

الفصل 5: العوامل المرفقة

ستيفين و. بابب - مانويل كاركاو - كيم تشو - رادوسلو كازماريك - ستيف كانشين - جوني مالانغو - مار غريت ك. أوزيلو - إيكوات سووانتاروج - جيرزي وينديغا - غلان ف. بيرس - ألوك سريفاستافا

توصيات

5.1 المقدمة

التوصية 5.1.1:

- بالنسبة لمرضى الناعور، لا يُعرب الاتحاد العالمي الهيموفيليا عن تفضيل لركازات عامل التخثر المؤتلفة على تلك المشتقة من البلازما.
- ملاحظة: يجب أن يتم الاختيار بين فئات المنتج هذه بناءً على معايير محلية، بما في ذلك التوفر، والتكلفة، وتفضيلات المريض. (الإجماع)

5.2 اختيار المنتج

التوصية 5.2.1:

- النسبة للاشخاص المصابين بالناعور، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام المنتجات التي تم قبولها من قبل الهيئات التنظيمية الرسمية المسؤولة عن حماية الصحة العامة وتعزيزها، مع مراعاة جودة البلازما (مثلاً نقاوة المنتج) وعمليات التصنيع (مثلاً الإزالة/التعطيل الفيروسي).
- ملاحظة: يجب عدم اعتبار المنتج المشتق من البلازما بواسطة عملية تنطوي على خطوتين للتخفيض الفيروسي أفضل تلقائياً من المنتج الذي له خطوة واحدة محددة للتعطيل الفيروسي في حال استخدام خطوة واحدة، يفضل ان تعطل هذه الخطوة الفيروسات مع غلاف دهني ومن دونه. وفي الآونة الأخيرة ، تستخدم المنتجات المرخصة خطوتين متعمدتين للإزالة/التعطيل الفيروسي.
- ملاحظة: يجب اعتبار ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) الحالية أكثر أماناً من المنتجات السابقة بسبب إدخال مثبتات التخثر، على غرار الهيبارين، ومضاد الثرومبين، والبروتين C، وS، وZ. (الإجماع)

5.3 ركازات عامل التخثر (CFCs)

التوصية 5.3.1:

- بالنسبة للاشخاص المصابين بالناعور الذين يتلقون ركازات العامل الثامن (FVIII) والذين سيستفيدون من تحسين الوقاية، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بمراقبة فردية للحرانك الدوائية .
- ملاحظة: يجب قياس مستوى الذروة للعامل بعد التسريب ب 15-30 دقيقة للتحقق من الجرعة المحسوبة. يُمكن تحديد العمر النصفى البلازمي من خلال حرانك دوائية كاملة (10-11 عينة دم مأخوذة على فترة 32-96 ساعة) أو مع أخذ عينات محدودة إلى جانب تقديرات حرانك دوائية لدى السكان. (الإجماع).

التوصية 5.3.2:

- بالنسبة لمرضى الناعور الذين يتلقون ركازات العامل الثامن (FVIII) حيث التصحيح المستقر للإرقاء ضروري لفترة زمنية طويلة (مثلاً تدبير الفترة ماحول العمل الجراحي أو في فترة نزيف شديد لدى مريض مع مثبتات منخفضة الاستجابة)، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بالنظر في استخدام التسريب المستمر.
- ملاحظة: قد يؤدي التسريب المستمر إلى تقليل الكمية الإجمالية لركازات عامل التخثر المستخدمة وقد يكون اقل تكلفة عند مرضى الناعور الشديد. لكن، يُمكن أن تعتمد مقارنة توفير التكلفة على الجرعات المستخدمة للتسريب المستمر و الدقات المتقطعة.
- ملاحظة: يتطلب التسريب المستمر استخدام مضخات مخصصة ومراقبة ثابتية ركازة عامل التخثر المُعين داخل جهاز التسريب بعد إعادة تركيبه . ويجب مراقبة المرضى بشكل متكرر للتأكد من عدم تعطل المضخة. في مرضى الهيموفيليا ، يجب رفع مستوى عامل البلازما إلى 80-100 وحدة دولية / ديسيلتر قبل الإجراء مباشرة. (الإجماع)

التوصية 5.3.3:

