

ỨC CHẾ LÀ GÌ?

Xuất bản bởi Liên đoàn Hemophilia thế giới (WFH)

MỤC LỤC

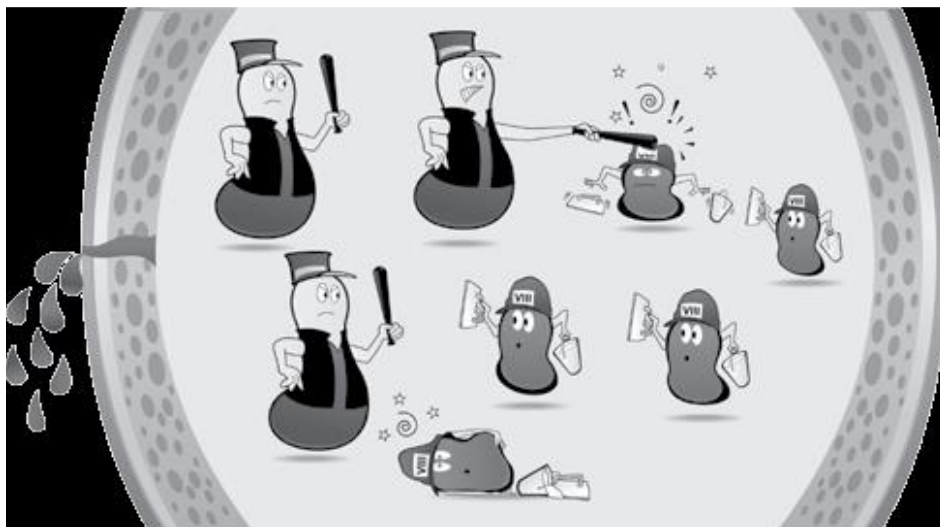
| | |
|---|----|
| Ức chế là gì? | 2 |
| Ai có nguy cơ xuất hiện chất ức chế? | 4 |
| Có những yếu tố nào khác có thể ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện chất ức chế? | 5 |
| Những dấu hiệu và triệu chứng của ức chế | 6 |
| Ức chế được chẩn đoán như thế nào? | 6 |
| Các phương pháp điều trị cho người bệnh bị ức chế | 8 |
| Giải cảm ứng miễn dịch hoạt động như thế nào? | 11 |
| Những yếu tố nào ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp giải cảm ứng miễn dịch? | 12 |

ỨC CHẾ LÀ GÌ?

Ức chế là một vấn đề y khoa nghiêm trọng có thể xảy ra khi người mắc hemophilia có phản ứng miễn dịch với điều trị bằng yếu tố đông máu cô đặc.

Hệ thống miễn dịch bảo vệ cơ thể khỏi những vi trùng và vi-rút gây hại. Đôi khi trong trường hợp có chất ức chế, hệ thống miễn dịch của một người phản ứng với các protein trong yếu tố cô đặc giống như phản ứng với các chất lạ gây hại bởi cơ thể chưa bao giờ thấy chúng trước đây. Khi xảy ra điều này, các chất ức chế (còn gọi là kháng thể) hình thành trong máu để chống lại các protein yếu tố lạ. Điều này ngăn chặn yếu tố cô đặc khắc phục vấn đề chảy máu.

Cách chất ức chế vô hiệu hóa các sản phẩm điều trị



Chảy máu ở người mắc hemophilia rất khó để kiểm soát khi xuất hiện chất ức chế. Người có chất ức chế phải chịu chảy máu và đau đớn nhiều hơn bởi không thể điều trị bằng yếu tố cô đặc. Nếu chảy máu ở cơ và khớp (loại chảy máu phổ biến nhất ở hemophilia) không được kiểm soát, người bệnh có khả năng sẽ bị tổn thương khớp vĩnh viễn.

