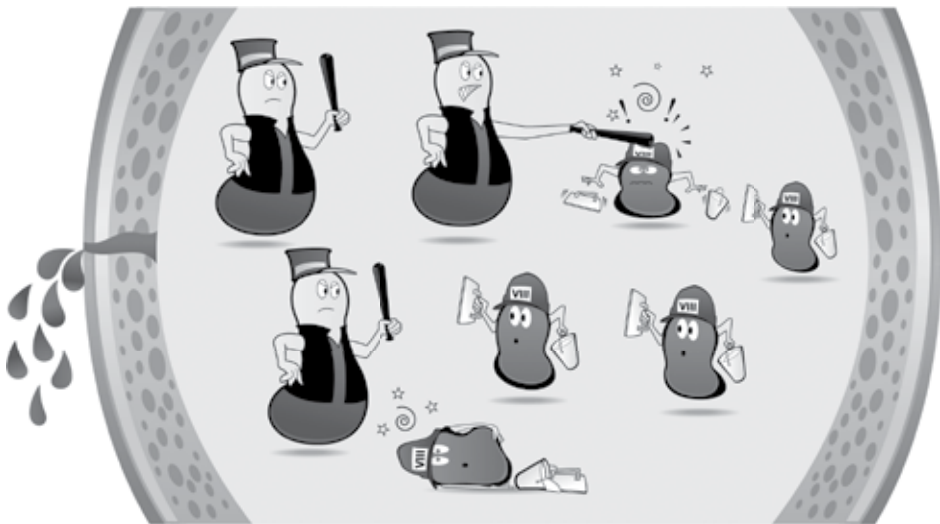
Иммунная система защищает организм от опасных микробов и вирусов. Однако иногда антитела, вырабатываемые иммунной системой человека, реагируют на белки, имеющиеся в концентратах фактора свёртываемости крови, как на опасные инородные вещества, которых раньше никогда не было в организме. Если такое случается, то в крови вырабатываются ингибиторы (называемые также антителами) для борьбы с инородными белками – факторами свёртываемости крови. Это лишает концентраты фактора свёртываемости крови возможности справиться с проблемой кровоизлияния.

Очень трудно останавливать кровотечение у человека с гемофилией, у которого вырабатываются ингибиторы. Кровоизлияния и боли у человека с ингибиторами сильнее, так как применение концентратов фактора свёртываемости крови не дает результата. Если кровотечение в мышцы и суставы (самый распространенный вид кровотечения в гемофилии) не останавливается, то имеется большая вероятность необратимого поражения сустава.

Борьба с ингибиторами – это сегодня одна из самых больших проблем в лечении гемофилии. От ингибиторов можно избавиться, применяя методику, которая называется индукцией иммунной толерантности (см. страницу X). Однако этот метод лечения требует специальных медицинских знаний, дорого стоит и занимает много времени.

Чтобы обойти ингибиторы и помочь образованию кровяных сгустков можно воспользоваться препаратами, которые называются обходными агентами.

Как ингибиторы нейтрализуют лечебные препараты



КТО ПОДВЕРЖЕН РИСКУ ВЫРАБАТЫВАТЬ ИНГИБИТОРЫ?

Ингибиторы чаще появляются у людей с тяжелой формой гемофилии, чем у людей с умеренной или легкой формой (см. иллюстрацию тяжести заболевания справа). У большинства людей, у которых вырабатываются ингибиторы, они появляются при введении концентрата фактора свёртываемости крови при первых 75 вливаниях концентрата фактора свёртываемости крови, при этом самая большая опасность возникает при введении первых 10–20 вливаний. Это означает, что ингибиторы появляются в основном у детей с тяжелой формой гемофилии, хотя они могут также появляться в дальнейшем после лечения у людей со слабой или умеренной гемофилией.

Приблизительно у 25–30 % детей с тяжелой формой гемофилии А (дефицит фактора VIII) вырабатываются ингибиторы. Количество людей с гемофилией В (дефицит фактора IX), у которых вырабатываются ингибиторы, составляет меньшее число – приблизительно 1–6%. Поэтому имеется меньше данных об опасности выработки ингибиторов к концентрату

Степень тяжести гемофилии

Степень тяжести зависит от количества недостающего человеку фактора свёртываемости крови.

