



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مقارنة فعالية وأمان مضادات الخثار الفموية الحديثة مع الوارفارين عند مرضى الرجفان الأذيني

بحث علمي أُعدّ لنيل درجة الماجستير في أمراض القلب والأوعية

إعداد طالب الدراسات العليا
د. بشير أحمد الرّحال

بإشراف
المُدّرّس الدكتور
عمر القاسم

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- إنَّ كلَّ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّة فكريَّة وماليَّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وإنَّني التزمُ بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونيَّة وغيرها من وسائل النّشر).

2- إنَّه لا جزء من هذه الأطروحة جرى اقتباسه من عملٍ آخر أو أنجز للحصول على شهادةٍ أخرى في جامعة دمشق أو أيَّة جامعة أو معهدٍ تعليميٍّ في الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة أو خارجها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

بسم الله والحمد لله والصلاة والسلام على سيدنا رسول الله ﷺ

إلى من تشبّث له الروح ، إلى من لم يغب عن الخواطر ، إلى من علمني معنى
الرجولة بأكمل أوصافها

والدي الغالي رحمه الله وأسكنه الفردوس الأعلى

إلى معلمي الغالي ، من زينه الله بوقار العلم والحكمة ، وألبسه تاج الخلق
الجميل ، إلى من ساندني في طريقي فكانت كلماته الحكيمة مشاعل ترشدني إلى
الصواب....

الأستاذ الدكتور عمر القاسم

إلى الأساتذة الأفاضل ، من أتشرف وأزداد شرفاً بوقوفهم بين يديهم أعضاء اللجنة
الموقرين

الأستاذ الدكتور محمد مبارك

الأستاذ الدكتور قصي حسين

إلى من تسكن روحي بدعائها وتطمئن جوارحي بقربها ، إلى نبع من العطاء
لا ينتهي

والدتي العزيزة أدامك الله بلباس العافية والوقار

إلى نصفي الجميل ، إلى بسمتي وهنائي ، إلى من ترتاح معها الروح وتسعد النفس ،
إلى من سرت معها يداً بيد فكانت خير عون لي ، لأجلك ألف مرة أخرى.....

أميرتي وزوجتي الحبيبة

إلى عيوني التي أرى بها ، وسمعي الذي أسمع به ، إلى من سكنوا الفؤاد وإن
ابتعدت الأجساد ، إلى من أشد عضدي بهم

إخوتي جميعاً

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VI	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VII	قائمة الاختصارات
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
14	الباب الثاني: القسم النظري
15	الفصل الأول: مقدمة عن الرجفان الأذيني
15	1-1- المظاهر النّخطيطية للرجفان الأذيني
18	1-2- تصنيف الرجفان الأذيني
20	1-3- وبائيات الرجفان الأذيني
22	الفصل الثاني: آليّة حدوث الرجفان الأذيني وأسبابه
22	2-1- آليات حدوث الرجفان الأذيني
25	2-2- أسباب الرجفان الأذيني
27	الفصل الثالث: المظاهر السريرية للرجفان الأذيني وتقييمه
27	3-1- المظاهر السريرية للرجفان الأذيني
27	3-2- التّقييم
31	الفصل الرابع: علاج الرجفان الأذيني
31	4-1- الوقاية من الاختلاطات الصمّية الخثارية
35	4-2- معاكسات الفيتامين K
38	4-3- المميعات الفموية الحديثة
40	4-4- التدبير الحاد للرجفان الأذيني
42	4-5- المعالجة طويلة الأمد للرجفان الأذيني
43	4-6- الضبط الدوائي للاستجابة البطنية

46	الباب الثالث: القسم العملي
47	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجرائه
47	1-1-هدف البحث
47	1-2-خلفية البحث وأهميته
48	1-3-مناهج البحث وأدواته
55	الفصل الثاني: نتائج البحث
55	2-1-توزع عينة البحث وفقاً للمميع المستخدم
56	2-2-الخصائص القاعدية لمرضى البحث
62	2-3-نتائج العلاج
63	2-4-مقارنة نتائج العلاج بين الوارفارين و NOACs
71	2-5-مقارنة نتائج العلاج بين ريفاروكسابان وأبيكسابان
74	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
78	الفصل الرابع: الخلاصة، والمُحدّثات، والتوصيات
78	4-1-الخلاصة
78	4-2-المُحدّثات
79	4-3-التوصيات
80	المراجع
85	الملاحق
87	Abstract

قائمة الجداول List of Tables

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
51	مُشعرُ CHA_2DS_2-VASC	1
52	مُشعرُ $HAS-BLED$	2
55	توزُّع عِيْنَة البحثِ وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	3
56	مقارنةً متوسِّطِ العمرِ بين مرضى البحثِ وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	4
56	توزُّع مرضى البحثِ وفقاً للفئاتِ العمرية	5
57	مقارنةً توزُّع الذكورِ والإناثِ وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	6
58	مقارنةً توزُّع الأمراضِ المرافقة وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	7
59	مقارنةً توزُّع الأدوية وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	8
60	مقارنةً متوسِّطِ مشعر CHA_2DS_2-VASc بين مرضى البحثِ وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	9
60	توزُّع مرضى البحثِ وفقاً لدرجة مشعر CHA_2DS_2-VASc	10
61	مقارنةً متوسِّطِ مشعر $HAS-BLED$ بين مرضى البحثِ وفقاً للمُمِيع المُستَخدمِ	11
61	توزُّع مرضى البحثِ وفقاً لدرجة مشعر $HAS-BLED$	12
62	نتائج العلاج بعد المتابعة لمدة سنة لدى مجموعتي الدراسة	13
63	تأثيرُ $NOACs$ على حدوثِ السَّكتَةِ الدِّماغِيَّةِ الاحتشائيَّةِ مقارنةً بالوارفارين	14
64	تأثيرُ ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوثِ السَّكتَةِ الدِّماغِيَّةِ الاحتشائيَّةِ مقارنةً بالوارفارين	15
65	تأثيرُ $NOACs$ على حدوثِ احتشاءِ العضلةِ القلبية مقارنةً بالوارفارين	16
66	تأثيرُ ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوثِ احتشاءِ العضلةِ القلبية مقارنةً بالوارفارين	17
67	تأثيرُ $NOACs$ على حدوثِ النَّزْفِ الكبيرِ مقارنةً بالوارفارين	18
68	تأثيرُ ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوثِ النَّزْفِ الكبيرِ مقارنةً بالوارفارين	19
69	تأثيرُ مضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّةِ على حدوثِ النَّزْفِ داخلِ القحفِ مقارنةً بالوارفارين	20
70	تأثيرُ مضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّةِ على حدوثِ النَّزْفِ الهضمي مقارنةً بالوارفارين	21
71	تأثيرُ ريفاروكسابان على حدوثِ السَّكتَةِ الدِّماغِيَّةِ الاحتشائيَّةِ مقارنةً بأبيكسابان	22
71	تأثيرُ ريفاروكسابان على حدوثِ احتشاءِ العضلةِ القلبية مقارنةً بأبيكسابان	23
72	تأثيرُ ريفاروكسابان على حدوثِ النَّزْفِ الكبيرِ مقارنةً بأبيكسابان	24
72	تأثيرُ ريفاروكسابان على حدوثِ النَّزْفِ في القحفِ مقارنةً بأبيكسابان	25
73	تأثيرُ ريفاروكسابان على حدوثِ النَّزْفِ الهضمي مقارنةً بأبيكسابان	26
77	مقارنةً بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ	27

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	مقارنة البقاء لمدة خمس سنوات بين الوارفارين مع TTR فعالة وأدوية NOACs في دراسة Aktan وزملائه	9
2	المسرى V1 يُظهر رجفان أذيني خشن مع استجابة بطينية متوسطة	15
3	مقارنة بين الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية	15
4	مثال عن الموجات f المشابهة لموجات الرفرفة الأذينية في المسرى v1	16
5	تخطيط قلب كهربائي لا تظهر فيه موجات f	16
6	تخطيط لرجفان أذيني مع استجابة بطينية سريعة 170 ضربة بالدقيقة	17
7	تصنيف الرجفان الأذيني	19
8	الانتشار العالمي للرجفان الأذيني	20
9	انتشار الرجفان الأذيني نسبةً للجنس والعمر	21
10	ملخص عوامل الخطر للرجفان الأذيني	21
11	آلية حدوث الرجفان الأذيني	24
12	المظاهر السريرية للرجفان الأذيني والنتائج المتعلقة بالرجفان	28
13	مكونات التدبير الشامل للرجفان الأذيني	31
14	مُشعر CHA2DS2-VASC	32
15	عوامل الخطر السريرية في مُشعر HAS-BLED	34
16	الحرائك الدوائية لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs)	40
17	جرعات مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) لعلاج الرجفان الأذيني	40
18	مخطط انسيابي لاتخاذ القرار بشأن قلب النظم في الرجفان الأذيني اعتماداً على التظاهر السريري	41
19	استراتيجية ضبط النظم في الرجفان الأذيني	43
20	الخطوط العريضة لضبط الاستجابة البطينية	44
21	اختيار أدوية ضبط الاستجابة البطينية	45
22	توزع عينة البحث وفقاً للمميع المستخدم	55
23	مقارنة حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية بين NOACs والوارفارين	63
24	مقارنة حدوث احتشاء العضلة القلبية بين NOACs والوارفارين	65
25	مقارنة حدوث النزف الكبير بين NOACs والوارفارين	67

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AF	fibrillation atrial	الرَّجْفَانُ الأذيني
aPTT	activated partial thromboplastin time	زمنُ الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	الداء الرئوي الساد المزمن
CT	computed tomography	التَّصوِيرُ المقطعي المحوسب
DOACs	direct oral anticoagulants	مضادّاتُ الخثارِ الفمويّة الحديثة
FFR	fresh frozen plasma	البلازما الطّازجة المُجمّدة
FT4	free thyroxine	التيروكسين الحر
ICH	intracranial hemorrhage	النزف في القحف
INR	international normalized ratio	نسبة التّطبيع الدوليّة
MRI	magnetic resonance imaging	التَّصوِيرُ بالرنين المغناطيسي
NOACs	novel oral anticoagulants	مضادّاتُ الخثارِ الفمويّة الحديثة
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضادّاتُ الالتهاب غير الستيرويديّة
OSA	obstructive sleep apnea	انقطاع النَّفَسِ السَّادِّ في النَّوْمِ
PT	prothrombin time	زمنُ البروثرومبين
RCTs	randomized controlled trials	دراساتٌ محكمةٌ معشاة
ROS	reactive oxygen species	أصنافُ الأوكسجين الارتكاسي
TGF-β	transforming growth factor-β	عاملُ النمو المحوّل-بيتا
TIA	transient ischemic attack	النَّوبةُ الإقفاريّة العابرة
TNF-α	tumor necrosis factor-α	عاملُ نخر الورم-ألفا
TSH	thyroid stimulating hormone	الهرمونُ المنبّه للدَّرَقِ
TTR	Time in therapeutic range	المدّةُ ضمن النطاق العلاجي

المُلخَص

الخلفية: لا يزال من غير الواضح ما إذا كانت مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) تتفوق على الوارفارين في المرضى السوريين المصابين بالرجفان الأذيني غير الصمامي.

الهدف: مقارنة فعالية وأمان الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الحديثة (ريفاروكسابان وأبيكسابان) في الرجفان الأذيني غير الصمامي.

المواد والطرق: دراسة مقطعية مُستعرضة استقبلية أجريت في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، سورية، خلال الفترة ما بين أيار 2022 وأيار 2023. وتألّفت الدراسة من 215 مريضاً يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمامي المعالجين بمضادات الخثار. صُفّت المرضى إلى مجموعتين رئيسيتين وفقاً لمضادّ الخثار المستخدم: المجموعة الأولى: 60 مريضاً تلقوا الوارفارين. المجموعة الثانية: 155 مريضاً تلقوا NOACs (80 مريض ريفاروكسابان و75 مريض أبيكسابان). تضمّنت نتائج الدراسة الرئيسية أحداث الانصمام الخثاري (السكتة الدماغية الاحتشائية أو احتشاء عضلة القلب) و النزف الكبير (في القحف أو النزف الهضمي).

النتائج: لم يكن هنالك فرق مهم بين المجموعتين فيما يتعلّق بالبيانات الديموغرافية، والأمراض المرافقة، ودرجة CHA2DS2-VASc، ودرجة HAS-BLED. بالمقارنة مع الوارفارين، كانت نسب الخطر للسكتة الدماغية الاحتشائية واحتشاء العضلة القلبية (نسبة خطر 1.16، فاصل ثقة 95% 0.24-5.5) و(نسبة خطر 1.16، فاصل ثقة 95% 0.12-10.9)، على التوالي. مقارنة مع الوارفارين، ترافق كل NOAC بتقليل مخاطر حدوث النزف الكبير. كانت مضادات الخثار الفموية الحديثة متشابهة في حالة السكتة الدماغية الاحتشائية ولكن ترافق ريفاروكسابان بزيادة خطر احتشاء العضلة القلبية (نسبة الخطر 1.87، فاصل ثقة 95% 0.17-20.2) والنزف في القحف (نسبة الخطر 2.8، فاصل ثقة 95% 0.29-26.4) مقارنة مع أبيكسابان.

الاستنتاج: من بين المرضى الذين عولجوا بجرعة قياسية من NOAC للرجفان الأذيني غير الصمامي ومستخدمي الوارفارين بخصائص قاعدية مماثلة، ترافق ريفاروكسابان وأبيكسابان بمظهر فعالية/أمان أكثر ملاءمة من الوارفارين. من بين مستخدمي NOACs، ترافق أبيكسابان بمظهر فعالية/أمان أكثر ملاءمة من ريفاروكسابان.

الكلمات المفتاحية: مضادات الخثار، الرجفان الأذيني، السكتة الدماغية الاحتشائية، النزف، الوارفارين.

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

يُعرف الرجفان الأذيني (atrial fibrillation) (AF) بأنه اضطراب نظم تسارعي فوق بطيني مع تفعيل أذيني كهربائي غير متناسق، وهو اضطراب النظم المعالج الأكثر شيوعاً في الممارسة السريرية [1]. يتراوح المعدل المقدّر لانتشار الرجفان الأذيني حالياً لدى البالغين بين 2% و4%، ومن المتوقع ارتفاعه بمقدار 2.3 ضعفاً، بسبب طول العمر الممتد في عموم السكّان وتكثيف البحث عن الرجفان الأذيني غير المشخص [2]. يرتبط الرجفان الأذيني بمرضية وفيات كبيرة متعلّقة بالسكتة الدماغية (stroke) الناجمة عن الانصمام الخثاري (thromboembolism) [3].

طوّرت استراتيجيات علاجية مختلفة لعلاج الرجفان الأذيني وتقليل الاختلاطات، أحدها هو إعطاء مضادات الخثار (المميعات) [4]. يجب أن يعتمد اختيار المميّعات على عوامل الخطر، والسّعر، والتّحمل، وتفضيل المريض، والتفاعلات الدوائية المحتملة [5]. حتّى عام 2009، كان الوارفارين (warfarin) ومعاكسات فيتامين K الأخرى هي الفئة الوحيدة المتاحة من مضادات الخثار الفموية. رغم أنّ هذه الأدوية فعّالة للغاية في الوقاية من الانصمام الخثاري، إلّا أنّ استخدامها محدود بسبب الحاجة إلى المراقبة المنتظمة وإمكانية حدوث تفاعلات مع الغذاء والأدوية الأخرى. تؤدّي هذه القيود إلى امتثال ضعيف للمريض ومن المحتمل أن تسهم في قلة استخدام معاكسات فيتامين K للوقاية من السكتة الدماغية [3].

لذلك، نشأت الحاجة إلى أدوية جديدة مضادّة للخثار تكون فعّالة وآمنة ومريحة للاستخدام. طوّر عدد من مضادات الخثار الفموية الحديثة (novel oral anticoagulants) (NOACs) التي تعتمد على الجرعة في تثبيط الثرومبين أو العامل العاشر المُفعّل (العامل Xa). تتيج التأثيرات المضادّة للخثار المتوقّعة لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) إعطاء جرعات ثابتة دون الحاجة إلى مراقبة الخثار الروتينية، و تبسيط العلاج [3].