Điều trị ức chế là một trong những thách thức lớn nhất trong việc chăm sóc người bệnh hemophilia hiện nay. Chất ức chế có thể được loại bỏ bằng phương pháp giải cảm ứng miễn dịch (xem trang 11). Tuy nhiên, phương pháp điều trị này cần có chuyên môn y tế chuyên sâu, tốn kém và mất nhiều thời gian.

Các tác nhân đường tắt có thể được sử dụng xung quanh các chất ức chế và giúp đông máu.

AI CÓ NGUY CƠ XUẤT HIỆN CHẤT ỨC CHẾ?

Ức chế xảy ra thường xuyên hơn ở những người mắc hemophilia mức độ nặng so với ở những người mắc mức độ trung bình hoặc nhẹ (xem thông tin về mức độ nặng nhẹ dưới đây). Hầu hết chất ức chế xuất hiện ở người bệnh trong vòng 75 lần tiếp xúc với yếu tố cô đặc đầu tiên, với nguy cơ cao nhất là giữa 10–20 lần điều trị đầu tiên. Điều này có nghĩa là chất ức chế chủ yếu xuất hiện ở trẻ em mắc hemophilia mức độ nặng, mặc dù chúng cũng có thể xuất hiện sau này ở những người mắc bệnh hemophilia mức độ nhẹ hoặc trung bình sau khi điều trị.

Mức độ nghiêm trọng của bệnh hemophilia

Mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào lượng yếu tố đông máu bị thiếu trong máu của một người.

| | |
|---|---|
| HEMOPHILIA NHẸ 5%–40% hoạt tính của yếu tố đông máu bình thường | <ul style="list-style-type: none">• Có thể chảy máu trong thời gian dài sau khi phẫu thuật hoặc chấn thương nặng• Có thể không bao giờ có vấn đề chảy máu• Không chảy máu thường xuyên• Không chảy máu trừ khi bị thương |
| HEMOPHILIA TRUNG BÌNH 1%–5% hoạt tính của yếu tố đông máu bình thường | <ul style="list-style-type: none">• Có thể bị chảy máu trong một thời gian dài sau khi phẫu thuật, chấn thương nặng hoặc làm răng• Có thể chảy máu khoảng một lần một tháng• Hiếm khi chảy máu mà không có lý do rõ ràng |
| HEMOPHILIA NẶNG Ít hơn 1% hoạt tính của yếu tố đông máu bình thường | <ul style="list-style-type: none">• Chảy máu thường xuyên ở cơ hoặc khớp• Có thể chảy máu một hoặc hai lần mỗi tuần• Có thể chảy máu mà không có lý do rõ ràng |

Khoảng 25–30% trẻ em bị hemophilia A (thiếu yếu tố VIII) mức độ nặng phát triển các chất ức chế. Số lượng người mắc hemophilia B (thiếu hụt yếu tố IX) phát triển

chất ức chế ít hơn - khoảng 1–6%. Vì lý do này, có ít thông tin hơn về nguy cơ chất ức chế liên quan đến yếu tố IX cô đặc. Một số người bệnh hemophilia B có chất ức chế có thể bị dị ứng nghiêm trọng nếu họ tiếp tục nhận yếu tố IX cô đặc, gọi là sốc phản vệ. Vì sự nguy hiểm này, điều rất quan trọng đối với những người mắc hemophilia B là phải được điều trị tại trung tâm điều trị, đặc biệt là 10–20 lần điều trị đầu tiên, với yếu tố IX cô đặc.

Tốt nhất, trẻ em và người lớn mới được chẩn đoán hemophilia nên được kiểm tra chất ức chế thường xuyên từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 50 của đợt điều trị. Ngay cả sau ngày điều trị thứ 50, họ nên được kiểm tra ít nhất hai lần một năm cho đến khi nhận được 150–200 liều và ít nhất một lần một năm sau đó. Kiểm tra chất ức chế cũng nên được thực hiện trước bất kỳ cuộc phẫu thuật lớn nào.