- بالنسبة إلى معالجة نقص العامل التاسع (FIX) لدى مرضى الناعور B، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بمنتج يحتوي على العامل التاسع (FIX) فقط بدلا من ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs)، التي تحتوي أيضاً على عوامل تخثر أخرى، مثل العامل الثاني (II)، والسابع (VII)، والعاشر (X)، قد يُصبح بعضها مفعلاً خلال التصنيع وقد تؤهب المريض للانصمام الخثاري.
- ملاحظة: لمنتجات العامل التاسع (FIX) النقية خطر منخفض للخطر أو للتخثر المنتشر داخل الأوعية مقارنة مع ما تم ملاحظته مع الجرعات العالية من ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) من الجيل الأقدم.

الفصل 5: العوامل المرقتة

- ملاحظة: تُعتبر ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) الحالية أكثر أماناً مقارنة مع المنتجات السابقة بسبب إدخال مثبّطات التخثّر، على غرار الهيبارين، ومضاد الثرومبين، والبروتين C، وS، وZ. ومع ذلك، في حالات العلاج المكثّف (مثلاً خلال تدبير الفترة ماحول الجراحة)، قد تتراكم عوامل التخثّر المعززة للتخثّر في البلازما ويمكن أن تزيد خطر المضاعفات الانصمامية الخثارية. عندما يتم استخدام ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs) بجرعات عالية من أجل عودة مستويات العامل التاسع (FIX) إلى الطبيعي، يجب النظر في الوقاية من الخثار. (الإجماع)

التوصية 5.3.4:

بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يحتاجون إلى علاج مطوّل بجرعات عالية، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقيّة على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.5:

بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يخضعون لعملية جراحية، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقيّة على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.6:

بالنسبة لمرضى الناعور B المصابين بأمراض في الكبد، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقيّة على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.7:

بالنسبة لمرضى الناعور B الذين لديهم خثار سابق أو لديهم ميل معروف للخثار، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقيّة على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.8:

بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يتناولون في الوقت نفسه أدوية معروفة بقدرتها المخثرة، يوصى بتفضيل استخدام ركازات العامل التاسع (FIX) النقيّة على ركازات مركبات البروثرومبين (PCCs). (الإجماع)

التوصية 5.3.9:

بالنسبة لمرضى الناعور B الذين يتلقون ركازات العامل التاسع (FIX) والذين سيستفيدون من تحسين الوقاية، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بمراقبة الحرائك الدوائية

- ملاحظة: يجب قياس مستوى النزوة للعامل بعد مرور 15-30 دقيقة على التسريب للتحقق من الجرعة المحسوبة. يُمكن تحديد العمر النصفى البلازمي من خلال حرائك دوائية كاملة (10-11 عينة دم مأخوذة على فترة أسبوع إلى أسبوعين) أو مع أخذ عينات محدودة إلى جانب تقديرات الحرائك الدوائية لدى السكان. (الإجماع)

التوصية 5.3.10:

بالنسبة لمرضى الناعور A أو B، لا أدلة عن أية مسائل سلامة سريرية لدى مرضى الناعور من أجل التوصية بالتفضيل بين آليات التأثير المختلفة (مثلاً بلمرة غليكول البولي إيثيلين (PEGylation)، ودمج Fc-fusion، ودمج الألبومين) المستخدمة لإطالة العمر النصفى لركازات عامل التخثّر. (الإجماع)

التوصية 5.3.11:

بشكل عام، يحتاج مرضى الناعور الذين ينتقلون من ركازات عامل التخثّر ذات العمر النصفى القياسي إلى ركازات عامل التخثّر ذات العمر النصفى المديد إلى تواتر مخفّض للجرعة، لكن يُمكن استخدام المنتجات ذات العمر النصفى المديد أيضاً للمحافظة على مستويات قاع أعلى من أجل تحسين الوقاية.

ملاحظة: يقدم تحديد الجرعات الموجه بالحرائك الدوائية وفق التوصيتين 5.3.1 و5.3.9 المزيد من الوقاية الفردية. (الإجماع)

5.4 عوامل التجاوز

التوصية 5.4.1:

بالنسبة إلى الأشخاص المصابين بالناعور A مع مثبط الذين يحتاجون إلى معالجة مضاعفات النزيف الحاد أو عملية جراحية، يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا باستخدام عامل تجاوز.