توصي الدلائل الإرشادية الحالية بإعطاء مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) غير المعاكسة لفيتامين K للوقاية من اختلاطات الرجفان الأذيني، مثل السكتة الدماغية والانصمام الخثاري [6]. هذا ويمكن أن يؤدي استخدام العلاج المناسب المضاد للخثار وضبط عوامل الخطر إلى تقليل مخاطر حدوث اختلاطات لدى مرضى الرجفان الأذيني [7].

ثانياً: المشكلة البحثية

بحثت أربعة دراساتٍ محكمةٍ معشاةٍ (RCTs) (randomized controlled trials) كبيرةٍ على نحوٍ منفصلٍ في التأثيرِ طويلِ المدى لمضاداتِ الخثارِ الفمويةِ الحديثةِ (NOACs) مقارنةً بالوارفارين للوقاية من السَّكتةِ الدِّماغيةِ والانصمامِ الجهازي في مرضى الرَّجفانِ الأذيني، وهي دراسةُ RE-LY (دابيغاتران) [8]، ودراسةُ ROCKET-AF (ريفاروكسابان) [9]، ودراسةُ ARISTOTLE (أبيكسابان) [10]، ودراسةُ ENGAGE AF-TIMI 48 (إدوكسابان) [11]. رغم أن مضاداتِ الخثارِ الفمويةِ الحديثةِ (NOACs) هذه قد أثبتت أنها أكثرُ فعاليةً من الوارفارين فيما يتعلقُ بالوقاية من السَّكتةِ الدِّماغيةِ والانصمامِ الجهازي، فإنَّ الاستنتاجاتِ المتعلقةِ بالأمانِ غيرُ متجانسةٍ [12]. لذلك، من المُهمِّ إجراءُ مقارنةٍ شاملةٍ بين فعاليةِ وأمانِ NOACs مقابلِ الوارفارين في المرضى الذين يعانون من الرَّجفانِ الأذيني.

ثالثاً: التساؤلات

هل هناك اختلافٌ بين الوارفارين ومضاداتِ الخثارِ الفمويةِ الحديثةِ (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) من ناحيةِ الفعاليةِ والأمانِ للوقاية من الاختلاطاتِ النَّزفيةِ والخثاريةِ لدى مرضى الرَّجفانِ الأذيني غيرِ الصَّمامي؟

رابعاً: هدفُ البحث

- مقارنةُ الفعاليَّةِ (efficacy) بينِ الوارفارين ومضاداتِ الخثارِ الفمويَّةِ الحديثةِ (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) من حيثِ السَّكتةِ الدِّماغيةِ الاحتشائيةِ واحتشاءِ العضلةِ القلبيةِ.
- مقارنةُ الأمانِ (safety) بينِ الوارفارين ومضاداتِ الخثارِ الفمويَّةِ الحديثةِ (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) من حيثِ النَّزفِ الكبيرِ (نزف في القحف أو خارجه).
- مقارنةُ الفعاليَّةِ والأمانِ بينِ ريفاروكسابان وأبيكسابان

خامساً: أهميَّةُ البحث

تكمُنُ أهميَّةُ البحثِ في انعكاسِ نتائجهِ عندَ تطبيقها على مرضى الرَّجفانِ الأذيني، حيثُ ستخفُضُ الاختلاطاتُ الخثاريةُ والنَّزفيةُ لديهم إضافةً إلى تحسُّنِ نمطِ حياتهم وتخفيفِ الأعباءِ الاقتصاديةِ والماديةِ المترتبةِ على هذه الاختلاطاتِ على مستوى الفردِ والمجتمعِ.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة مقطعية-مستعرضة مستقبلية (prospective cross-sectional study) شملت مرضى الرجفان الأذيني المقبولين في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، في الفترة ما بين شهري أيار 2022 وأيار 2023.

عينه البحث:

تكوّنت الدراسة من 215 مريضاً يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمّامي المعالجين بمضادات الخثار. صُنّف المرضى إلى مجموعتين رئيسيتين وفقاً للدواء المستخدم مضاداً للخثار:

- المجموعة الأولى: 60 مريضاً تلقوا العلاج بالوارفارين.
- المجموعة الثانية: 155 مريض تلقوا العلاج بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (تلقّى 80 مريضاً ريفاروكسابان و75 مريضاً أبيكسابان).

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين، بعمر أكبر من 15 سنة، المقبولين المراجعين للعيادة القلبية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق بتشخيص رجفان أذيني غير صمّامي، والذين وافقوا على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

استبعد المرضى بأحد المعايير الآتية:

- المرضى الذين تقلّ أعمارهم عن 15 سنة
- مرضى الرجفان الأذيني الصمّامي
- مرضى الرجفان الأذيني المصابين بالقصور الكلوي الانتهازي المعتمدين على التّحال
- المرضى الموضوعين على أكثر من مضاد خثار فموي واحد
- مرضى الرجفان الأذيني المصابين بالتهاب التأمور
- رفض الدخول في الدراسة

طريقة العمل:

كان جميع المشاركين في هذا البحث على دراية تامة بالدراسة، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة (مدرجة ضمن ملاحق البحث) على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية. جمعت البيانات من المرضى ومن الأضياف وفق استمارة البحث (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

خضع جميع المرضى الذين دخلوا في الدراسة لما يلي:

- ❖ استجواب دقيق وقصة مرضية مفصلة. وثقت البيانات المتعلقة بما يلي:
 - العمر
 - الجنس
 - التدخين والكحول
 - عوامل الخطر: مثل الداء السكري، وارتفاع التوتر الشرياني، وقصور القلب الاحتقاني، وسوابق سكتة دماغية احتشائية/نزفية أو نوبة إقفارية عابرة أو انصمام خثاري، أو داء قلبي إكليلي مهم بتصوير الشرايين الإكليلية، أو سوابق احتشاء عضلة قلبية، أو داء شرياني محيطي، أو لويحة أبهرية، أو سوابق نزف كبير.
 - الأدوية: مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) (NSAIDs)
- ❖ فحص سريري مع توثيق قياس الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي.
- ❖ تخطيط قلب كهربائي من 12 مسرى لتحديد معدل ونظم المريض ونوع الرجفان الأذيني.
- ❖ تصوير صدوي للقلب عبر جدار الصدر: وتقييم الجزء المقذوف والصمامات. تم الحصول على القياسات وفقاً لمعايير الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي للقلب [13].
- ❖ تحاليل مخبرية: سكر الدم الصيامي، ووظائف الكبد، ووظائف الكلية.

مُسعر CHA_2DS_2-VASc :

قُيِّم جميع المرضى وفقاً لمُسعر CHA_2DS_2-VASc من أجل تحديد خطر حدوث السكتة الدماغية وهو أكثر دقة في فصل المرضى ذوي الخطورة المنخفضة عن المرضى ذوي الخطورة المتوسطة. في هذا المُسعر، يُعطى لكل من قصور القلب، وارتفاع التوتر الشرياني، والداء السكري، والأمراض الوعائية، والعمر من 65 حتى 74 سنة، والجنس الأنثوي نقطة واحدة. بينما يُعطى للعمر الذين يبلغ 75 سنة وما فوق، أو الحوادث الوعائية الدماغية السابقة أو النشبات العابرة السابقة نقطتان [14].

مُشعر HAS-BLED:

قُومَ جميعُ المرضى وفقاً لمُشعر HAS-BLED وهو مُشعرُ خطورةِ جهازيّةٍ لتقييم احتماليّة حدوثِ اختلاطاتٍ نزفيّةٍ لدى مرضى الرَّجفانِ الأذينيّ المُعالجين بمضادّاتِ الخثارِ الفمويّة. تتضمّنُ مكوّناتُ هذا المُشعر: ارتفاعُ التّوترِ الشّرْياني، سوءُ وظيفةِ الكليّة أو الكبد، سوابقُ سكتةٍ دماغيّةٍ (احتشائيّةٍ أو نزفيّةٍ)، سوابقُ نزفٍ أو أهبةٍ للنّزفِ، نسبةُ التّطبيعِ الدّوليّةِ (international normalized ratio) (INR)، المرضى المسنين الأكبر من 75 سنة، الأدوية مثل مضادّاتِ الصّفيحات ومضادّاتِ الالتهاب غير السّتيرويديّة، وتناول الكحول. لكلِّ واحدٍ من هذه العواملِ نقطةٌ واحدة. يتراوحُ عددُ النّقاطِ بين 0-9 نقاطٍ، وكلّما زادَ عددُ النّقاطِ، زادت خطورةُ حدوثِ نزفٍ لدى مرضى الرَّجفانِ الأذينيّ [15].

المتابعة: تمّت متابعةُ المرضى بانتظامٍ في عيادةِ الأمراضِ القلبيّةِ وعبرَ التواصلِ الهاتفي كلّ ثلاثة أشهرٍ وكانت نقطةُ النّهاية هي مرورُ سنةٍ كاملةٍ على بدءِ العلاجِ بمضادّاتِ الخثارِ الفمويّة.

النّتائج السّريّة:**❖ تقييمُ الفعاليّة (efficacy):**

كانت نتيجةُ الفعاليّةِ الأوّليّةُ هي:

- السّكتةُ الدّماغيّةُ الاحتشائيّةُ (ischemic stroke): تُعرّفُ السّكتةُ الدّماغيّةُ الاحتشائيّةُ على أنّها بدايةٌ مفاجئةٌ لعجزٍ عصبيّ يستمرُّ 24 ساعةً على الأقلّ، ولكن دونَ دليلٍ على حدوثِ نزفٍ في القحفِ (intracranial hemorrhage) (ICH) عن طريق التّصويرِ المقطعي المحوسب (computed tomography) (CT) أو التّصويرِ بالرّنين المغناطيسي (magnetic resonance imaging) (MRI) للدّماغ [16].
- احتشاءُ العضلةِ القلبيّةِ

❖ تقييمُ الأمان (safety):

كانت نتيجةُ الأمانِ الأوّليّةُ هي:

- النّزفُ الكبيرُ (major bleeding)، بما في ذلك النّزفُ الكبيرُ خارجَ القحفِ و/أو النّزفُ في القحفِ (ICH). يُعرّفُ النّزفُ الكبيرُ على أنّه نزفٌ مميتٌ: كالنّزفِ في القحفِ (ICH)، أو العين/الشبكيّة، أو خلف الصّفاق، أو في المفصل، أو التامور، أو النّزفُ العضلي مع/دون

متلازمة الحبرات، و/أو النزف الذي يتسبب في انخفاض مستوى الخضاب بمقدار 2 غ/دل أو أكثر، أو يؤدي إلى الحاجة لنقل وحتين أو أكثر من الدم^[17].

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- دراسة Chan^[18]

عنوان الدراسة:

Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation

وهي دراسة حشدية راجعة أجراها Yi-Hsin Chan وزملاؤه في تايوان ونشرت عام 2019 في مجلة CHEST. كان الهدف من الدراسة هو اكتشاف ما إذا كانت أربعة مضادات خثار فموية مباشرة (DOACs) (direct oral anticoagulants) تتفوق على الوارفارين في المرضى الآسيويين الذين يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمامي.

استندت الدراسة إلى قاعدة بيانات أبحاث التأمين الصحي الوطنية في تايوان بين عامي 2012 و2017. شملت الدراسة مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامي الذين تلقوا إيدوكسابان، وأبيكسابان، وريفاروكسابان، ودابيغاتران، والوارفارين.

في النتائج، ترافق كل من إيدوكسابان، وأبيكسابان، وريفاروكسابان بانخفاض خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الاحتشائية/الانصمام الجهازي مقارنة بالوارفارين. كانت جميع DOACs أقل عرضة للنزف الكبير من الوارفارين. ترافق أبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف الكبير مقارنة بريفاروكسابان ودابيغاتران، في حين أن خطر حدوث نزف كبير كان متماثلاً بين إيدوكسابان وأبيكسابان. استمر انخفاض خطر الانصمام الخثاري/النزف الكبير في أدوية DOACs الأربعة في المجموعات الفرعية عالية الخطورة، بما في ذلك المصابين بأمراض الكلية المزمنة، والمرضى المسنين (≤ 75 عاماً)، والمرضى مع $CHA_2DS_2-VASc \leq 4$.

تلقى قسم من المرضى جرعة منخفضة من DOACs على النحو الآتي: 64% من مجموعة إيدوكسابان (15-30 مغ/يوم)، 64% من مجموعة أبيكسابان (2.5 مغ مرتين يومياً)، 94% من مجموعة ريفاروكسابان (10-15 مغ/يوم)، و89% من مجموعة دابيغاتران (110 مغ مرتين يومياً).

كانت نتائج الفعالية/الأمان في الجرعات الأربعة المنخفضة من DOACs بالمقارنة مع الوارفارين مُنسقة مع التحليل الرئيسي.

خلصت الدراسة إلى أن أدوية DOACs الأربعة تترافق بمخاطر أقل للانصمام الخثاري والنزف مقارنة بالوارفارين. كانت هذه النتيجة بين المجموعات الفرعية عالية الخطورة وسواء مع استخدام نظم الجرعات المعيارية أو المنخفضة.

2- دراسة Graham [19]

عنوان الدراسة:

Comparative stroke, bleeding, and mortality risks in older Medicare patients treated with oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation

وهي دراسة حشدية رابعة أجراها David J. Graham وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية ونشرت عام 2019 في مجلة The American Journal of Medicine. شملت الدراسة مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامي المسجلين في برنامج Medicare الأمريكي المعالجين بالوارفارين، أو جرعة قياسية من دابيجاتران (150 مغ مرتين يومياً)، أو ريفاروكسابان (20 مغ مرة واحدة يومياً)، أو أبيكسابان (5 مغ مرتين يومياً) بين عامي 2010 و2015. استخدم انداز المخاطر التنبؤية المصحح (propensity score-adjusted cox proportional hazards regression) لتقدير نسبة الخطر للنتائج التالية: السكتة الدماغية الصممية الخثارية، والنزف داخل القحف، والنزف الكبير خارج القحف، والوفيات الناجمة عن جميع الأسباب، من خلال مقارنة الوارفارين مع كل دواء من مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs)، ومقارنة أدوية NOACs ببعض.

في النتائج، مقارنة مع الوارفارين، ترافق كل دواء من NOACs بانخفاض مخاطر الإصابة بالسكتة الدماغية الانصمامية الخثارية (انخفاض بنسبة 20%-29%)، والنزف في القحف (انخفاض بنسبة 35%-62%)، والوفيات (انخفاض 19%-34%).

كانت مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) متشابهة في الوقاية من السكتة الدماغية الانصمامية الخثارية، ولكن ترافق ريفاروكسابان بزيادة خطر النزف في القحف (نسبة خطر 1.71 مقارنة مع دابيجاتران)، والنزف الكبير خارج القحف (نسبة خطر 1.32 مقارنة مع دابيجاتران، ونسبة خطر 2.7 مقارنة مع أبيكسابان)، والموت (نسبة خطر 1.12 مقارنة مع دابيجاتران، ونسبة خطر

1.23 مقارنة مع أبيكسابان). ترافق دابيغاتران بانخفاض خطر حدوث النزف داخل القحف وزيادة خطر حدوث النزف الكبير خارج القحف مقارنة مع أبيكسابان.

خلصت الدراسة إلى أنه من بين المرضى الذين عولجوا بجرعة قياسية من NOACs للرجفان الأذيني غير الصمامي والمعالجين بالوارفارين بخصائص قاعدية متماثلة، ترافق دابيغاتران وريفاروكسابان وأبيكسابان بفوائد أكبر (من حيث الفعالية والأمان) من الوارفارين. من بين مستخدمي NOACs، ترافق دابيغاتران وأبيكسابان بفوائد أكبر (من حيث الفعالية والأمان) من ريفاروكسابان.