CÓ NHỮNG YẾU TỐ NÀO KHÁC CÓ THỂ ẢNH HƯỞNG ĐẾN NGUY CƠ XUẤT HIỆN CHẤT ỨCH CHẾ?

Một số điều khác có thể làm tăng nguy cơ phát triển chất ức chế của một cá nhân là:

- Tiền sử có chất ức chế trong gia đình.
- Các khiếm khuyết nghiêm trọng trong gen sản xuất yếu tố đông máu.
- Tổ tiên châu Phi.
- Điều trị mạnh, sớm với liều cao yếu tố cô đặc (đặc biệt trong 50 liều đầu tiên).

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng những người được điều trị thường xuyên với yếu tố cô đặc để ngăn ngừa chảy máu (dự phòng hoặc điều trị dự phòng) có ít cơ hội phát triển các chất ức chế hơn. Người ta còn biết rất ít về việc liệu loại yếu tố cô đặc (tái tổ hợp hoặc có nguồn gốc từ huyết tương) được sử dụng có đóng vai trò gì hay không, nhưng vẫn có những nghiên cứu đang diễn ra để làm sáng tỏ vấn đề này.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG CỦA ỨNG CHẾ

Một người mắc hemophilia có chất ứ chế sẽ không thuyên giảm sau khi điều trị tiêu chuẩn với yếu tố cô đặc. Bệnh nhân có thể bị nghi ngờ xuất hiện chất ứ chế khi người đó, các thành viên trong gia đình hoặc nhân viên y tế nhận thấy rằng việc điều trị kém hiệu quả hơn trước đây. Các dấu hiệu và triệu chứng của chất ứ chế bao gồm:

- Chảy máu không được kiểm soát kịp thời với liều lượng yếu tố cô đặc thông thường.
- Điều trị bình thường có vẻ ngày càng kém hiệu quả.
- Tình trạng chảy máu ngày càng nhiều và khó kiểm soát.

Chẩn đoán dựa trên các dấu hiệu và triệu chứng của chất ứ chế nên được xác nhận lại bằng các xét nghiệm lặp lại trong phòng xét nghiệm. Đôi khi, chất ứ chế được phát hiện trong một cuộc kiểm tra thông thường trong phòng xét nghiệm.

ỨNG CHẾ ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN NHƯ THẾ NÀO?

Người bệnh thường bị nghi ngờ xuất hiện chất ứ chế trong quá trình xét nghiệm máu định kỳ được gọi là xét nghiệm thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần (APTT). Xét nghiệm APTT đo thời gian để máu đông. Khi có chất ứ chế, máu mất nhiều thời gian để đông hơn và không đông hoàn toàn, ngay cả khi đã trộn với huyết tương bình thường. Để chẩn đoán ứ chế, người ta thực hiện xét nghiệm Bethesda hoặc một bản sửa đổi của nó là phương pháp Nijmegen. Xét nghiệm này có thể xác định độ mạnh (hiệu giá) của chất ứ chế. Tuy nhiên, phương pháp Bethesda/Nijmegen không có sẵn trong nhiều phòng xét nghiệm vì nó đòi hỏi chuyên môn chuyên sâu.

Mức độ chất ứ chế thay đổi từ người này sang người khác và cũng có thể thay đổi trong cùng một người theo thời gian. Lượng chất ứ chế trong máu được đo bằng đơn vị Bethesda (BU) và được gọi là “hiệu giá cao” (hơn 5 BU) hoặc “hiệu giá thấp” (dưới 5 BU). Nói chung, chất ứ chế hiệu giá cao hoạt động mạnh để nhanh chóng vô hiệu hóa các chất cô đặc yếu tố được truyền vào, trong khi chất ứ chế hiệu giá thấp yếu hơn và hoạt động chậm hơn. Tuy nhiên không phải là luôn luôn như vậy.