ЛЕГКАЯ ГЕМОФИЛИЯ Активность фактора свёртываемости крови находится в пределах 5%–30% от нормы	<ul style="list-style-type: none">Кровоизлияние может продолжаться длительное время после хирургического вмешательства или очень сильной травмыПроблем с кровоизлияниями может никогда не бытьКровоизлияния случаются редкоКровоизлияния не возникают, если нет травм
УМЕРЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ Активность фактора свёртываемости крови находится в пределах 1%–5% от нормы	<ul style="list-style-type: none">Кровоизлияние может продолжаться длительное время после хирургического вмешательства, тяжелой травмы или стоматологической операцииКровоизлияния могут возникать приблизительно один раз в месяцКровоизлияния возникают редко по непонятным причинам
ТЯЖЕЛАЯ ГЕМОФИЛИЯ Активность фактора свёртываемости крови менее 1% от нормы	<ul style="list-style-type: none">Часто случаются кровоизлияния в мышцы или в суставыКровоизлияния могут возникать один или два раза в неделюКровоизлияния могут возникать по непонятным причинам

фактора IX. Мы точно знаем, что у некоторых людей с гемофилией В, у которых вырабатываются ингибиторы, может возникнуть тяжелая аллергическая реакция, которая называется анафилаксия (anaphylaxis), если они будут продолжать получать концентраты фактора IX. Учитывая наличие такой опасности, очень важно, чтобы люди, у которых гемофилия В, лечились в центре лечения гемофилии, особенно при введении первых 10–20 вливаний концентрата фактора IX.

Было бы очень хорошо, если бы дети и взрослые после того, как им будет поставлен диагноз гемофилии, регулярно проходили тест на ингибиторы в период между 1^{-ым} и 50^{-ым} днями лечения. Даже после 50^{-ого} дня лечения, они должны проверяться не менее двух раз в год, пока они не получат 150–200 доз, и не менее одного раза в год после этого. Кроме того, тестирование на ингибиторы должно выполняться перед каждой серьезной хирургической операцией.

КАКИЕ ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ МОГУТ ПОВЛИЯТЬ НА ОПАСНОСТЬ ВЫРАБОТКИ ОРГАНИЗМОМ ЧЕЛОВЕКА ИНГИБИТОРОВ?

Вот еще несколько причин, которые могут увеличить опасность выработки организмом человека ингибиторов:

- Семейная история выработки ингибиторов
- Наличие серьезных дефектов гена фактора свёртываемости крови
- Наличие африканских предков
- Раннее интенсивное лечение высокими дозами концентратов фактора свёртываемости крови (особенно первыми 50 дозами)

Некоторые исследования показали, что вероятность выработки ингибиторов меньше у тех людей, которые получают регулярное лечение концентратами фактора свёртываемости крови для предотвращения кровотечений (профилактика или

профилактическое лечение). О том, имеет ли значение, какой именно тип концентратов фактора свёртываемости крови (рекомбинантный или полученный из плазмы) используется для лечения, известно немного, но продолжаются исследования, цель которых пролить свет на этот вопрос.

КАКОВЫ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ВЫРАБОТКИ ИНГИБИТОРОВ?

Человеку с гемофилией, у которого вырабатываются ингибиторы, не становится лучше после стандартного лечения концентратами фактора свёртываемости крови. Выработка ингибиторов вероятна, если сам человек, члены его семьи или медицинские работники замечают, что лечение идет менее эффективно, чем оно шло обычно. Признаками и симптомами выработки ингибиторов считаются следующие:

- Кровоизлияние после введения обычной дозы концентратов фактора свёртываемости крови не останавливается достаточно быстро.
- Стандартное лечение становится всё менее и менее эффективным.
- Кровотечение всё труднее и труднее останавливать.

Диагноз, поставленный на основании признаков и симптомов, указывающих на выработку ингибиторов, необходимо подтверждать повторными лабораторными исследованиями. Иногда, ингибиторы обнаруживаются в ходе какого-либо стандартного лабораторного исследования.

КАК ДИАГНОСТИРУЮТСЯ ИНГИБИТОРЫ?

Мысль об ингибиторах часто возникает при выполнении обычного анализа крови, который называется пробой на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Тест на АЧТВ измеряет время, которое требуется,

чтобы кровь свернулась. Если присутствуют ингибиторы, то для свёртывания крови потребуется больше времени, и она не коагулируется полностью, даже если ее смешать с нормальной плазмой. Чтобы диагностировать ингибиторы, выполняют тест Бетезда (Bethesda) или его модификацию, метод Неймегена (Nijmegen). Этот тест может определить силу (титр) ингибитора. Однако, выполнять тест Бетезда (Bethesda) /Неймегена (Nijmegen) во многих лабораториях невозможно, так как для этого необходимы специалисты, имеющие соответствующий опыт.

Уровни ингибиторов у каждого человека свои и, кроме того, со временем они у каждого отдельного человека могут изменяться. Количество ингибиторов в крови человека измеряется в единицах Бетезда (БЕ) и именуется, как «высокий титр» (при БЕ более 5) или «низкий титр» (при БЕ менее 5). Как правило, ингибиторы с высоким титром действуют очень активно, чтобы быстро нейтрализовать введенные концентраты фактора свёртываемости крови, тогда как ингибиторы с низким титром слабее и действуют медленнее. Однако, это не всегда так.