3- دراسة Aktan [20]

عنوان الدراسة:

Comparison of the real-life clinical outcomes of warfarin with effective time in therapeutic range and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Insight from the AFTER-2 trial

وهي دراسة رقابية مستقبلية متعددة المراكز أجراها Adem Aktan وزملاؤه في تركيا ونشرت عام 2022 في مجلة kardiologia polska. هدفت هذه الدراسة إلى مقارنة نتائج المتابعة طويلة المدى لمرضى الرجفان الأذيني المعالجين بمعاكسات فيتامين K مع مدة ضمن النطاق العلاجي (time in therapeutic range) (TTR) فعالة ومضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs).

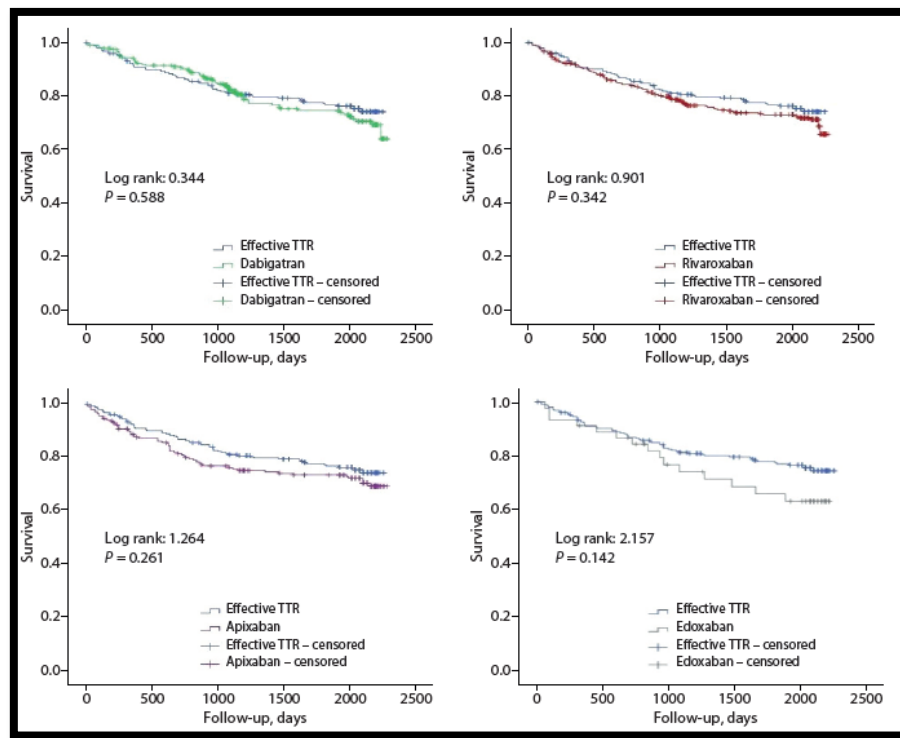
شملت الدراسة ما مجموعه 1140 مريض في 35 مركزاً مختلفاً لمدة خمس سنوات. خلال فترة المتابعة، درست قيم INR أربع مرات على الأقل في السنة، وجرى حساب قيم TTR وفقاً لطريقة Roosendaal. قبل مستوى TTR الفعال على أنه $60\% <$ على النحو الموصى به من قبل المبادئ التوجيهية. كان هناك 254 مريض في مجموعة الوارفارين مع TTR الفعالة و886 مريض في مجموعة NOACs. جُعِلَت الأمراض الوعائية الدماغية الاحتشائية/النوبة الإقفارية العابرة، والنزف في القحف، والوفيات نقاط نهاية أولية بناءً على متابعة لمدة سنة وخمس سنوات.

في النتائج، عند المقارنة بين الوارفارين مع TTR فعالة من جهة و NOACs من جهة أخرى، لم يكن هنالك اختلاف بين المجموعتين من حيث الأمراض الوعائية الدماغية الاحتشائية/النوب الإقفارية العابرة (3.9% مقابل 6.2%، $P=0.17$)، والنزف في القحف (0.4% مقابل 0.5%، $P=0.69$)، ومعدل

الوفيات لسنة واحدة (7.1% مقابل 8.1%، $P=0.59$)، ومعدل الوفيات لمدة خمس سنوات (24% مقابل 26.3%، $P=0.46$).

كانت نتيجة CHA_2DS_2-VASc متشابهة بين الوارفارين مع TTR فعالة ومجموعة NOACs. إضافة إلى ذلك، لم يختلف وقت البقاء بين الوارفارين مع TTR فعالة وكل دواء من أدوية NOACs في تحليل Kaplan-Meier (الشكل 1).

خلصت الدراسة إلى أنه لا فرق مهم في النتائج الأولية بين الوارفارين مع TTR فعالة ومجموعة NOACs في مرضى الرجفان الأذيني.



الشكل (1): مقارنة البقاء لمدة خمس سنوات بين الوارفارين مع TTR فعالة وأدوية NOACs في دراسة

Aktan وزملائه [20]

4- دراسة Cho [21]

عنوان الدراسة:

Outcomes after Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients with Atrial Fibrillation

وهي دراسة حشدية راجعة أجراها Min Soo Cho وزملاؤه في كوريا الجنوبية ونشرت عام 2019 في مجلة STROKEAHA. كان الهدف من الدراسة هو مقارنة نتائج الفعالية والأمان للجرعات القياسية والمنخفضة من مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) والوارفارين.

شملت الدراسة 56504 من مرضى الرجفان الأذيني غير الصمّامي مع مخاطر عالية للانصمام الخثاري (مشعر $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$). تضمنت النتائج الرئيسية للدراسة أحداث الانصمام الخثاري (السكتة الدماغية الاحتشائية أو الانصمام الجهازي)، والنزف الكبير، والوفيات. من بين مرضى الدراسة، تلقى 18.4% الوارفارين و81.6% مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (تلقى 22.3% دابيغاتران، و37.2% ريفاروكسابان، و22.1% أبيكسابان). استُخدمت الجرعات المنخفضة من NOACs لدى 75.1% من مجموعة دابيغاتران، و59.7% من مجموعة ريفاروكسابان، و62.7% من مجموعة أبيكسابان.

خلال فترة المتابعة البالغة 15 شهراً، ترافق كل دواء من NOACs بانخفاض ملحوظ في مخاطر حدوث الانصمام الخثاري (نسبة الخطر 0.76 لدابيغاتران، و0.74 لريفاروكسابان، و0.68 لأبيكسابان). فيما يتعلّق بنتائج الأمان، ترافق دابيغاتران وأبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف الكبير (نسبة الخطر 0.81 و0.67 على الترتيب) ولكن ليس ريفاروكسابان (نسبة الخطر 0.96). بين البالغين الذين تقل أعمارهم عن 75 عاماً دون مرض كلوي مزمن، لم يثبت استخدام جرعة منخفضة من أبيكسابان فائدة سريرية متفوقة على الوارفارين فيما يتعلّق بأحداث الانصمام الخثاري (نسبة الخطر 0.99)، والوفيات (نسبة الخطر 0.85).

خلصت الدراسة إلى أنّه في هذه المجموعة من مرضى شرق آسيا المصابين بالرجفان الأذيني غير الصمّامي، ارتبطت مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) بفعالية أفضل ونتائج أمان مقارنة بالوارفارين. استخدمت جرعات منخفضة من NOACs في أغلب الأحيان، ولكن يبدو أنّ الجرعات المنخفضة من أبيكسابان تؤدي إلى فائدة سريرية أقل.

5- دراسة Kjerpeseth [22]

عنوان الدراسة:

Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in nonvalvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study

وهي دراسة حشدية راجعة أجراها Lars J. Kjerpeseth وزملاؤه في النرويج ونشرت عام 2019 في مجلة Journal of Biomedical Sciences. هدفت الدراسة إلى مقارنة فعالية وأمان الوارفارين ومضادات الخثار الفموية المباشرة (DOAC) (دابيغاتران، ريفاروكسابان، وأبيكسابان) في الرجفان الأذيني غير الصمّامي في الرعاية الروتينية.

شملت الدراسة 30820 مريضاً من السجلات الوطنية ممن بدأوا حديثاً باستخدام الوارفارين أو DOACs للرجفان الأذيني غير الصمّامي بين عامي 2013 و2015. تمّ تقدير مخاطر عام واحد للسكتة الدماغية الاحتشائية، أو النوبة الإقفارية العابرة (transient ischemic attack) (TIA) أو الانصمام الجهازي، أو النزف الكبير أو غير الكبير.

بالمقارنة مع الوارفارين، كانت نسبة الخطر لحدوث السكتة الدماغية الاحتشائية أو TIA أو الانصمام الجهازي هي 0.96 لدابيغاتران، و1.12 لريفاروكسابان، و0.97 لأبيكسابان. كانت نسبة الخطر المقابل للنزف الكبير أو غير الكبير هي 0.73 لدابيغاتران، و0.97 لريفاروكسابان، و0.71 لأبيكسابان.

كانت الفروق ذات الدلالة الإحصائية في نتائج الأمان الأخرى مقارنة بالوارفارين هي نزف في القحف أقل مع دابيغاتران وريفاروكسابان وأبيكسابان، ونزف هضمي أقل مع أبيكسابان، وعدد أقل من حالات النزف الأخرى مع دابيغاتران وأبيكسابان.

خلصت الدراسة إلى أنه بعد عام واحد من المتابعة لعلاج الرجفان الأذيني غير الصمّامي بمضادات الخثار الفموية، كانت جميع DOACs فعالة مثل الوارفارين في الوقاية من السكتة الدماغية الاحتشائية أو TIA أو الانصمام الجهازي. كان الأمان من النزف مماثلاً أو أفضل، بما في ذلك عدد أقل من النزف في القحف مع جميع DOACs، وعدد أقل من النزف الهضمي مع أبيكسابان، ونزف أخرى أقل مع دابيغاتران وأبيكسابان.

ثامناً: مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية.

ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، مقدّمة عن الرجفان الأذيني:** ويتحدّث عن الظواهر التخطيطيّة المختلفة للرجفان الأذيني، والتصنيفات الحديثة للرجفان الأذيني، ويعطي فكرة عن البيانات والإحصاءات الوبائيّة لانتشاره في العالم، وعوامل الخطر المرتبطة به.
- **الفصل الثاني، آليّة حدوث الرجفان الأذيني وأسبابه:** يشرح هذا الفصل الآليّات المختلفة المسؤولة عن حدوث الرجفان الأذيني ومحرضاته، مثل إعادة قلبية الأذينية، وإعادة القلبية الكهربائية، وأثر التليّف، وأثر التهاب الشدّة التأكسديّة. كذلك يتحدّث الفصل عن أسباب الرجفان الأذيني.
- **الفصل الثالث، المظاهر السريريّة للرجفان الأذيني وتقويمه:** يتحدّث عن التظاهرات والأعراض السريريّة المحتملة للرجفان الأذيني وطرائق تقويمه كالقصة المرضيّة والفحص السريري، وتخطيط القلب الكهربائي، وتصوير القلب بالأمواج فوق الصّوتيّة، والفحوص المخبريّة القاعدية، وغيرها من الاختبارات القلبية الإضافيّة.
- **الفصل الرابع، علاج الرجفان الأذيني:** يشرح الفصل القواعد الأساسيّة لتدبير الرجفان الأذيني كالوقاية من الاختلاطات الصميّة الخثاريّة، والتدبير الحاد للرجفان الأذيني، والمعالجة طويلة الأمد كاستراتيجيّة قلب النظم وضبط الاستجابة البطينيّة. يشرح الفصل مفصلاً عن مضادّات الخثار المستخدمة في الوقاية من الاختلاطات الصميّة الخثاريّة التي هي جوهر البحث كالوارفارين ومضادّات الخثار الفمويّة الحديثة (NOACs).

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدّة الدّراسة

ل للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدف البحث وطريقته إجرائيه:** ويحوي خلفيّة البحث وأهميّته، وهدف البحث، وموادّه وطرقه (تصميم الدّراسة، وعيّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل

وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث).

- الفصل الثاني، نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي جرى التوصل إليها ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- الفصل الرابع، الاستنتاجات والمحددات والتوصيات: ويحوي خلاصة نتائج البحث والصعوبات أو العيوب في الدراسة والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.
- المراجع .

الباب الثاني: القسم النظري

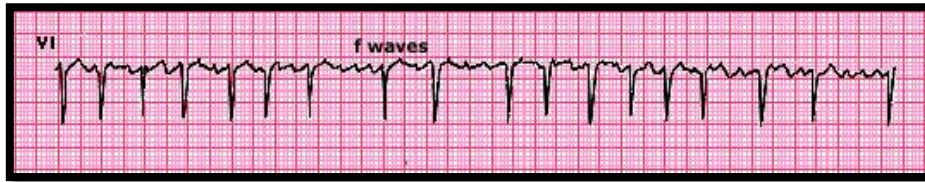
يتكوّن هذا الباب من أربعة فصول:

- 1- الفصل الأول: مقدّمة عن الرَّجْفان الأذيني
- 2- الفصل الثاني: آليّة حدوث الرَّجْفان الأذيني وأسبابه
- 3- الفصل الثالث: المظاهر السريريّة للرَّجْفان الأذيني وتقويمه
- 4- الفصل الرابع: علاج الرَّجْفان الأذيني

الفصل الأول: مقدمة عن الرجفان الأذيني

1-1- المظاهر التخطيطية للرجفان الأذيني:

يُعرَّف الرجفان الأذيني بأنه اضطراب نظم تسارعي فوق بطيني مع تفعيل أذيني كهربائي غير متناسق، وكنتيجه لذلك تنقبض الأذينة على نحو غير فعال. يتَّصف الرجفان الأذيني تخطيطياً بتذبذبات على الخطِّ القاعدي ذي سعاتٍ مُخفضة (الموجة f بسبب رجفان الأذينة) ونظمٍ بطيني غير منتظمٍ على نحوٍ غير منتظمٍ بالإضافة إلى غياب موجات P^[1]. لا تتَّبَع الاستجابة البطينية نموذجاً مُحدداً، ويُطلق على المسافات المتبدلة بين مُركَّبات QRS مصطلح عدم الانتظام غير المنتظم (الشكل 2)^[1].

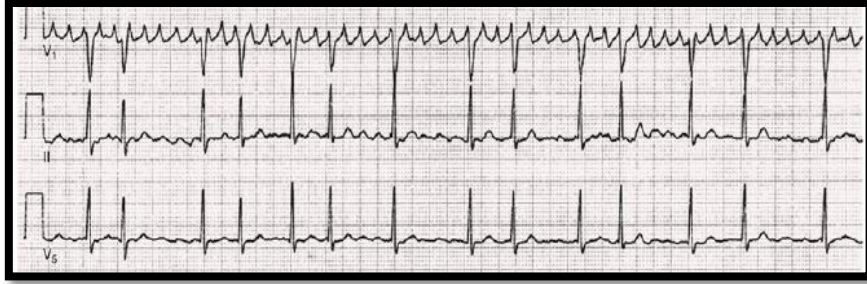


الشكل (2): المسرى V1 يُظهر رجفان أذيني خشن مع استجابة بطينية متوسطة^[1]
الموجودات المميزة للرجفان الأذيني: الموجات f والمتبدلة بمظهرها، واستجابة بطينية غير منتظمة على نحوٍ غير منتظم
الموجة f متغيرة في السعة والشكل والتوقيت وتتراوح ما بين 300-600 ضربة/الدقيقة، بينما تتراوح موجات الرفرفة الأذينية بين 250-350 ضربة/الدقيقة ، وهي ثابتة في التوقيت والشكل (الشكل 3)^[1].