Các chất ức chế cũng được phân loại theo “đáp ứng thấp” hoặc “đáp ứng cao” theo mức độ mạnh mẽ của phản ứng của hệ thống miễn dịch với các yếu tố cô đặc dựa trên trí nhớ từ những lần truyền yếu tố trước đó - đây được gọi là phản ứng nhớ lại. Người đáp ứng cao là người có hiệu giá vượt quá 5 BU ít nhất một lần và tiếp xúc nhiều lần với yếu tố cô đặc sẽ nhanh chóng kích hoạt sự hình thành chất ức chế mới. Người đáp ứng thấp là người có hiệu giá chưa bao giờ vượt quá 5 BU và người sẽ có phản ứng ức chế yếu hơn đối với yếu tố cô đặc.

| CHẤT ỨC CHẾ HIỆU GIÁ CAO | CHẤT ỨC CHẾ HIỆU GIÁ THẤP |
|--|--|
| <p>>5 BU Chất ức chế hoạt động mạnh mẽ Chúng nhanh chóng vô hiệu hóa yếu tố</p> <p>ĐÁP ỨNG CAO Chất ức chế vượt quá 5 BU ít nhất một lần Tiếp xúc nhiều lần với yếu tố sẽ nhanh chóng kích hoạt các chất ức chế mới</p> | <p><5 BU Chất ức chế hoạt động yếu Chúng từ từ vô hiệu hóa yếu tố</p> <p>ĐÁP ỨNG THẤP Chất ức chế không bao giờ vượt quá 5 BU Tiếp xúc với yếu tố sẽ kích hoạt các chất ức chế mới chậm hơn</p> |

CÁC PHƯƠNG ÁN ĐIỀU TRỊ CHO NGƯỜI BỆNH BỊ ỨC CHẾ

Người bệnh có chất ức chế khó quản lý và điều trị hơn những người không có chất ức chế. Có một số cách khác nhau để tiếp cận vấn đề này. Các quyết định liên quan đến điều trị phải tính đến hiệu giá chất ức chế và phản ứng nhớ lại của người bệnh, vị trí và mức độ nghiêm trọng của chảy máu, và liệu người đó đã bắt đầu hoặc đang dự định bắt đầu liệu pháp giải cảm ứng miễn dịch (xem trang 11). Tốt nhất, một người mắc chứng bệnh ức chế nên được điều trị tại trung tâm điều trị hemophilia có chuyên môn sâu.

- YẾU TỐ CÔ ĐẶC LIỀU CAO:** Tiêm yếu tố cô đặc liều cao và/hoặc khoảng cách giữa các liều ngắn hơn là phương pháp điều trị ưu tiên cho xuất huyết cấp tính ở những người đáp ứng thấp. Nồng độ yếu tố của người bệnh nên được đo ngay sau mỗi lần truyền để đảm bảo rằng đạt được mức tiêu chuẩn. Việc truyền yếu tố liên tục cũng có thể có hữu ích. Yếu tố cô đặc liều cao cũng là lựa chọn điều trị ưu tiên cho xuất huyết cấp tính ở những người đáp ứng cao

trước đây với hiệu giá ức chế thấp ở hiện tại - tuy nhiên, một điều vô cùng quan trọng là phải tính đến phản ứng nhớ lại của người bệnh sẽ mạnh hơn trong vòng 5 đến 7 ngày, tại thời điểm đó điều trị nên được chuyển sang các tác nhân đường tắt.