- ملاحظة: تشمل عوامل التجاوز العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) أو ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC). (الإجماع)

التوصية 5.4.2:

بالنسبة إلى بالناعور مع مثبط B ولديهم سوابق تأقية على ركازات عامل التخثّر التي تحتوي على العامل التاسع (FIX)، يجب إعطاء العامل السابع المفعّل المؤتلف (rFVIIa) كونه لا يُمكن استخدام ركازة مركبات البروثرومبين المفعلة (aPCC). (الإجماع)

التوصية 5.4.3:

- يوصي الاتحاد العالمي الهيموفيليا بالنظر في الوقاية المنتظمة لمرضى الناعور مع مثبط من أجل الوقاية من حوادث النزف. (الإجماع)

الفصل 5: العوامل المرقتة

5.5 منتجات البلازما الأخرى

التوصية 5.5.1:

بالنسبة لمرضى الناعور، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا بشدة باستخدام ركازات عامل التخثر المؤتلفة أو المشتقة من البلازما المعطلة فيروسياً وتفضيلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً (FFP).

- ملاحظة: يدعم الاتحاد العالمي الهيموفيليا استخدام ركازات عامل التخثر وتفضيلها على الراسب القري أو البلازما المجمدة حديثاً (FFP) بسبب مخاوف حول جودتها وسلامتها وفعاليتها. لكن، يقر الاتحاد العالمي الهيموفيليا في الواقع بأنها لا تزال مستخدمة على نطاق واسع في بلدان أخرى عبر العالم، حيث أنها الخيار الوحيد المتوفر أو يسعر معقول للعلاج. (الإجماع) البلازما المجمدة حديثاً (FFP)

التوصية 5.5.2:

بالنسبة لمرضى الناعور، لا يوصى باستخدام البلازما المجمدة حديثاً (FFP) بسبب مخاوف حول الجودة والسلامة.

- ملاحظة: لكن، يقر الاتحاد العالمي الهيموفيليا في الواقع بأنها لا تزال مستخدمة على نطاق واسع في بعض البلدان عبر العالم، حيث أنها الخيار الوحيد المتوفر أو يسعر معقول للعلاج. (الإجماع)

التوصية 5.5.3:

بالنسبة لمرضى الناعور، لا يوصى باستخدام الراسب القري بسبب المخاوف حول السلامة والجودة.

- ملاحظة: لا يمكن تبرير استخدام الراسب القري إلا في حالات عدم توفر ركازات عامل تخثر حيث لا توجد ميزة مثبتة لاستخدامه على ركازات عامل التخثر. يشجع بشدة على استخدام إجراءات التعطيل الفيروسي، إذا كانت متاحة. (الإجماع)

5.6 خيارات دوائية أخرى

التوصية 5.6.1:

بالنسبة لمرضى الناعور A الخفيف أو المعتدل وناقلات الناعور A، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا باعتبار الديسموبريسين (DDVAP) خياراً علاجياً.

- ملاحظة: يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا باختبار الديسموبريسين (DDVAP) قبل الاستخدام العلاجي من أجل تقييم استجابة العامل الثامن (FVIII) الفردية. يجب أن يعتمد قرار استخدام الديسموبريسين (DDVAP) على كل من مستوى الفعالية البدني للعامل الثامن (FVIII) عند المريض، والزيادة المتحققة، ومدة العلاج اللازمة.
- ملاحظة: بشكل عام، من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لاستخدام الديسموبريسين (DDVAP)، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع وتكون غالبيتها معتدلة ومؤقتة. لكن، قد يتعرض المريض إلى انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص صوديوم شديد في الدم.
- ملاحظة: بالنسبة إلى النساء الحوامل خلال المخاض و أثناء الولادة، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا بتوخي الحذر عند استخدام الديسموبريسين (DDVAP) ويجب تفادي استخدامه في الارتجاج وما قبل الارتجاج.
- ملاحظة: مع جرعات لأكثر من 3 أيام متتالية، قد تنخفض الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) وقد يرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة لركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.2:

- بالنسبة إلى البالغين، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا بعدم استخدام الديسموبريسين (DDVAP) لأكثر من 3 أيام متتالية ويجب ألا يتم ذلك إلا تحت مراقبة عن كثب. في حال إعطاء الديسموبريسين (DDVAP) مرتين في يوم واحد، يجب اقتصار الجرعة اليومية التالية على مرة يومياً.
- ملاحظة: بشكل عام، الآثار الجانبية الملاحظة الأكثر شيوعاً، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع. لكن، قد يحدث انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص شديد للصوديوم في الدم.
- ملاحظة: مع تناول جرعات لأكثر من 3 أيام متتالية، قد تنقص الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) ويرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة إلى ركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.3:

- بالنسبة إلى الأطفال، يوصى الاتحاد العالمي الهيموفيليا بعدم استخدام أكثر من جرعة واحدة من الديسموبريسين (DDVAP) في اليوم لفترة لا تتجاوز ثلاثة أيام متتالية.
- ملاحظة: بشكل عام، الآثار الجانبية الملاحظة الأكثر شيوعاً، تسارع دقات القلب، والاحمرار، والرعاش، وعدم الارتياح البطني، والصداع، لا سيما خلال التسريب السريع. لكن، قد يحدث انخفاض في ضغط الدم و/أو نقص شديد للصوديوم في الدم.
- ملاحظة: مع تناول جرعات لأكثر من ثلاثة أيام متتالية، قد تنقص الاستجابة العلاجية (تسارع المقاومة للدواء) ويرتفع خطر حدوث المضاعفات؛ وبالتالي، قد تبرز الحاجة إلى ركازات عامل تخثر عندما يكون هناك ضرورة لمستويات أعلى من العامل لفترة مطوّلة. (الإجماع)

التوصية 5.6.4:

- بالنسبة إلى الأطفال دون السنّتين، يُحذّر الاتحاد العالمي الهيموفيليا من ان الديسموبريسين (DDVAP) مضاد استطباب بسبب الخطر المرتفع للاختلاجات نتيجة لاحتباس السوائل ونقص الصوديوم في الدم. (الإجماع)

الفصل 5: العوامل المرتبطة

التوصية 5.6.5:

بالنسبة إلى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية أو للخثار، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا باستخدام الديسموبريسين (DDVAP) بحذر بسبب خطر الانصمام الخثاري واحتشاء عضلة القلب. (الإجماع)

التوصية 5.6.6:

بالنسبة لمرضى الناعور، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأن العوامل المضادة لانحلال الفيبرين تشكل بديلاً قيماً ليُستعمل بمفرده أو كمعالجة مساعدة في الناعور، لا سيما للسيطرة على النزوف الجلدية المخاطية (مثلًا الرعاف، ونزيف الفم والنزف الهضمي، وغزارة الطمث) وفي جراحة الأسنان وظهور الأسنان وسقوطها.

• ملاحظة: يُمكن استخدام العوامل المضادة لانحلال الفيبرين مع جرعات قياسية لركازات عامل التخثر، بما في ذلك عوامل التجاوز. لكن، يجب عدم استخدامها مع ركازات مركبات البروثرومين بسبب ارتفاع خطر الانصمام الخثاري. (الإجماع)

التوصية 5.6.7:

بالنسبة إلى المرضى المصابين ببيلة دموية، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا ضد استخدام العوامل المضادة لانحلال الفيبرين كون استخدامها مضاد استقلاب لدى هؤلاء المرضى بسبب الخطر المرتفع لاعتلال بولي انسدادى. (الإجماع)

التوصية 5.6.8:

بالنسبة لمرضى القصور الكلوي، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بتخفيض جرعة العوامل المضادة لانحلال الفيبرين وبالمراقبة عن كثب. (الإجماع)

5.7 العلاجات المعوضة بغير العامل

التوصية 5.7.1:

بالنسبة لمرضى الناعور A مع مثبت، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بأنه يجب استخدام ايميسيزوماب للوقاية المنتظمة.

• ملاحظة: بالنسبة لمرضى الناعور A من دون مثبت، يوصي الاتحاد العالمي للهيموفيليا بإمكانية استخدام ايميسيزوماب للوقاية المنتظمة. (الإجماع)