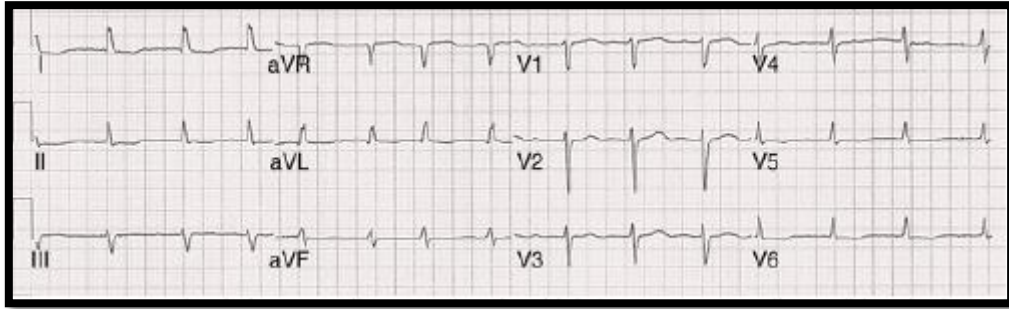
الشكل (3): مقارنة بين الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية^[1] موجات f متبدلة في الشكل والسعة والمعدل، بينما موجات الرفرفة الأذينية ثابتة في الشكل والمعدل

تَظهرُ موجاتُ f في المسرى V1 أحياناً أحاديّة الشَّكلِ ، ومن المُمكنِ أن تُشابهَ موجاتِ الرِّفْرِفةِ الأذينيّةِ. (الشكل 4).



الشكل (4): مثال عن الموجات f المشابهة لموجات الرفرفة الأذينية في المسرى V1، تلاحظُ الموجات f النموذجية على بقية المساري [1]

تكون موجات f صغيرة جداً عند بعض المرضى ممّا يُكوّنُ صعوبةً في ملاحظتها تخطيطياً وحينئذٍ يعتمدُ تشخيصُ الرَّجْفانِ الأذيني على النَّظْمِ البُطيني غيرِ المُنتظمِ على نحوٍ غيرِ مُنتظمٍ (الشكل 5) [1].



الشكل (5): تخطيط قلب كهربائي لا تظهر فيه موجات f والظاهرة الوحيدة التي تقترح تشخيص الرجفان الأذيني هو الاستجابة البطينية غير المنتظمة على نحوٍ غير منتظم [1]

يبلغ المعدّل البُطيني على نحوٍ نموذجيٍّ 100-160 ضربة/الدقيقة لدى مرضى الرَّجْفانِ الأذيني بدونِ علاجٍ، ومن المُمكنِ أن يصلَ إلى 200 ضربة/الدقيقة وهو المعدّلُ الأعظميُّ الذي تنقلهُ العقدةُ الأذينيّةُ البُطينيّةُ بسببِ فترةِ العصيانِ فيها، وعندما يتجاوزُ معدّلُ الاستجابة البُطينيّة 200 ضربة/الدقيقة، تكونُ فترةُ العصيانِ قد نُقصت، كما هو الحالُ في التَّحريضِ الوديّ أو زيادةِ مستويات الكاتيكولامينات [23].

من الممكن أن يزيد المعدّل البطيني على 250 ضربة/الدقيقة عند مرضى الرجفان الأذيني مع متلازمة وولف باركنسون وايت، وذلك لأنّ التوصيل يتجاوز العقدة الأذينية البطينية ويمرّ من الأذينة إلى البطين عبر طريقٍ شاذٍّ، فإذا كانت فترة العسيان لهذا الطريق قصيرة جداً، ستزداد الدفّعات الواصلة من الأذينة إلى البطين، وستكون استجابة البطين عالية جداً. لا يملك نسيج الطريق الشاذّ نفس صفات العقدة الأذينية البطينية، ولا تظهر فيه فترة العسيان ما بعد عود الاستقطاب، إضافةً إلى أنّ سرعة النّقل فيه لا تعتمد على الكالسيوم بل على الصوديوم على نحوٍ مشابهٍ للعضلات البطينية والأذينة [23]. في مثل هذه الحالة يكون المركّب QRS زائغاً وعريضاً عادةً ويمكن أن يختلط الأمر مع تسرّع القلب البطيني، مع أنّ النّظم يبقى غير منتظم بشكلٍ غير منتظم، ومن الممكن أن تشخص هذه الحالة على نحوٍ خاطئٍ على أنّها رجفانٌ أذينيٌّ مع زوغان، إلّا أنّه في الزوغان الوصفي تكون الصورة نموذجياً على نحوٍ حصارٍ غصنٍ أيسر أو أيمن [23]. يُظهر التوصيل عبر الطريق الشاذّ موجةً دلتا التي تعتمد على موقع الطريق الشاذّ ومكان دخوله في العضلية القلبية للبطينات. بينما ينقص معدّل الاستجابة البطينية عندما تطول فترة العسيان، كما هو الحال عند التقدّم في العمر، وأمراض العقدة الأذينية البطينية مع حصارٍ، وتثبيط العقدة الأذينية البطينية بالأدوية، وتعزيز المقيوية المبهمة [23].

من الممكن أن يظهر المعدّل البطيني أكثر انتظاماً عندما يزيد المعدّل عن 170 ضربة/الدقيقة (الشكل 6)، وعندما يكون هناك تسرّع قلبٍ وصلّي يتحكّم على نحوٍ مستقلٍّ بالبطينات، وعندما يكون هناك حصارٌ أذينيٌّ بطينيٌّ عالي الدرجة مع نظم هروبٍ منتظمٍ، ويعتمد تشخيص الرجفان الأذيني في هذه الحالات على وجود موجات f، وخلال التسمّم بالديجوكسين من الممكن أن يُظهر التخطيط تسرعاً وصلّيّاً مع حصارٍ وينكباخ ويؤدّي ذلك إلى معدّلٍ بطينيٍّ غير منتظمٍ على نحوٍ منتظمٍ [23].



الشكل (6): تخطيط لرجفان أذيني مع استجابة بطينية سريعة 170 ضربة بالدقيقة، ممكن أن نعتقد أن

الاستجابة البطينية منتظمة لكن بالتدقيق يتبين أنها غير منتظمة [1]

يكون المعدّل الأذينيّ سريعاً جداً ويعتمدُ على طبيعة النّقل الكهربائي في الخلايا القلبيةّ الأذينيّة، بينما يعتمدُ معدّل الاستجابة البطينيّة على خصائص العقدة الأذينيّة البطينيّة وجهاز بوركنجي، ويكونُ عدم انتظام الاستجابة البطينيّة نتيجة المعدّل الأذينيّ السّريع وغير المنتظم، إضافةً إلى درجة تلقّي العقدة الأذينيّة البطينيّة لهذه الدّفعات التي من الممكن أن تكون سريعة جداً، بحيث لا تستطيع أن تصل إلى العقدة الأذينيّة البطينيّة بسبب العصيان. أمّا فيما يخصّ المركّب QRS، فإنّه عادةً ما يبقى ضيقاً في الرّجفان الأذيني، طالما أنّ جهاز التّوصيل تحت العقدة الأذينيّة البطينيّة سليم. ثمة حالات يُصبح فيها المركّب عريضاً منها: عيوب التّوصيل الباكر (حصار غصن أيسر أو أيمن مترافق مع الرّجفان الأذيني)، والحصار الوظيفي في جزء من الجهاز النّاقِل أسفل العقدة الأذينيّة البطينيّة و يؤدي إلى عدم مزامنة النّقل أو الزّوغان وكمثالٍ عليه حصار حزمة يمني أو التّوصيل المبكّر بطريق جانبيّ أذينيّ بطينيّ قادرٍ على النّقل على نحوٍ معكوسٍ [24].

2-1- تصنيف الرّجفان الأذيني:

استُخدمَ مُصطلح الرّجفان الأذيني الحادّ والمزمن قديماً لوصف الطّبيعة الرّمنية للرّجفان الأذيني، وقد استُبدلت هذه المُصطلحات بتصنيفٍ جديدٍ للرّجفان الأذيني (الشكل 7) [25]:

- رجفان أذينيّ مُشخّص للمرة الأولى (AF first diagnosed): بغضّ النّظر عن المدّة والأعراض.
- رجفان أذينيّ انتيابي (AF paroxysmal): وهو رجفان ينتهي تلقائياً أو بالمعالجة خلال سبعة أيّام.
- رجفان أذينيّ مُستمر (AF persistent): يستمرّ فيه الرّجفان لأكثر من سبعة أيّام.
- رجفان أذينيّ مُستمرّ طويل المدى (AF long-standing persistent): وفيه يستمرّ الرّجفان لأكثر من سنة.
- رجفان أذينيّ دائم (AF permanent): وهو رجفان مُستمرّ طويل المدى مُعَدّد على المعالجة القلبية للنّظم، وليس بالضرورة أن يكون دائماً على نحوٍ حرفيّ، فمن المُمكن علاجه جراحياً أو عن طريق القطرة.

من الممكن أن يطوّر بعض المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني الانتياي نوبات من الرجفان المستمر والعكس صحيح، وهنا يُصنّف الرجفان حسب الشكّل السائد منه. العامل المُربك في تصنيف الرجفان الأذيني هو المعالجة الدوائية أو قلب النظم كهربائياً. على سبيل المثال، في المرضى الذين أجري لهم قلب نظم كهربائي خلال الأربع وعشرين ساعة من بدء الرجفان، لن يُعرف فيما إذا كان الرجفان سيستمر لديهم لأكثر من سبعة أيام دون معالجة، إضافة إلى أنّ هذه الخيارات العلاجية يمكن أن تُغيّر الرجفان الأذيني المستمر إلى انتياي [25].

AF pattern	Definition
First diagnosed	AF not diagnosed before, irrespective of its duration or the presence/severity of AF-related symptoms.
Paroxysmal	AF that terminates spontaneously or with intervention within 7 days of onset.
Persistent	AF that is continuously sustained beyond 7 days, including episodes terminated by cardioversion (drugs or electrical cardioversion) after ≥7 days
Long-standing persistent	Continuous AF of >12 months' duration when decided to adopt a rhythm control strategy.
Permanent	AF that is accepted by the patient and physician, and no further attempts to restore/maintain sinus rhythm will be undertaken. Permanent AF represents a therapeutic attitude of the patient and physician rather than an inherent pathophysiological attribute of AF, and the term should not be used in the context of a rhythm control strategy with antiarrhythmic drug therapy or AF ablation. Should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia would be re-classified as 'long-standing persistent AF'.
Terminology that should be abandoned	
Lone AF	A historical descriptor. Increasing knowledge about the pathophysiology of AF shows that in every patient a cause is present. Hence, this term is potentially confusing and should be abandoned.
Valvular/non-valvular AF	Differentiates patients with moderate/severe mitral stenosis and those with mechanical prosthetic heart valve(s) from other patients with AF, but may be confusing and should not be used.
Chronic AF	Has variable definitions and should not be used to describe populations of AF patients.

الشكل (7): تصنيف الرجفان الأذيني [25]

إذا كان الرجفان الأذيني ثانوياً لجراحة قلبية، أو التهاب تامور، أو احتشاء عضلة قلبية، أو فرط نشاط الدرق، أو الصمّة الرئوية، أو أمراض رئوية أخرى، أو أي سبب قابل للعكس، يجب أن توجه المعالجة إلى العامل المسبب إضافة لعلاج الرجفان الأذيني [25].

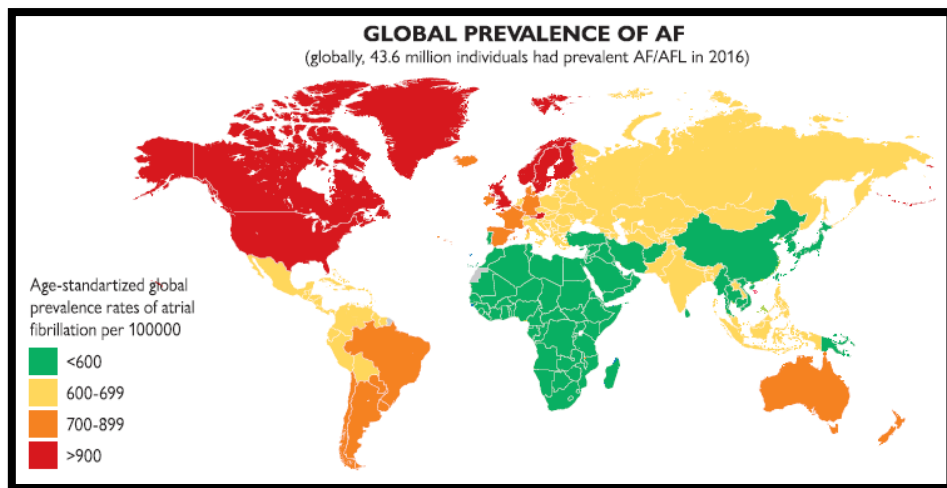
يشير مصطلح الرجفان الأذيني المعزول إلى الرجفان الأذيني الذي يحدث لدى المرضى الأصغر من 60 سنة، وليس لديهم ارتفاع توتر شرياني أو أي دليل على مرض قلبي بنيوي. يحمل هذا المصطلح دلالة سريرية، لأن المرضى المصابين به يحملون خطورة أقل لتطوير اختلالات صمّة خثارية، مما قد يُنهي الحاجة إلى علاجهم بالمميعات، كذلك يميل هؤلاء المرضى لأن يكون الرجفان لديهم ذا أسباب عائلية أو وراثية، كما أنه وبغياض مرض قلبي بنيوي لديهم يُسمح بالاستخدام الآمن للعلاجات الدوائية المختلفة وعلى أية حال فقد ألغي استخدام هذا المصطلح [25].

ينجم نحو 25% من الرجفان الأذيني الانتياي عن المقوية المُبهمة، حيث يبدأ بسبب زيادة المقوية المُبهمة عادة مساءً أو خلال النوم، لذلك يمكن للأدوية ذات التأثير الإيجابي على المقوية المُبهمة

كالديجوكسين أن تُقاوم الرجفان الأذيني، في حين يمكن للأدوية ذات التأثير المعاكس للمقوية المُبهمة مثل disopyramide أن تكون معالجة وقائية مناسبة. يقع نحو 10-15% من مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي تحت تأثير المقوية الودية كما هو الحال في بذل الجهد الشديد وحينها لا تكون حاصرات بيتا دواءً مناسباً لضبط الاستجابة فحسب بل ومن أجل الوقاية من حدوث الرجفان الأذيني [25].

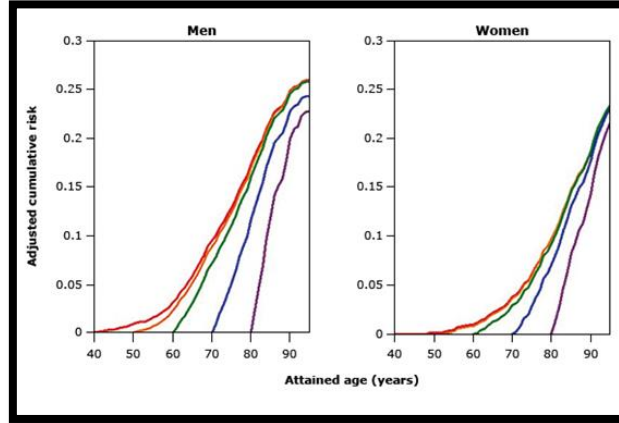
3-1- وبائيات الرجفان الأذيني:

الرجفان الأذيني هو اضطراب النظم المُعالج الأكثر شيوعاً في الممارسة السريرية. بلغ عدد المصابين بالرجفان الأذيني في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي 3,2 ملايين مريض في عام 1980، و5,1 مليون مريض في عام 2000، ومن المتوقع أن يتراوح العدد بين 12,1 و15,9 مليوناً بحلول عام 2050 [26]. يتراوح المعدل المقدّر لانتشار الرجفان الأذيني حالياً لدى البالغين بين 2 و4%، ومن المتوقع ارتفاعه بمقدار 2.3 ضعفاً، بسبب طول العمر الممتد في عموم السكان وتكثيف البحث عن الرجفان الأذيني غير المشخص (الشكل 8) [2]. في المرضى المقبولين في المستشفى بسبب اضطرابات النظم، حوالي 33% من اضطرابات النظم المسجلة في المشافي هي رجفان أذيني، ويزيد الرجفان الأذيني من خطورة الإصابة بالحوادث الوعائية الدماغية نحو خمسة أضعاف، ومن خطورة الموت عموماً حوالي الضعفين [3]. يرتبط الرجفان الأذيني أيضاً بتطور قصور القلب ويُقّـتـ صـلـتـه بالموت المفاجئ [26].