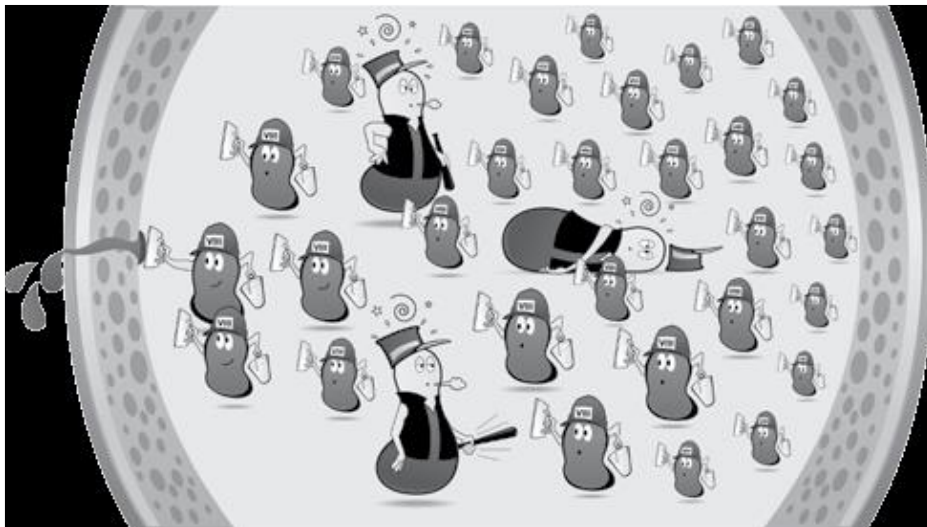
- **CÁC TÁC NHÂN ĐƯỜNG TẮT:** Các tác nhân đường tắt, như là phức hợp prothrombin cô đặc hoạt hóa (APCC) và yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa), được sử dụng để điều trị chảy máu cấp tính ở những người có hiệu giá ức chế cao. Tuy nhiên, những sản phẩm điều trị này khá tốn kém và không phải quốc gia nào cũng có sẵn.
 - APCC như tác nhân đường tắt ức chế yếu tố tám (FEIBA®) được sinh ra từ huyết tương người và chứa một lượng khác nhau các yếu tố đông máu như yếu tố VII, yếu tố IX và yếu tố X. Việc điều trị được thực hiện thường xuyên (thường từ 8 đến 12 giờ một lần) nhưng phải giới hạn tối đa là năm liều liên tiếp. Điều này cũng có thể dẫn đến nguy cơ hình thành cục máu đông.
 - Yếu tố VIIa tái tổ hợp (rFVIIa, NovoSeven®) là một sản phẩm tổng hợp cũng được tiêm thường xuyên (thường là hai đến ba giờ một lần), có thể dẫn đến các vấn đề về tiêm tĩnh mạch.
- **AXIT TRANEXAMIC:** Axit tranexamic là một loại thuốc chống tiêu sợi huyết có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ sung dưới dạng thuốc viên hoặc tiêm để giúp ngăn cục máu đông bị phá vỡ. Nó đặc biệt hữu ích cho việc chảy máu liên quan đến niêm mạc như ở mũi hoặc miệng. Tuy nhiên, nó không nên được sử dụng kết hợp với APCC.
- **AXIT EPSILON AMINCAPROIC (AMICAR™):** Axit Epsilon amino-caproic là một loại thuốc chống tiêu sợi huyết có thể được sử dụng như một liệu pháp bổ sung ở dạng thuốc viên hoặc bằng cách tiêm để giúp giữ cục máu đông tại một số bộ phận nhất định của cơ thể, chẳng hạn như miệng, bàng quang, và tử cung.
- **PHÂN TÁCH HUYẾT TƯƠNG:** Phân tách huyết tương là một quá trình loại bỏ các chất ức chế khỏi máu của người bệnh. Quá trình thường được thực hiện khi hiệu giá chất ức chế cần được hạ xuống nhanh chóng (ví dụ, trước khi phẫu thuật lớn hoặc trong trường hợp chảy máu nghiêm trọng mà không được kiểm soát tốt bằng tác nhân đường tắt).
- **LIỆU PHÁP GIẢI CẢM ỨNG MIỄN DỊCH:** Liệu pháp giải cảm ứng miễn dịch (ITI) bao gồm việc cho người bệnh mang chất ức chế sử dụng yếu tố cô đặc

với liều lượng thường xuyên trong vài tháng, hoặc đôi khi vài năm, để huấn luyện cơ thể nhận biết sản phẩm điều trị mà không phản ứng với nó. Quá trình này được gọi là giải cảm ứng. Nếu một người dự định sử dụng liệu pháp giải cảm ứng miễn dịch nhưng vẫn chưa bắt đầu, tốt hơn là không nên sử dụng các sản phẩm yếu tố để điều trị các đợt chảy máu cấp tính trước khi bắt đầu vì chúng có khả năng làm tăng hiệu giá chất ức chế.