Ингибиторы – также классифицируются как “слабо реагирующие” ингибиторы и “сильно реагирующие” ингибиторы в зависимости от того, насколько сильно иммунная система человека реагирует на концентраты фактора свёртываемости крови, основанные на памяти от предыдущего контакта – это называется анамнестической реакцией. Организм того человека, у которого титр хотя бы однажды превышал

Ингибиторы с высоким титром

> 5 БЕ

- Ингибиторы действуют активно
- Они быстро нейтрализуют фактор свёртываемости крови

Сильное реагирование

- Титр ингибиторов, по крайней мере, однажды
- превысил величину 5 БЕ
- Повторный ввод фактора свёртываемости крови приведет к быстрому появлению новых ингибиторов

Ингибиторы с низким титром

< 5 БЕ

- Ингибиторы действуют слабо
 - Они нейтрализуют фактор свёртываемости крови медленно
- #### Слабое реагирование
- Ингибитор никогда не превышал величину 5 БЕ
 - Ввод фактора свёртываемости крови будет сопровождаться менее активным появлением новых ингибиторов

значение 5 БЕ и у которого повторное вливание концентрата фактора свёртываемости крови приводит к быстрому формированию новых ингибиторов, обладает высокой иммунокомпетентностью. Слабо откликающийся организм – это организм того человека, титр которого никогда не превышал 5 БЕ и у которого более слабая реакция ингибиторов на концентраты фактора свёртываемости крови, – обладает ослабленным иммунитетом.

КАКУЮ ВЫБРАТЬ МЕТОДИКУ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮДЕЙ С ИНГИБИТОРАМИ?

Людам с ингибиторами труднее оказывать помощь и лечить, чем людей без ингибиторов. Существует ряд различных методов. Выбирая метод лечения, следует принимать во внимание титр ингибитора человека и анамнестическую реакцию, место, куда произошло кровоизлияние, и его тяжесть, а также нужно знать, проводит ли больной или планирует проводить терапию индукции иммунной толерантности (см. страницу X). Лучше всего, чтобы человек с ингибиторами наблюдался в центре лечения гемофилии, где работают высококвалифицированные специалисты, имеющие необходимый опыт.

- **КОНЦЕНТРАТЫ С ВЫСОКОЙ ДОЗОЙ ФАКТОРА СВЁРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ:** Назначение концентратов с более высокими дозами фактора свёртываемости крови и/или через более короткие промежутки времени больше всего подходит для лечения тяжелого кровотечения больных с низкой иммунокомпетентностью. Уровень фактора свёртываемости крови у человека нужно измерять сразу же после каждого вливания, чтобы удостовериться, что намеченные уровни достигнуты. Может быть полезным непрерывное вливание. Концентрат с высокой дозой фактора свёртываемости крови предпочтителен также для лечения тяжелых кровоизлияний у тех лиц, у которых прежде была высокая иммунокомпетентность, у которых

в настоящее время имеются низкие титры ингибиторов – однако, жизненно важно иметь в виду, что анамнестическая реакция в течение пяти – семи дней усилится, и в эти дни лечение должно проводиться с помощью обходных агентов.

- **ОБХОДНЫЕ АГЕНТЫ:** Такие обходные агенты, как концентрат активированного протромбинового комплекса (APCC) и рекомбинантный фактор свёртываемости крови VIIa (rFVIIa), используются для лечения тяжелого кровотечения у людей с высокими титрами ингибиторов. Однако, эти лечебные препараты дороги и не всегда доступны в некоторых странах.
- Такой концентрат активированного протромбинового комплекса (APCCs), как Обходящий агент ингибиторов фактора свёртываемости крови VIII (FEIBA®), изготавливается из человеческой плазмы и содержит разное количество таких факторов свёртываемости крови, как фактор VII, фактор IX и фактор X. Этот агент вводится часто (обычно каждые восемь - двенадцать часов), но не должен превышать максимума из пяти последовательных доз. С его применением связан риск формирования тромба.
- Рекомбинантный фактор свёртываемости крови VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) является синтетическим препаратом, который также нужно часто вводить (обычно каждые два – три часа), что может привести к проблеме венозного доступа.
- **ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА:** Транексамовая кислота – это антифибринолитический препарат, который можно назначать как дополнительную терапию в виде таблеток или инъекций, чтобы остановить разрушение кровяных сгустков. Это особенно хорошо помогает при кровоизлияниях, которые происходят через слизистые оболочки, как, например, в носу или во рту. Однако они не должны

применяться в сочетании с концентратами активированного протромбинового комплекса (APCCs).