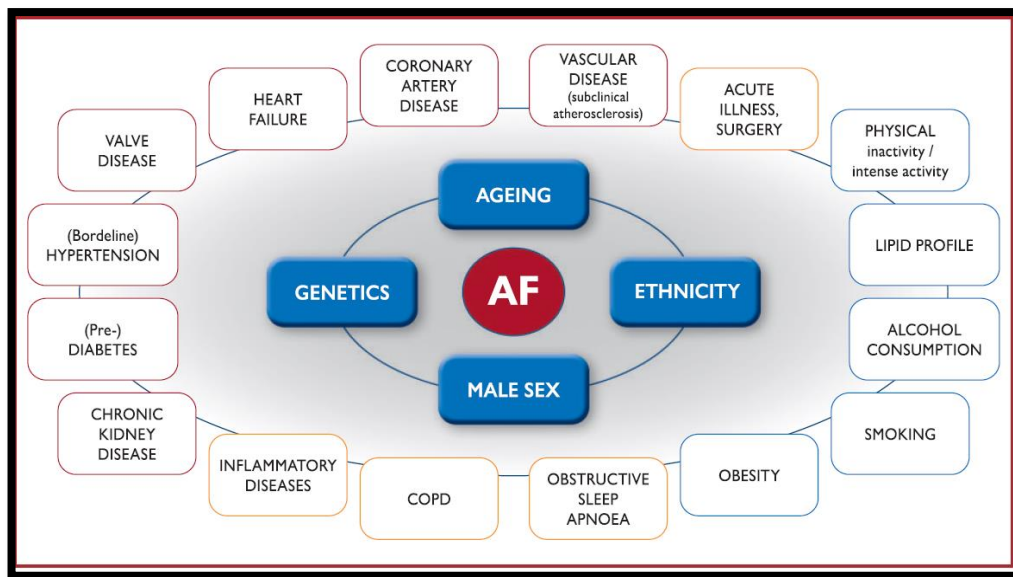
الشكل (8): الانتشار العالمي للرجفان الأذيني [25]

يتعلّق حدوثُ الرجفان الأذيني بالعمر والجنس، فهو يتراوحُ بين 0,1% بالسنة قبل عمر الأربعين، إلى أكثر من 1,5% بالسنة عند النساء وأكثر من 2% بالسنة عند الرجال الأكبر من 80 سنة. تقدر خطورة تطوير رجفان أذيني طيلة الحياة 23% لدى النساء و26% لدى الرجال وذلك عند وصولهم لعمر 80 سنة [26].



الشكل (9): انتشارُ الرجفانِ الأذيني نسبةً للجنسِ والعمر [25]

من عواملِ الخطورة لحدوثِ الرجفانِ الأذيني (الشكل 10): قصورُ القلبِ الاحتقاني، وأمراضُ الصّماماتِ التّاجيّة والأبهرية، وضخامةُ الأذينة اليسرى، وارتفاعُ التّوترِ الشرياني، والعمرُ المتقدّم، والدّاءُ السّكري، والقصورُ الكلويّ المزمن، إضافةً إلى البدانة، وتوقّف التنفّس الانسدادي في أثناء النّوم، وفرط نشاطِ الدّرق [27]. يتضاعفُ خطرُ حدوثِ الرجفانِ الأذيني ثلاثة أضعافٍ لدى المرضى الأكبر من 50 سنة. ذكرت دراساتٌ عديدةً علاقةَ الرجفانِ الأذيني بمستوى حمض البول في المصل [28].



الشكل (10): ملخص عوامل الخطر للرجفان الأذيني [25]

الفصل الثاني: آلية حدوث الرجفان الأذيني وأسبابه

1-2-آليات حدوث الرجفان الأذيني:

الآليات المسؤولة عن حدوث الرجفان الأذيني معقدة على نحو كبير، وربما تختلف المحرضات المطلقة لحدوثه عن الآليات التي تسهم في استمراره، إضافة إلى أن الأنواع السريرية من الرجفان سواء كان نوبياً، أو مستمراً، أو مستمراً طويلاً المدى، تملك مميزات كهربائية مختلفة بسبب إعادة القولية والصورة السريرية المختلفة التي تؤثر على ركائز الرجفان الأذيني مثل قصور القلب، ونقص التروية القلبية، والالتهاب، والتأثير الودي ونظير الودي [29].

الحدث المطلق للرجفان الأذيني هو محرض أو فعالية ذاتية أو بؤرة عود دخول صغيرة. يؤدي هذا الحدث المطلق إلى استمرار فعالية نشيطة ذات معدل عالٍ ودوائر عود دخول متعددة خلال الأذينة تقود إلى موجات صغيرة تنهك الأذينة، وتسبب الرجفان الأذيني. أظهرت دراسات عديدة أن الأذينة اليسرى تحوي هذه البؤرة التي تتدرج من اليسار إلى اليمين. يمكن أن تتواجد الآليتان (الحدث المطلق، واستمرارية دوائر عود الدخول) سوياً ومن الممكن أن تؤثر على بنية الأذينة [29].

تشمل العوامل الأخرى التي يمكن أن تسهم إسهاماً في آليات الرجفان الأذيني المقويّة الذاتية، والالتهاب، والشدة التأكسدية، وضغط الأذينة، وعوامل وراثية أخرى.

في معظم الأحيان يحدث الرجفان الأذيني بسبب التفاعل بين المحرّضات والركائز (وهي بنية تشريحية ميكانيكية من الأذينة التي يحدث فيها الرجفان)، حيث يبدأ الرجفان من طريق المحرّضات التي تنطلق عادةً من الأوردة الرئوية. في البداية تكون الأذينة سليمة نسبياً وتحفظ بالنظم الجيبي، لكن عند استمرار المحرّضات تحدث إعادة قلبية للركائز (وهي التغيرات في البنية الدقيقة المجهرية والتشريحية المرئية والميكانيكية للركيزة التي تنتج من تطور الرجفان الأذيني وتزيد من إمكانية حدوث واستمرار الرجفان الأذيني مع الزمن)، وكذلك تحدث إعادة قلبية كهربائية (وهي تغيرات في خواص الأذينة الكهربائية)، وعندها لن تستطيع الأذينة الحفاظ على النظم الجيبي [30].

1-2-1 - مُحَرِّضَاتُ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي:

عُرفَ منذُ سنين أن وجودَ مُحَرِّضٍ لِلرَّجْفَانِ الْأَذِينِي يُؤَدِّي إِلَى ذَبْدَبَةِ التَّوَصِيلِ عِبرَ الْأَذِينَةِ [31]، وكما دُكِرَ سابقاً، فقد عُرفَ المكانُ الأكثرُ شيوعاً لإطلاقِ هذه المُحَرِّضَاتِ، وهي الأوردة الرئوية، ولذلك يعتمدُ جزءٌ كبيرٌ من معالجة الرجفان الأذيني بالاجتثاث من طريق القنطرة على عزل الأوردة الرئوية عن الأذينة. حدّدت الدِّراسةُ الفيزيولوجيةُ لكهربائية الأوردة الرئوية نسيجاً قلبياً فيها يُطلقُ مُحَرِّضَاتٍ على نحوٍ مُتَكَرِّرٍ ومُتَابِعٍ، وحُدِّدَ في بعضِ الأحيان وجودُ فعاليةٍ عودَةٍ دخولٍ في هذه الأوردة [32].

فضلاً عن ذلك، يمكنُ للضَّغْطِ على جدرانِ الأوردة أن يزيدَ من إطلاقها للمُحَرِّضَاتِ عن طريق الأقبية الشَّارِدِيَّةِ الحَسَّاسَةِ للضَّغْطِ [33]. يساعدُ تخمينُ آليَّةِ الضَّغْطِ على الأذينة على شرحِ العلاقةِ بينِ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي وقصورِ الصَّمَامِ التَّاجِي، بالإضافة إلى الأنماطِ المُخْتَلِفَةِ من قصورِ القلبِ.

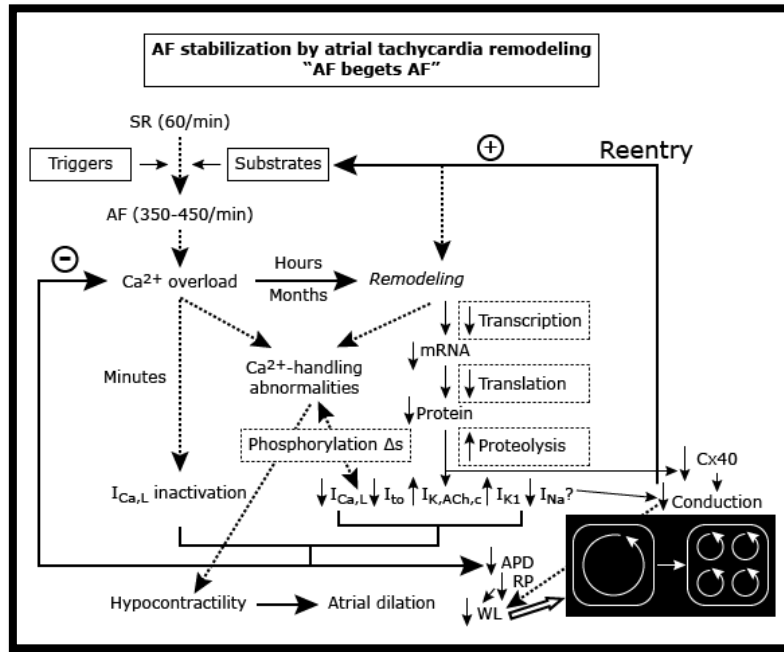
1-2-2 - إعادة قلبية الأذينة:

تؤدي إعادة قلبية الأذينة إلى تغيرات بنوية مثل التليف، وتبدلات كهربائية مثل تبدل فترة العصيان أو خلل التوصيل الكهربائي في الأذينة، ويؤدي ذلك إلى حدوث واستمرار الرجفان الأذيني. في بعض الأحيان، تحدث هذه التغيرات البنيوية والكهربائية معاً. تؤدي هذه العملية إلى خلق داراتٍ عودٍ دخولٍ أو

إطلاق مُحَرِّضَاتٍ ينتُج عنها الرَّجْفَانُ الأذيني [34]، ولذلك فإنَّ المريض الذي يعاني من رجفانٍ أذيني مستمرٍّ، لن يشفى عفويًّا في أغلب الأحيان، ومن الصَّعوبةِ بمكانٍ أن يتمَّ الحفاظُ على نظمهِ الجيبي.

1-2-3- إعادة القلبية الكهربائية:

في معظم الأحيان، يُسبِّقُ الرَّجْفَانُ الأذينيُّ المزمنُ برجفانٍ انتيابيٍّ، وقد اقترحت بعضُ الفرضيات، بأنَّه بعدَ حدوثِ الرَّجْفَانِ الأذيني لعدَّةِ دقائقٍ فقط، تحدثُ تبدُّلاتٌ في طبيعة الأذينة الكهربائية نتيجة المعدِّلِ العالي من التَّعْطِيلِ الكهربائي التي تُشجِّعُ استمراره. ربَّما يحدثُ ذلك بسببِ اعتلالِ العضليَّةِ بالتَّسْرُعِ القلبي، أو بسببِ إعادة القلبية الكهربائيَّة، مؤدِّيَّةً إلى قصرِ فترةِ العسيان [35].



الشكل (11): آليَّة حدوثِ الرَّجْفَانِ الأذيني [29]

1-2-4- دورُ التَّلْيُفِ:

تتضمَّنُ التَّبدُّلاتُ الشَّكْلِيَّةُ في الأذينة بعدَ حدوثِ الرَّجْفَانِ الأذيني التَّلْيُفَ، والصَّخَامَةَ، وخسارة خلايا الموتِ الخلوي المُبرمج، بالإضافة إلى توسُّعِ الأذينة [36]، ومن بين هذه الاضطراباتِ كُلِّها، يُعدُّ التَّلْيُفُ من أهمِّها في تكوينِ ركائزِ الرَّجْفَانِ الأذيني، وخاصةً في حالِ توسُّعِ الأذينة المزمنِ بسببِ قصورِ القلبِ، وقد لوحظَ أنَّ التَّلْيُفَ يسهمُ إسهاماً في تكوينِ داراتِ عودِ الدُّخولِ [37]. وبالمقابل، تبيَّنَ زيادةُ المحتوى

النَّسِيجِي اللَّيْفِي فِي الْأَذِينَةِ لَدَى مَرْضَى الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي بِسَبَبِ زِيَادَةِ نِسْبَةِ النَّمَطِ الْأَوَّلِ وَالثَّالِثِ مِنَ الْكَوْلَاجِينَ [38]، بِإِلِضَافَةٍ لَزِيَادَةِ مَسْتَوِيَّاتِ بروتين MMP-2، وَنَقْصِ مَسْتَوِيَّاتِ الْمُثَبِّطِ النَّسِيجِيِّ لـ TIMP-1 metalloproteinase، وَالْوَسَائِطِ الْإِلْتِهَابِيَّةِ الْآخَرَى. هَذَا وَيُبْدِي الْجِدَارُ الْحَرُّ لِلْأَذِينَةِ الْيُسْرَى حَوْلَ مَنْطِقَةِ الْأَوْرَدَةِ الرَّئَوِيَّةِ تَغْيِيرَاتٍ تَلِفِيَّةً خَلَالِيَّةً بِشَدَّةٍ أَكْثَرَ مِنْ بَاقِي الْمَنَاطِقِ [39].

و رَغْمَ الْآلِيَّاتِ الْجُزِيئِيَّةِ الْمُعَقَّدَةِ لِحُدُوثِ التَّلَيُّفِ فِي الْأَذِينَةِ، يُعْتَقَدُ بِأَنَّ عَامِلَ النَّمُو الْمَحْوَل-بِيْتَا (transforming growth factor- β) (TGF- β) يَسْهُمُ إِسْهَامًا مَهْمًا فِي تَطَوُّرِ التَّلَيُّفِ (خُصُوصًا فِي حَالِ ضَغْطٍ أَوْ تَوْسُّعٍ الْأَذِينَةِ النَّاتِجِ عَنْ قُصُورِ الْقَلْبِ الْإِحْتِقَانِي) [40].

1-2-5- تأثيرُ الالتهابِ والشَّدةِ التَّأكْسِدِيَّةِ:

تَبَيَّنَ ارْتِفَاعُ الْمَسْتَوِيَّاتِ الْمَصْلِيَّةِ مِنَ الْمُشْعِرَاتِ الْإِلْتِهَابِيَّةِ لَدَى مَرْضَى الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي، وَالتَّأَثِيرَاتُ الْمَفِيدَةُ لِلْأَدْوِيَةِ الْمَضَادَّةِ لِلْإِلْتِهَابِ لَدَيْهِمْ [41]. يُعْتَقَدُ بِوُجُودِ صِلَةٍ مَا بَيْنَ الْإِلْتِهَابِ وَالْآلِيَّاتِ الْمَرْضِيَّةِ الْآخَرَى، مِثْلَ الشَّدَّةِ التَّأكْسِدِيَّةِ، وَالْمَوْتِ الْخَلَوِيِّ الْمَبْرَمِجِ، وَالتَّلَيُّفِ [42]. إِضَافَةً إِلَى ذَلِكَ، لَاحِظْتَ دَرَسَاتٌ عِنْدَ مَرْضَى الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي زِيَادَةَ نِسْبَةِ أَصْنَافِ الْأُوكْسِجِينِ الْإِرْتَكَاسِي (reactive oxygen species) (ROS) فِي الْأَذِينَةِ الْمُصَابَةِ مَقَارَنَةً بِالْأَذِينَةِ الطَّبِيعِيَّةِ، وَمِنْهَا أُكْسِيدَازُ NAPDH، وَأُكْسِيدَازُ الْكَزَانْتِينِ [43]، وَأَنَّ إِعْطَاءَ مَضَادَّاتِ الْأُكْسِدَةِ مِثْلَ الْفَيْتَامِينِ C وَالسَّتَاتِينَاتِ مِنَ الْمُمْكِنِ أَنْ يَنْقُصَ مِنْ حُدُوثِ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي [44]. انْقُصَ إِعْطَاءُ مَضَادَّاتِ الْأُكْسِدَةِ أَيْضًا مِثْلَ الْفَيْتَامِينِ C وَ-n-أَسْتِيلِ سَيْسْتِينِ قَبْلَ الْجَرَاةِ الْقَلْبِيَّةِ مِنْ حُدُوثِ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي [45].