GIẢI CẢM ỨNG MIỄN DỊCH HOẠT ĐỘNG NHƯ THẾ NÀO?

Với liệu pháp giải cảm ứng miễn dịch, yếu tố cô đặc được đưa ra thường xuyên trong một khoảng thời gian cho đến khi cơ thể được huấn luyện để nhận biết sản phẩm điều trị mà không phản ứng với nó. Khi giải cảm ứng miễn dịch thành công, các chất ức chế biến mất và phản ứng của người bệnh với yếu tố cô đặc trở lại bình thường. Đa số những người trải qua liệu pháp ITI sẽ thấy cải thiện trong vòng 12 tháng, nhưng những trường hợp khó hơn có thể mất hai năm hoặc lâu hơn.

Khái niệm về giải cảm ứng



Các lịch trình khác nhau hiện đang được sử dụng cho liệu pháp ITI, và lịch trình tốt nhất để loại bỏ chất ức chế vẫn chưa được xác định. Hàng ngày, yếu tố cô đặc liều cao có thể gây ra sự dung nạp nhanh hơn, nhưng loại phác đồ này đắt hơn và mang lại những rủi ro khác so với các lịch trình truyền yếu tố cô đặc ít hơn và ít thường xuyên hơn.

Một nghiên cứu đang diễn ra được gọi là Nghiên cứu Giải cảm ứng miễn dịch (www.itistudy.com) đang cố gắng so sánh hiệu quả và độ an toàn của các phác đồ khác nhau. Kết quả của nghiên cứu này sẽ giúp cải thiện liệu pháp ITI cho những người bị ức chế yếu tố VIII ở cả các nước phát triển và đang phát triển.

NHỮNG YẾU TỐ NÀO ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP GIẢI CẢM ỨNG MIỄN DỊCH?

Người ta vẫn chưa rõ tại sao liệu pháp ITI hoạt động tốt hơn ở một số người bệnh so với những người khác. Các yếu tố liên quan đến sự thành công của liệu pháp ITI bao gồm:

- Bắt đầu liệu pháp ITI ở những người có mức chất ức chế dưới 10 BU/mL và lý tưởng là dưới 5 BU/mL.
- Bắt đầu liệu pháp ở những người có mức chất ức chế chưa bao giờ cao hơn 200 BU/mL và lý tưởng là ở dưới 50 BU/mL.
- Bắt đầu liệu pháp trong vòng 5 năm kể từ khi người bệnh được chẩn đoán có chất ức chế.

Ngừng điều trị sớm hoặc tạm dừng trong điều trị (liều bị bỏ lỡ) có thể cản trở sự thành công của ITI và/hoặc làm tăng thời gian người mang chất ức chế có khả năng được giải.

Các nhà nghiên cứu cũng đang xem xét liệu loại hoặc nhãn hiệu của yếu tố cô đặc (yếu tố cô đặc tinh khiết trung bình hoặc độ tinh khiết cao có nguồn gốc từ huyết tương hoặc các sản phẩm tái tổ hợp) được sử dụng trong ITI có thể ảnh hưởng đến sự thành công của liệu pháp hay không. Cho đến nay, người ta đã thu được tỷ lệ thành công giống nhau ở cả sản phẩm tái tổ hợp và sản phẩm có nguồn gốc từ huyết tương.

Để biết thêm thông tin về
ức chế, hãy truy cập trang web của
Liên đoàn Hemophilia Thế giới
tại **www.wfh.org**.