- **ЭПСИЛОН-АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА (EPSILON AMINOCAPROIC ACID (AMICAR™)):** (Amicar™): Эпсилон-аминокапроновая кислота является антифибринолитическим препаратом, который может применяться как дополнительная терапия в виде таблеток или инъекций, чтобы помочь удерживать сгустки крови в конкретных местах определенных частей тела, например, во рту, мочевом пузыре и матке.
- **ПЛАЗМАФЕРЕЗ:** Плазмаферез – это процедура, которая удаляет ингибиторы из системы кровообращения человека. Обычно плазмаферез выполняется, когда требуется быстро понизить титр ингибиторов (например, перед сложной хирургической операцией или в случаях тяжелого кровотечения, с которыми плохо справляются обходные агенты).
- **ТЕРАПИЯ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ:** Терапия индукции иммунной толерантности (ИТИ) предусматривает частое введение человеку с ингибиторами доз фактора свёртываемости крови на протяжении нескольких месяцев, а иногда и лет, чтобы приучить организм принимать лечебный препарат, не подавляя его. Этот процесс называется индукцией толерантности. Если человек планирует воспользоваться терапией индукции иммунной толерантности, но еще не начал ее получать, то лучше не пользоваться препаратами фактора свёртываемости крови для лечения случаев тяжелых кровоизлияний до появления иммунной толерантности, потому что они, скорее всего, приведут к повышению титра ингибитора.

КАК РАБОТАЕТ ИНДУКЦИЯ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ?

При терапии индукции иммунной толерантности концентрат фактора свёртываемости крови вводится на протяжении всего времени, которое потребуется организму, чтобы научиться признавать этот лечебный препарат и не реагировать на него. Когда индукция иммунной толерантности приведет к цели, ингибиторы исчезнут, и реакция организма на концентраты фактора свёртываемости крови станет нормальной. Большинство людей, которых лечат индукцией иммунной толерантности (ИТИ), замечают улучшение в течение 12 месяцев, но в более трудных случаях для этого могут потребоваться года два или больше.

Концепция индукции толерантности



В настоящее время для терапии ИТТ применяются разные схемы дозирования, но наилучшая схема для устранения ингибиторов пока ещё не определена. Ежедневное введение высоких доз концентратов фактора свёртываемости крови может быстрее привести к толерантности. Однако стоимость лечения по схеме такого типа выше, и такое лечение связано с некоторыми рисками, если сравнивать его с лечением по схемам, которыми предусматривается ввод концентрата фактора свёртываемости крови не столь часто и в меньшем количестве.

Одно из текущих исследований, которое называется Immune Tolerance Induction Study (Исследование индукции иммунной толерантности) (www.itistudy.com), имеет целью сравнить эффективность и безопасность различных схем дозирования. Результаты этого исследования помогут улучшить терапию ИТТ для людей с ингибиторами фактора VIII как в развитых, так и в развивающихся странах.

КАКИЕ ФАКТОРЫ ОКАЗЫВАЮТ ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИНДУКЦИИ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ?

До настоящего времени всё еще неясно, почему терапия ИТТ на одних людей действует более эффективно, а на других менее эффективно. К числу факторов, которые связаны с успешным применением терапии ИТТ, относятся:

- Применение терапии ИТТ людям, у которых уровни ингибиторов ниже 10 БЕ/мл, а лучше всего, если эта величина ниже 5 БЕ/мл.
- Применение терапии ИТТ людям, у которых уровни ингибиторов никогда не поднимались выше 200 БЕ/мл, а лучше всего, если эта величина оставалась ниже 50 БЕ/мл.
- Начало применения терапии ИТТ в течение пяти лет после определения у человека наличия ингибиторов.

Преждевременное прекращение лечения или перерывы в схеме лечения (перерыв введения доз) могут повлиять на результат применения терапии ИТТ и/или продлить время, которое потребуется человеку с ингибиторами для достижения толерантности.

Исследователи также изучают вопрос о том, может ли тип или марка концентрата фактора свёртываемости крови (средняя или высокая степень чистоты концентратов фактора свёртываемости крови, полученных из плазмы или из рекомбинантных препаратов), используемого в терапии ИТТ, влиять на успех терапии. До сегодняшнего дня были получены схожие показатели успешности применения как рекомбинантных, так и полученных из плазмы препаратов.

Для получения дополнительной информации об ингибиторах, зайдите на сайт Всемирной федерации гемофилии: www.wfh.org.

Эта публикация стала возможной
благодаря неограниченным
образовательным грантам от компаний
Novo Nordisk и CSL Behring

World Federation of Hemophilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010

Montréal (Québec) H3G 1T7

CANADA

Тел.: 514-875-7944

Факс: 514-875-8916

электронная почта: wfh@wfh.org

www.wfh.org