3-2-أسبابُ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي:

يَعَانِي أَغْلَبُ مَرْضَى الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي مِنْ ارْتِفَاعِ التَّوَثُّرِ الشَّرْيَانِي، وَيُؤَدِّي عَادَةً إِلَى ضَخَامَةِ بَطِينِ أَيْسَرٍ، وَيُكُونُ ارْتِفَاعُ التَّوَثُّرِ الشَّرْيَانِي مَعَ الدَّاءِ الْقَلْبِي الْإِقْفَارِي وَدَاءِ الصَّمَامِ التَّاجِي وَاعْتِلَالِ الْعِضْلَةِ الْقَلْبِيَّةِ الضَّخَامِي وَاعْتِلَالِ الْعِضْلَةِ الْقَلْبِيَّةِ التَّوَسُّعِي أَشْيَعُ الْأَمْرَاضِ الَّتِي تَرْتَبِطُ بِرَتَابُطٍ وَثِيقًا بِالرَّجْفَانِ الْأَذِينِي. الْأَسْبَابُ الْأَقْلَى شِيوعًا هِيَ اعْتِلَالَاتُ الْعِضْلَةِ الْقَلْبِيَّةِ الْحَاصِرَةِ كَالدَّاءِ النَّشْوَانِي، وَالتَّهَابِ النَّامُورِ الْعَاصِرِ، وَالْأَوْرَامِ الْقَلْبِيَّةِ، كَذَلِكَ يَرْتَبِطُ ارْتِفَاعُ التَّوَثُّرِ الرَّئَوِيِّ الشَّدِيدِ بِالرَّجْفَانِ الْأَذِينِي، وَقَدْ أُجْرِيَتْ دَرَسَاتٌ عَدِيدَةٌ لِدَرَسَةِ عِلَاقَةِ ارْتِفَاعِ مَسْتَوَى حَمُضِ الْبُولِ فِي الْمَصْلِ مَعَ الرَّجْفَانِ الْأَذِينِي.

ترتبط متلازمة انقطاع النفس السَّادِّ في أثناء النَّوم (OSA) (obstructive sleep apnea) مع البدانة على نحو وثيق، ويؤلف كلاهما عامل خطورة لتطوير الرَّجفان الأذيني. الآلية المقترحة لتطوير الرَّجفان الأذيني لدى مرضى OSA هي نقص الأكسجة التي تؤدي إلى زيادة المقوية الذاتية وارتفاع التوتر الشرياني [27]. تقترح دراسات متعددة أنَّ التَّوسع الأذيني وزيادة العوامل الالتهابية الجهازية مسؤولة عن العلاقة بين البدانة والرَّجفان الأذيني، إضافة إلى أنَّ البدانة تؤدي إلى زيادة ترسبات الشحوم في التأمور ويمكن أن تؤدي إلى توصيل كهربائي شاذ بسبب ارتشاح الخلايا الشحمية بالأذينة وتليتها النَّاجم عن السيتوكينات والعوامل الالتهابية الأخرى مثل الإنترلوكين-6 والإنترلوكين-8 وعامل نخر الورم-ألفا (TNF- α) (tumor necrosis factor alpha) [46].

من الممكن أن تكون مسببات الرَّجفان الأذيني مؤقتة أو عكوسة، تشمل أشيع الأسباب المؤقتة: التَّناول المفرط للكحول، وجراحة القلب المفتوح أو الجراحة الصدرية، واحتشاء العضلة القلبية، والتهاب التأمور، والتهاب العضلة القلبية، بالإضافة إلى الصمة الرئوية. أشيع سبب قابل للتصحيح هو فرط نشاط الدرق.

يُسبب تسرع القلب أحياناً رجفاناً أذينياً، ويكون لمعظم مرضى الرَّجفان الأذيني المُحدَث بتسرع القلب تسرع قلبٍ يعود الدُّخول في العقدة الأذينية البطينية أو تسرع قلبٍ متعلّق بمتلازمة وولف باركنسون وايت، ويشعر هؤلاء المرضى بخفقان سريع مُنتظم ثم خفقانٍ غير مُنتظم ومن الممكن الكشف عن متلازمة وولف باركنسون وايت من خلال تخطيط القلب الكهربائي، وعندها يكون علاج الرَّجفان الأذيني بعلاج تسرع القلب الذي حرَّضه.

الفصل الثالث: المظاهر السريرية للرجفان الأذيني وتقويمه

1-3-المظاهر السريرية:

تتراوح أعراض الرجفان الأذيني من غير العرضي إلى فقد القدرة الوظيفية الشديد. أشيع الأعراض هي الخفقان، والتعب والوهن العام، وعسر التنفس، وعدم تحمل الجهد، والشعور بخفة الرأس، ومن الممكن ملاحظة بوالٍ بسبب تحرر الببتيد الأذيني المُدرّ للصوديوم [47].

تحدث التّوباتُ اللاعرضيةُ أيضاً لدى معظم مرضى الرجفان الأذيني الانتياي، وتحدث الأعراض عند بعض مرضى الرجفان الأذيني المُستمر على نحوٍ متقطع، ممّا يؤلّف صعوبةً في تحديد مدّة وتكرار الرجفان الأذيني بدقّة اعتماداً على الأعراض السريرية فقط. ما يقرب من 25% من مرضى الرجفان الأذيني غير عرضيين، ومعظمهم من المرضى المسنين و لديهم رجفان أذيني مُستمر، ويصنّف بعض المرضى على نحوٍ خاطئٍ على أنّهم غير عرضيين رغم معاناتهم من التعب وعدم تحمل الجهد لكونها أعراضاً غير نوعية [47].

نوبُ الغشي من الأعراض غير الشائعة في الرجفان الأذيني، ولكن يمكن أن تحدث بسبب التوقّف الجيبي الطويل خلال إنهاء الرجفان الأذيني عند مرضى متلازمة العقدة الجيبية المريضة، ومن الممكن أن تحدث نوبُ الغشي خلال الرجفان الأذيني مع استجابة بُطينية سريعة بسبب الانخفاض الحادٍ بضغط الدّم الشرياني المُحدث بنقص النتاج القلبي.

من الممكن أن يطرّو مرضى الرجفان الأذيني غير العرضيين أو الذين لديهم أعراض خفيفة وجرى نصّحهم بعدم المتابعة الطّبية اختلاطاتٍ ضميّة خثارية أو حتّى قصور قلب احتقاني [47].

2-3- التقويم:

2-3-1- القصّة المرضية والفحص السريري:

يجب تحرّي القصّة السريرية على نحوٍ دقيقٍ لتحديد نوع وشدّة الأعراض وبدايتها وفيما إذا كانت انتيايية أو مستمرة، ولتحديد مُحرضات الرجفان الأذيني، وإذا كانت الأعراض تظهر على نحوٍ عشوائي أو في

أوقاتٍ مُعَيَّنَةٍ (مثلاً خلال النوم)، وتكرارٍ ومُدَّةِ الثُّوبَاتِ. يجب أن تُركِّزَ القِصَّةُ السَّريريَّةُ على الأمور الآتية:

Clinical Presentation	AF-related OUTCOMES		
 Asymptomatic or Silent (!)	AF-Related Outcome	Frequency in AF	Mechanism(s)
 Symptomatic Palpitations, dyspnoea, fatigue, Chest tightness/pain, poor effort tolerance, dizziness, syncope, disordered sleep, etc.	 Death	1.5 - 3.5 fold increase	Excess mortality related to: • HF, comorbidities • Stroke
	 Stroke	20-30% of all ischaemic strokes, 10% of cryptogenic strokes	• Cardioembolic, or • Related to comorbid vascular atheroma
	 LV dysfunction / Heart failure	In 20-30% of AF patients	• Excessive ventricular rate • Irregular ventricular contractions • A primary underlying cause of AF
Haemodynamically unstable • Syncope • Symptomatic hypotension • Acute HF, pulmonary oedema • Ongoing myocardial ischaemia • Cardiogenic shock	 Cognitive decline / Vascular dementia	HR 1.4 / 1.6 (irrespective of stroke history)	• Brain white matter lesions, inflammation, • Hypoperfusion, • Micro-embolism
	 Depression	Depression in 16-20% (even suicidal ideation)	• Severe symptoms and decreased QoL • Drug side effects
	 Impaired quality of life	>60% of patients	• Related to AF burden, comorbidities, psychological functioning and medication • Distressed personality type
Haemodynamically stable	 Hospitalizations	10-40% annual hospitalization rate	• AF management, related to HF, MI or AF related symptoms • Treatment-associated complications

الشكل (12): المظاهر السريرية للرجفان الأذيني والنتائج المتعلقة بالرجفان [25]

1- صفات الأعراض: بداية الأعراض، وتكرارها، ومدتها، وشدةها، وصفاتها النوعية. تشمل الأعراض النوعية: الخفقان، وتسرع القلب، والتعب والوهن العام، والدوار وخفة الرأس، ونقص الفعالية الفيزيائية، وزيادة النبؤ، وعسرة التنفس الخفيفة. تشمل الأعراض الشديدة: عسرة التنفس على الراحة، وخناق الصدر، ما قبل الغشي، أو الغشي المتكرر. إضافة إلى ذلك، يأتي بعض المرضى بحوادث صميه، أو بدء حديث لقصور قلب (يتظاهر بوذمة رئة، وذمات محيطية، زيادة وزن وحب) [47].

2- الأسباب المؤهبة: الجهد، والانفعالات العاطفية، وتناول الكحول.

3- وجود الأمراض التالية المرتبطة بالرجفان الأذيني: الأمراض القلبية الوعائية، والداء السكري، والداء الرئوي الساد المزمن (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD)،

وارتفاع التوتر الشرياني، وتوقف التنفس الانسدادي في أثناء النوم (OSA)، وفرط نشاط الدرق، وزيادة تناول الكحول.

فحص سريري شامل للجهاز الوعائي القلبي، لتحري النبض غير المنتظم، والنفخات، والعلامات السريرية لقصور القلب. يُشكّل النبض غير المنتظم على نحو غير منتظم العلامة الرئيسية الكبرى في الفحص السريري لمرضى الرجفان الأذيني. لا يوفر قصر الفترة R-R خلال الرجفان الأذيني الوقت الكافي لامتلاء البطين الأيسر في أثناء الانبساط، مما يقود إلى ضربة منخفضة الحجم وغياب النبض المحيطي المجسوس [47].

من التظاهرات الأخرى المشاهدة بالفحص السريري لمرضى الرجفان الأذيني نبضان الوريد الوداجي على نحو غير منتظم وتبدل حدة الصوت القلبي الأول. يجب تقويم الأهبة الخثرية لجميع المرضى عبر مؤشر CHA2DS2-VASC [47].

2-3-2 - تخطيط القلب الكهربائي:

يجب إجراء تخطيط قلب كهربائي لتأكيد تشخيص الرجفان الأذيني يُبدي المظاهر التخطيطية المميزة له. بالإضافة إلى ذلك يفيد تخطيط القلب الكهربائي في [47].

- تحري علامات تخطيطية لأمراض قلبية أخرى، كضخامة البطين الأيسر (بسبب ارتفاع التوتر الشرياني)، أو أمراض الأوعية الإكليلية، أو موجة Q.
- تحري وجود متلازمة وولف باركنسون وايت، أو أمراض التوصيل تحت العقدة مثل الحصار.
- معرفة المسافة QT لمعرفة خطورة المعالجة بالأدوية.
- تحري وجود بطء قلب شديد.

2-3-3 - تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية:

تقوم الأمواج فوق الصوتية عبر جدار الصدر بقياس الأذينة اليسرى واليمنى و وظيفة البطين الأيسر والأيمن، وتكشف أمراض القلب الصمامية، وضخامة البطين الأيسر، وأمراض التأمور، ويجب إجراؤها لجميع المرضى. يمكن للتصوير بالأمواج فوق الصوتية أن يكشف الخثرات ضمن الأذينة اليسرى، رغم أن حساسيته منخفضة [47].

تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري أكثر حساسية لكشف الخثرات ضمن الأذنية اليسرى أو لسيئتها، وكشف الشذوذات الصمامية، ويمكن أن يُستخدم لتقويم الحاجة لتميع دم المريض قبل قلب نظمته الكهربائي دوائياً أو بالصدم الكهربائي [47].

2-3-4- الفحوص المخبرية القاعدية:

يترافق الرجفان الأذيني مع فرط نشاط الدرق السريري أو تحت السريري في 5% من الحالات [48]، ولذلك يجب طلب تحليل الهرمون المنبه للدرق (TSH) (thyroid stimulating hormone) والتيروكسين الحر (free thyroxine) (FT4) لكل مريض الرجفان الأذيني عند كشفه لأول مرة، وعند زيادة نوبات الرجفان أيضاً. ومن المهم طلب تعداد الدم الكامل، وكرياتينين المصل، والشوارد، وتحري وجود بيلة بروتينية، وتحاليل الداء السكري [49].

2-3-5- اختبارات قلبية إضافية:

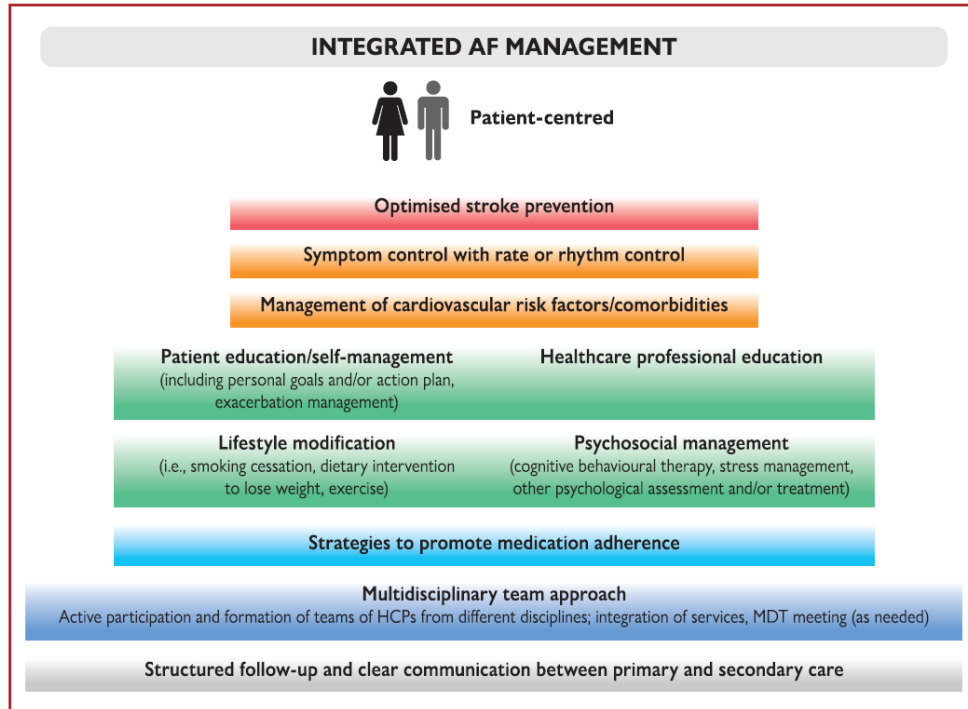
يُشخص الرجفان الأذيني الانتيابي لدى المرضى الذين يعانون من خفقان سريع أو غير منتظم بجهاز المراقبة الجوال (Holter monitor) و يؤكد فيما إذا كان الرجفان الأذيني مسؤولاً عن أعراضهم، وإذا ما كانت الأعراض تظهر يومياً. يُعد تسجيل الهولتر خلال 24 ساعة إجراءً مناسباً، ومن الممكن أن تمتد فترة المراقبة من أسبوعين إلى أربعة أسابيع لدى المرضى الذين يعانون من أعراض متقطعة [47].

من المناسب إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر إذا أشارت القصة السريرية أو الفحص السريري إلى مرض رئوي، ومن المناسب أيضاً إجراء اختبار جهد لتقويم أمراض القلب الإقفارية عند المرضى الذين يحملون خطورة عالية لذلك، فهو يوجه المعالجة الدوائية للرجفان الأذيني، لأن بعض مضادات اضطرابات النظم هي مضاد استطباب لدى مرضى الشرايين الإكليلية [47].

الفصل الرابع: علاج الرجفان الأذيني

1-4- الوقاية من الاختلاطات الصمّية الخثارية:

الهدف الأساسي من معالجة مرضى الرجفان الأذيني هو الوقاية من الاختلاطات الصمّية الخثارية كالحوادث الوعائية الدماغية (الشكل 13). يُعدّ الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الأخرى أكثر فعالية من الأسبرين للوقاية من الاختلاطات الصمّية الخثارية^[50]، لكن وبسبب خطورة نزف المميّعات، يجب تحديد استخدامها لدى المرضى الذين يحملون خطراً للاختلاطات الصمّية الخثارية أكبر من خطر نزف المميّعات، لذلك كان لا بُدّ من تصنيف مرضى الرجفان الأذيني لمعرفة المرضى المناسبين لاستخدام المميّعات.



الشكل (13): مكوّنات التدبير الشامل للرجفان الأذيني^[25]

يُعدّ وجود قصّة سابقة لحادث وعائي دماغيّ، أو نشبة عابرة، أو تضيق صمّام تاجي المؤشّرات الأقوى لتوقّع حدوث حوادث وعائية دماغية احتشائية أو خثرات جهازية أخرى لدى المريض. عند علاج

مرضى الرجفان الأذيني الذين لديهم قصة سابقة لحادث وعائي دماغي احتشائي بالأسبرين، يكون خطر حدوث حادث وعائي دماغي آخر عالياً جداً، ويتراوح بين 10-12% بالسنة [51]. أما الحالات الأخرى التي تزيد من احتمال حدوث اختلاطات صمغية خثارية فهي الداء السكري، وارتفاع التوتر الشرياني، وقصور القلب، والعمر الأكبر من 70 سنة.

يُعدُّ مُشعرُ CHADS2 جيّداً وبسيطاً لتقويم الحاجة إلى تميع مرضى الرجفان الأذيني، ويشمل العوامل التالية: قصور القلب، وارتفاع التوتر الشرياني، والعمر، والداء السكري، والحوادث الوعائية الدماغية الاحتشائية. يُعطى لكل عاملٍ من العوامل الأربعة الأولى نقطة واحدة، ويُعطى للحوادث الوعائية الدماغية أو النشبات العابرة السابقة نقطتان [14].

مُشعرُ CHA2DS2-VASc (الشكل 14) أكثر دقة في فصل المرضى ذوي الخطورة المنخفضة عن المرضى ذوي الخطورة المتوسطة. في هذا المُشعر، يُعطى لكلٍ من قصور القلب، وارتفاع التوتر الشرياني، والداء السكري، والأمراض الوعائية، والعمر من 65 حتى 74 سنة، والجنس الأنثوي نقطة واحدة. بينما يُعطى لعمر الذين يبلغ 75 سنة وما فوق، أو الحوادث الوعائية الدماغية السابقة أو النشبات العابرة السابقة نقطتان [14].

CHA ₂ DS ₂ -VASc score		Points awarded	Comment
Risk factors and definitions			
C	Congestive heart failure Clinical HF, or objective evidence of moderate to severe LV dysfunction, or HCM	1	Recent decompensated HF irrespective of LVEF (thus incorporating HFpEF or HFrEF), or the presence (even if asymptomatic) of moderate-severe LV systolic impairment on cardiac imaging ; HCM confers a high stroke risk and OAC is beneficial for stroke reduction.
H	Hypertension or on antihypertensive therapy	1	History of hypertension may result in vascular changes that predispose to stroke, and a well-controlled BP today may not be well-controlled over time. Uncontrolled BP - the optimal BP target associated with the lowest risk of ischaemic stroke, death, and other cardiovascular outcomes is 120 - 129/<80 mmHg.
A	Age 75 years or older	2	Age is a powerful driver of stroke risk, and most population cohorts show that the risk rises from age 65 years upwards. Age-related risk is a continuum, but for reasons of simplicity and practicality, 1 point is given for age 65 - 74 years and 2 points for age ≥75 years.
D	Diabetes mellitus Treatment with oral hypoglycaemic drugs and/or insulin or fasting blood glucose >125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetes mellitus is a well-established risk factor for stroke, and more recently stroke risk has been related to duration of diabetes mellitus (the longer the duration of diabetes mellitus, the higher the risk of thromboembolism) and presence of diabetic target organ damage, e.g. retinopathy. Both type 1 and type 2 diabetes mellitus confer broadly similar thromboembolic risk in AF, although the risk may be slightly higher in patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus compared to patients with type 1 diabetes mellitus.
S	Stroke Previous stroke, TIA, or thromboembolism	2	Previous stroke, systemic embolism, or TIA confers a particularly high risk of ischaemic stroke, hence weighted 2 points. Although excluded from RCTs, AF patients with ICH (including haemorrhagic stroke) are at very high risk of subsequent ischaemic stroke, and recent observational studies suggest that such patients would benefit from oral anticoagulation.
V	Vascular disease Angiographically significant CAD, previous myocardial infarction, PAD, or aortic plaque	1	Vascular disease (PAD or myocardial infarction) confers a 17 - 22% excess risk, particularly in Asian patients. Angiographically significant CAD is also an independent risk factor for ischaemic stroke among AF patients (adjusted incidence rate ratio 1.29, 95% CI 1.08 - 1.53). Complex aortic plaque on the descending aorta, as an indicator of significant vascular disease, is also a strong predictor of ischaemic stroke.
A	Age 65 – 74 years	1	See above. Recent data from Asia suggest that the risk of stroke may rise from age 50-55 years upwards and that a modified CHA ₂ DS ₂ -VASc score may be used in Asian patients.
Sc	Sex category (female)	1	A stroke risk modifier rather than a risk factor.
Maximum score		9	

AF = atrial fibrillation; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CHA₂DS₂-VASc = Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category (female); CI = confidence interval; EF = ejection fraction; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; HF = heart failure; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICH = intracranial haemorrhage; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; OAC = oral anticoagulant; PAD = peripheral artery disease; RCT = randomized controlled trial; TIA = transient ischaemic attack.

الشكل (14): مُشعرُ CHA2DS2-VASc [25]

الخطورة السنوية لتشكيل حوادث وعائية دماغية معدومة أو تكاد تكون معدومة عندما يكون عدد نقاط مُشعرُ CHA2DS2-VASC يساوي الصفر، مقارنةً بخطورة تبلغ 2% عندما يكون عدد النقاط في مشعر CHADS2 يساوي الصفر. ترتفع الخطورة إلى 0,7% عندما يكون هناك نقطة واحدة فقط بالنسبة لمشعر CHA2DS2-VASC، مقارنةً بخطورة تبلغ 3% عندما يكون هناك نقطة واحدة فقط بالنسبة لمشعر CHADS2 [14].

القصور الكلوي المزمن عامل خطورة مُستقل لتطوّر الرجفان الأذيني، حيث يبلغ الخطر النسبي لتطوّر حوادث خثارية 1,4 لدى المرضى دون داء كلوي نهائي، و1,8 لدى مرضى التّحال ومرضى زراعة الكلية [52]. تعادل القوة التنبؤية لتطوّر حوادث خثارية لدى مرضى القصور الكلوي النهائي القوة التنبؤية لدى مرضى قصور القلب والمرضى المتقدمين في العمر، ولذلك يجب الأخذ بعين الاعتبار مرضى القصور الكلوي المزمن عند تقويم الحاجة لاستخدام المميعات لدى مرضى الرجفان الأذيني [52].

منطقيًا يحمل مرضى الرجفان الأذيني المُستمر خطورة أكبر من مرضى الرجفان الأذيني الانتبائي لتطوّر اختلاطات خثارية صمّية كون الرجفان لديهم يكون بصورة مستمرة، إلا أن الدّراسات الحالية تشير إلى أن كلا النوعين من الرجفان يحملان نفس الخطورة، ولذلك فإن توصيات التّميع هي نفسها لدى كلا النوعين [53].

تطوّرت مُشعرات الخطورة الجهازية لتقويم احتمالية حدوث اختلاطات نزفية لدى مرضى الرجفان الأذيني المُعالجين بالمُميعات الفموية تطوّرًا ملحوظًا، يعدّ المُشعرُ الجهازيّ الأفضل في الموازنة بين السهولة والدقة هو مشعر HAS-BLED (الشكل 15)، تتضمّن مكوّنات هذا المُشعر: ارتفاع الثّوثر الشرياني، سوء وظيفة الكلية أو الكبد، سوابق سكتة دماغية (احتشائية أو نزفية)، سوابق نزف أو أهبة للنزف، INR، المرضى المسنين الأكبر من 75 سنة، الأدوية مثل مضادّات الصّفيحات ومضادّات الالتهاب غير الستيرويديّة، وتناول الكحول. لكل واحد من هذه العوامل نقطة واحدة. يتراوح عدد النقاط بين 0-9 نقاط، وكلما زاد عدد النقاط، زادت خطورة حدوث نزف لدى مرضى الرجفان الأذيني المُعالجين بالوارفارين [15]، ففي دراسة لمعدل حدوث النزف لدى هؤلاء المرضى كانت النتائج كالتالي:

1,1% عندما يكون عدد النقاط صفر , 3,7% عندما يكون عدد النقاط 3 و 12,5% عندما يكون عدد النقاط 5 [54].

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic ^a stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; SBP = systolic blood pressure; INR = international normalized ratio; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.
^aHaemorrhagic stroke would also score 1 point under the 'B' criterion.
^bOnly relevant if patient receiving a VKA.
^cAlcohol excess or abuse refers to a high intake (e.g. >14 units per week), where the clinician assesses there would be an impact on health or bleeding risk.

الشكل (15): عوامل الخطر السريرية في مُشعر HAS-BLED [25]

1-4-1- الأسبرين:

لم يكن لاستخدام الأسبرين فعاليةً وقائيةً من الاختلاطات الخثرية الصمّية كما كان للوارفارين أو المميعات الفموية الأخرى، ففي بعض الدراسات لم يُنقص الحوادث الوعائية الدماغية على نحوٍ مهمٍ مقارنةً بالسُّواغ لدى مرضى الرجفان الأذيني [50]. وفي دراساتٍ أخرى لدى مرضى الرجفان الأذيني دون مرضٍ صمّامي لم يكن له فعاليةً علاجيةً للوقاية من الحوادث الوعائية. لذلك يجب أن يكون استخدام الأسبرين على نحوٍ وقائي في الرجفان الأذيني محصوراً لدى المرضى الذين لديهم خطورة قليلة جداً لتطوّر اختلاطات خثرية صمّية (أي أنّ مشعر CHA₂DS₂-VASc لديهم يعادل الصفر أو الواحد). عند استخدام الأسبرين في معالجة مرضى الرجفان الأذيني، ينبغي أن تتراوح جرعة اليوميّة من 81 حتى 325 مغ/اليوم، ولا إثبات حتى الآن على أفضلية جرعة على أخرى في الوقاية من الحوادث الدماغية الوعائية [55].

مشاركة الأسبرين مع الكلوبيدوغريل أفضل من المعالجة بالأسبرين وحده لدى المرضى الحاصلين على أكثر من نقطة واحدة على مشعر CHADS2 وليس لديهم القدرة على تحمل المعالجة بالوارفارين أو المميعات الفموية الأخرى، ولقد كانت الفائدة العلاجية لديهم أكبر من خطورة النزف [55].

1-4-2- الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي:

يملك الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي نصف عمر أطول من الهيبارين غير المُجَزَّأ، ويُحقَّق تأثيراً مُمِعاً للدَّم بجرعة ثابتة تُعطى تحت الجلد مرتين يومياً. من الممكن أن يأخذ المريض من تلقاء نفسه، ويعُدُّ بديلاً للهيبارين غير المُجَزَّأ للبدء بالمعالجة بالوارفارين عند مرضى الرَّجفان الأذيني. يستمرُّ التَّمْيِيعُ الجسري بالهيبارين حتى تحقيق المستوى العلاجي من الوارفارين، ومن الممكن استخدامه عند مرضى الخطورة العالية لعدّة أيام قبل وبعد التَّدَاخُلَاتِ الطَّبِيبَةِ والسِّنِّيَّةِ عند إيقاف الوارفارين.

1-4-3- استئصال أو إغلاق لسينة الأذينة اليسرى:

تتكوّن حوالي 90% من صمّات الأذينة اليسرى من لسينة الأذينة، ولذلك من المفترض أن يؤدي إغلاق لسينة الأذينة أو استئصالها إلى انخفاض كبير في خطورة تطوّر اختلاطات صميّة خثاريّة لدى مرضى الرجفان الأذيني، وتتوّج التّقنيّات الجراحيّة في ذلك ما بين استئصالها أو خياطتها أو تثبيتها، وتتوّج نتائجها تبعاً لنوع التّقنيّة وخبرة الطّبيب [56]. يجب إجراء تصوير القلب بالأموح فوق الصّوتيّة عبر المري بعد الإجراء الجراحي للتأكّد من الإغلاق النّاجح قبل تقرير إيقاف المعالجة بالمُمِيعَات. في السّنّوات الأخيرة، تطوّرت عدّة آليّات لخياطة لسينة الأذينة وإغلاقها عبر الجلد بديلاً للإجراء الجراحي، وقد جرى البدء باستخدامها على نحوٍ واسع لدى مرضى الرَّجفان الأذيني ذوي الخطورة العالية الذين لا يتحمّلون أو يرفضون المُعالِجَة بالمُمِيعَاتِ الفمويّة.

2-4-4- معاكسات الفيتامين K:

عُزِلَ Dicoumarol وهو أوّل معاكس لفيتامين K عام 1939-1940م من قبل البروفيسور كارل بول لينك [57]، وجرى بعد ذلك تصنيع الوارفارين عام 1942م مبيداً للقوارض ودخل في الاستخدام السريري عام 1950م. كانت معاكسات الفيتامين K مضادّات الخثار الفمويّة الوحيدة حتى طوّرت مضادّات الخثار الفمويّة الحديثة (NOACs) عام 2010 م. يعدّ الوارفارين أشيع معاكسات الفيتامين K استخداماً

في العالم وعلى نحوٍ خاصٍ في أميركا الشمالية، ويُقدَّر بأنَّ 1-2% من سكَّانِ دولِ العالمِ الأولِ يتناولونَ مضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّة. تعملُ معاكساتُ الفيتامين K على نحوٍ غيرِ مباشرٍ عبرَ مُقاطعةِ تصنيعِ عواملِ التَّخثرِ المُعتمدةِ على الفيتامين K (العامل الثاني، والسَّابع، والتَّاسع، والعاشر) مُؤدِّيَّةً إلى اضطرابِ التَّخثرِ [58]. يتأثَّرُ المستوى العلاجيُّ من الوارفارين بعددٍ من العوامل منها الحميَّة المُتَّبعة، والأدويَّة، والوراثة، والمشاركاتُ المرضيَّة. لذلك، يتطلَّبُ مراقبةً حذرةً ومتكرِّرةً وتعديلَ الجرعةِ الدَّوائِيَّة للوصولِ إلى المستوى العلاجي المطلوب.

2-4-1 - آليَّةُ عملِ الوارفارين:

يعدُّ فيتامين K ضروريًّا لإضافةِ مجموعةِ كربوكسيل إلى حمضِ الغلوتاميك لعددٍ من عواملِ التَّخثرِ (الثاني، والسَّابع، والتَّاسع، والعاشر)، وكذلك البروتين C والبروتين S. يؤدِّي عدمُ إضافةِ مجموعةِ الكربوكسيل إلى حمضِ الغلوتاميك إلى عدمِ قُدرةِ هذه البروتيناتِ على الارتباطِ بالأغشيةِ الخلويَّة والكالسيوم والفوسفوليبيد، وما يترتَّبُ على ذلك من انخفاضِ قدرةِ التَّخثرِ والفعاليَّة الأنزيميَّة، ويقومُ الوارفارين بفعله المضادَّ للتَّخثرِ عبرَ تثبيطِ الأنزيم 1 vitamin K oxide reductase complex (VKORC1)، حيث يقاطعُ حلقةَ تشكيلِ فيتامين K المُرجَّع من فيتامين K المؤكسد. استجابةً للوارفارين، تتناقضُ عواملُ التَّخثرِ المُعتمدةُ على الفيتامين K وفقًا لنصفِ أعمارها، حيث يكونُ العاملُ السَّابعُ أسرعها تناقصاً (خلال ستِّ ساعاتٍ تقريباً) والبروثرومبين أقلُّها سرعةً (خلال 60 ساعة تقريباً)، ويملكُ العاملُ التَّاسعُ نصفَ عمرٍ يُقدَّرُ بـ 24 ساعة، بينما يتراوح نصفُ عمرِ العاملِ العاشرِ ما بين 48-60 ساعة، ويكونُ زمنُ البروثرومبين الأكثر حساسيَّةً لهذه التَّبدلاتِ حيث يتأثَّرُ مبدئيًّا بالتناقص السَّريع للعاملِ السَّابع [58].

2-4-2 - الحرائكُ الدَّوائِيَّة:

الوارفارين محبٌّ للماءٍ ومنحلٌّ به على نحوٍ كبيرٍ، يُمتصُّ في السَّبيلِ الهضمي بسرعةٍ، وتبلغُ ذروُهُ الامتصاصِ ما بين الدقيقة 60 والدقيقة 90، ويرتبطُ بقوةً بالألبومين، ويبلغُ نصفُ عمره 36-42 ساعة. تتنوعُ الاستجابةُ البدنيَّةُ للوارفارين والجرعةُ الدَّائمةُ لدى المرضى بحسبِ عواملٍ عديدةٍ منها التَّبدلاتُ الاستقلابية، والمرضية، والدوائية، وحساسية أنزيم VKORC1 للوارفارين. للوارفارين مُكابان S و R، الماكبُ S أقوى بخمسة أضعافٍ من الماكب R، ويُستقلَّبُ عبرَ الأنزيم CYP 2C9 من الجملةِ الأنزيميَّة CYP450. من الممكنِ أن يؤدِّي عددٌ من التَّنوعاتِ الوراثة في هذا الأنزيم إلى إنقاصِ فعاليَّته ومن الممكن أن يؤثِّر ذلك على الجرعةِ اللَّازمة لتحقيقِ المستوى العلاجي وعلى خطورةِ

النَّزف أيضاً. وعلى نحو أكثر تفصيلاً، فإن الأيلان $CYP2C9^*2$ و $CYP2C9^*3$ يرتبطان بانخفاض الجرعة العلاجية اللازمة وارتفاع معدل الاختلاطات النزفية مقارنةً بالنمط $CYP2C9^*1$. يتنوع انتشار هذه التبدلات في الجمهرات المختلفة [58].

ليس لاضطراب الوظيفة الكلوية تأثير مباشر على الوارفارين حيث تُطرح مستقلباته فقط عن طريق الكلية ولا تملك هذه المستقلبات تأثيراً مهماً على عملية التَّخثر، وعلى أي حال، من الممكن لاضطراب الوظيفة الكلوية أن يؤدي إلى اضطراب وظيفة $CYP 2C9$ ما يسبب تراكم الوارفارين ويعزز تأثيره الدوائي. يتعلّق التأثير المضاد للخثار الخاص بالوارفارين بتناقص عوامل التَّخثر المعتمدة على الوارفارين وينعكس ذلك بارتفاع زمن البروثرومبين (prothrombin time) (PT) الحساس للعامل السابع، وارتفاع زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعل (activated partial thromboplastin time) (aPTT) الحساس للعامل التاسع، هذا ويُقاس التأثير الدوائي للوارفارين بـ PT ويُعبّر عنه بـ INR [59].

تعتمد التأثيرات الدوائية للوارفارين أيضاً على حساسية هدفه وهو أنزيم $VKORC1$ حيث إنّ المورثة المسؤولة عن تصنيع هذا الأنزيم لديها تنوعات وراثية تؤدي إلى تبدل حساسية هذا الأنزيم للفعل المثبّط للوارفارين. في حين أنّ بعض هذه التبدلات يقود إلى زيادة حساسية هذا الأنزيم للفعل المثبّط للوارفارين فيتطلب ذلك جرعة منخفضة من الوارفارين، فإنّ بعضها الآخر يؤدي إلى زيادة مقاومة الوارفارين ولذلك يتطلب جرعات علاجية عالية. تؤلّف التبدلات الوراثة لجينات $CYP2C9$ أو $VKORC1$ 20-50% من صعوبات ضبط المستوى العلاجي للوارفارين [59].

2-4-3- بدء العلاج:

يؤدي الوارفارين في بداية العلاج إلى تأثير مُعزّز للخثار ولمدّة قصيرة قبل أن يؤدي إلى تأثيره الأساسي المضاد للخثار، وذلك بسبب تناقص مستويات البروتين S والبروتين C، وهي بروتينات معتمدة على الفيتامين K ولها نصف عمر قصير مشابه للعامل السابع، ونتيجة لذلك يجب البدء بالهيبارين غير المجزأ أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي على نحو متزامن مع بداية العلاج بالوارفارين بجرعة 5 مغ عادةً لمدة 4-5 أيام ويوقف الهيبارين عند التأكّد من وصول INR إلى المستوى العلاجي وذلك بقياس INR لمرتين بفاصل 24 ساعة على الأقل. من المناسب البدء بجرعة أقل من 5 مغ لدى المرضى ذوي الأعمار المتقدّمة ومرضى الداء الكبدى أو المرضى المُتوقّع لديهم خطورة نزف عالية [60].

2-4-4- الجرعة الدائمة:

يعتمدُ تثبيتُ الجرعة الدائمة من الوارفارين على استجابة INR لجرعة ثابتة بفاصل عدّة أيام^[58]، وعند الوصول إلى INR أعلى من 1,5 بعد جرعتين من الوارفارين، في أغلب الأحيان ستكون جرعة منخفضة ثابتة لتحقيق المستوى العلاجي. بالمقابل، فإنّ عدم الوصول إلى INR أعلى من 1,5 بعد جرعتين، غالباً ما يكون هناك حاجة إلى جرعات أعلى.

2-4-5- المراقبة:

يجبُ مراقبة INR عند البدء بالعلاج يومياً حتّى الوصول إلى المستوى العلاجي المطلوب، وبعد ذلك يعتمدُ تكرارُ المراقبة على ثباتية الجرعة المحقّقة للمستوى العلاجي. يُراقبُ INR لدى المرضى المستقرين عادةً مرّةً كلّ شهرٍ رغم أنّ بعض الدّراسات بيّنت أنّ مدّة المراقبة 6-12 أسبوع آمنة لدى المرضى المستقرين.

2-4-6- علاجُ النّزفِ المُحدَث بالوارفارين:

الوارفارين من أشيع الأدوية المُحدثة للنّزفِ والذي يستدعي المريض لمراجعة قسم الإسعاف، حيث يشكّل 15% من زيارات الإسعاف المُتعلّقة بالتأثيرات الجانبية للأدوية بشكل عام^[61]. يتطلّب علاجُ النّزفِ الكبير المُحدَث بالوارفارين دعماً هيموديناميكياً للمريض (بنقل السّوائل وكريّات الدّم الحمراء عند الحاجة) بالإضافة للإعطاء الوريدي للفيامين K ومن الممكن إضافة البلازما الطّازجة المُجمّدة (fresh frozen plasma) (FFR) أو رِكازة معقّد البروثرومبين، وأخيراً يجبُ تحديدُ مكانِ النّزفِ وعلاجه إن أمكن. إعطاء البلازما الطّازجة المُجمّدة خيارٌ علاجيّ جيّد لتصحيح تطاول INR مع النّزفِ المُحدَث بالوارفارين، لكن لا يتحمّل المريض عادةً الجرعة الكافية لتصحيح هذا الاضطراب، حيث تُعطى بجرعة 15-30 مل/كغ لإعطاء تأثيرٍ مهمّ. لا يتحمّل العديدُ من المرضى هذه الجرعة خلال هذه الفترة القصيرة ويتطلّب علاجهم تدخلاً سريعاً لإيقافِ النّزفِ وبشكلٍ خاصّ النّزفِ داخل القحف. تحوي ركازة معقّد البروثرومبين على تراكيزٍ من العوامل المُعتمدة على الفيتامين K، والميّزة الأساسية لها مقارنةً مع البلازما الطّازجة المُجمّدة هو قدرتها على العودة إلى الحالة الخثارية السّويّة بوقتٍ أقل (15-30 دقيقة) دون الحاجة إلى تسريبِ حجمٍ كبيرٍ من البلازما خلال ساعاتٍ والتي قد تؤثر على حالة المريض في حالات قصور القلب^[62]. ومع ذلك، تحمل الرّكازة خطورةً صغيرةً لتعزيز خطرِ الخثار، وعادةً ما تُعطى بجرعة 25-50 وحدة/كغ بشكلٍ عامّ، ويعتمدُ ذلك على درجة تطاول INR.

3-3- المُميَّعاتُ الفمويَّةُ الحديثةُ:

تحملُ المُعالِجَةُ بالوارفارين عدَّةَ مشاكلٍ حيثُ يتأثَّرُ المستوى العلاجيُّ بعواملٍ عديدةٍ ويحقِّقُ 50% فقط من المرضى المستوى العلاجيَّ الهدف، فترتفع بذلك نسبُ حدوثِ النَّزفِ والخثارِ لدى بقيَّةِ المرضى، ولقد تمَّ تجاوزُ العديدِ من هذه المشاكلِ بالعلاجِ بمضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّةِ الحديثةِ (NOACs).

تتضمَّنُ هذه الأدويةُ مُثبِّطَ الثرومبين المباشر (دابيغاتران) وثلاثةُ مُثبِّطاتٍ مباشرةٍ للعاملِ العاشرِ وهي أبيكسابان، وإيدوكسابان، وريفاروكسابان، حيثُ تثبِّطُ هذه الأدويةُ تشكُّلَ الخثرةِ والفيبرين، ومن مميَّزاتها ثباتيَّةُ جرعتها، وتأثيرها الجيِّدُ المُضادُّ للخثارِ، ولا تتطلَّبُ المراقبةَ الرُّوتينيَّةَ، ولها تداخلاتٌ دوائيَّةٌ وغذائيَّةٌ أقل، وبدءٌ سريعٌ لفعاليتها والتي لا تتطلَّبُ مشاركتها بالأدوية المُميَّعة الخالتيَّةُ عموماً.

من الأهميَّةِ بمكانٍ تقويمُ الوظيفةِ الكلويَّةِ قبلَ البدءِ بهذه الأدوية، حيثُ يعتمدُ إطرارُ مُعظمها على الوظيفةِ الكلويَّةِ. ولقد قورنت مع معاكسات الفيتامين K في دراساتٍ كبيرةٍ للوقاية من الحوادثِ الوعائيَّةِ الدماغيَّةِ لدى مرضى الرجفان الأذيني وكذلك للوقاية من الحوادثِ الصُّمميَّةِ الخثاريَّةِ الوريديَّةِ ومعالجتها. في أغلبِ الدِّراساتِ، كانت فعاليتها تُضاهي فعاليَّةَ معاكسات الفيتامين K وأكثرَ أماناً منها خاصَّةً فيما يتعلَّقُ بالنَّزفِ داخلَ القحف [63].

3-4-1- الآليَّةُ والحرائكُ الدَّوائيَّةُ:

يُعَدُّ Dabigatran etexilate مُثبِّطاً مباشراً للثرومبين يُعطى مرَّةً واحدةً أو مرَّتين يوميّاً، ويتحوَّلُ إلى Dabigatran بسرعةٍ من طريق أسترارز المصل، وينتج عن تثبيط الثرومبين منع تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين وما يترتَّبُ عليه من منع تشكُّلِ الخثرة. ويؤدِّي أيضاً إلى اضطرابِ تفعيلِ الصُّفائحِ المُحدَثِ بالثرومبين، ويبدأ عمله خلال ساعتين ويملك نصف عمر 14-17 ساعة، ويبلغ توافره الحيوي 6,5%. يطرح 80% منه عبر الكلية دون تغيير، وتعدُّ الوظيفةُ الكلويَّةُ عاملاً مهماً للوصولِ إلى المستوى العلاجي [63].

يعاكسُ ريفاروكسابان (Rivaroxaban) العاملَ العاشرَ على نحوٍ مباشرٍ وانتقائيٍّ. يُعطى في أغلبِ الأحيانِ مرَّةً واحدةً يوميّاً، يبدأ عمله خلال 2-4 ساعاتٍ، ويملكُ نصفَ عمرٍ بين 5-9 ساعات، يُطرَحُ جزئياً عن طريق الكلية (حوالي 33% منه دون تغيير). يستقلب عبر الجُملة الأنزيمية CYP450 من خلال الأنزيم 3A4. يرتبطُ بالعاملِ العاشرِ المُفعَّل، ويعاكسُ قدرته على تحفيز تحويل البروثرومبين

إلى ثرومبين مما يؤدي في النهاية إلى إضعاف تكوين الخثرة، ولا يملك أي تأثير يذكر على وظيفة الصفائح [63].

يُثَبِّطُ أبيكسابان (Apixaban) العاملَ العاشرَ المُفَعَّلَ على نحوٍ مباشرٍ وانتقائيٍّ. يعطى مرتين يومياً. يُطْرَحُ حوالي 25% من أبيكسابان كلياً ويُستَقْلَبُ الباقي عبرَ الأنزيم CYP 3A4، ويعملُ على نحوٍ مشابهٍ لريفاروكسابان، ولا يملك أي تأثيرٍ يُذَكِّرُ على وظيفة الصفائح [63].

يُثَبِّطُ إيدوكسابان (Edoxaban) العاملَ العاشرَ المُفَعَّلَ. يعطى فموياً مرةً واحدةً يومياً. يبدأ تأثيره 1-2 ساعة، مع نصف عمر يقدر ما بين 10-14 ساعة. يستقلب على نحوٍ ضعيف عبر CYP 450 ويطرح 50% منه كلياً دون أي تأثير يذكر [63].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target(s)	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrug	Yes	No	No	No
Bioavailability (%)	6.5 (pH dependent)	80	50	62
Peak effect	1.5-3 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Half-life	12-17 h	5-9 h	9-14 h	10-14 h
Renal elimination (unchanged drug)	80%	33%	25%	50%
Protein binding (%)	35	90	87	55
Dialyzable	Yes	No	No	Possible
Interactions	P-gp	CYP 3A4, P-gp	CYP 3A4, P-gp	CYP 3A4 (minimal), P-gp
Monitoring	No	No	No	No
Dosing	Twice daily	Once daily	Twice daily	Once daily
Antidote	Idarucizumab	Andexanet alfa Ciraparantag (in development)	Andexanet alfa Ciraparantag (in development)	Andexanet alfa Ciraparantag (in development)
Lab measure	aPTT, TT, ECT	PT, Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa

الشكل (16): الحرائك الدوائية لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) [63]

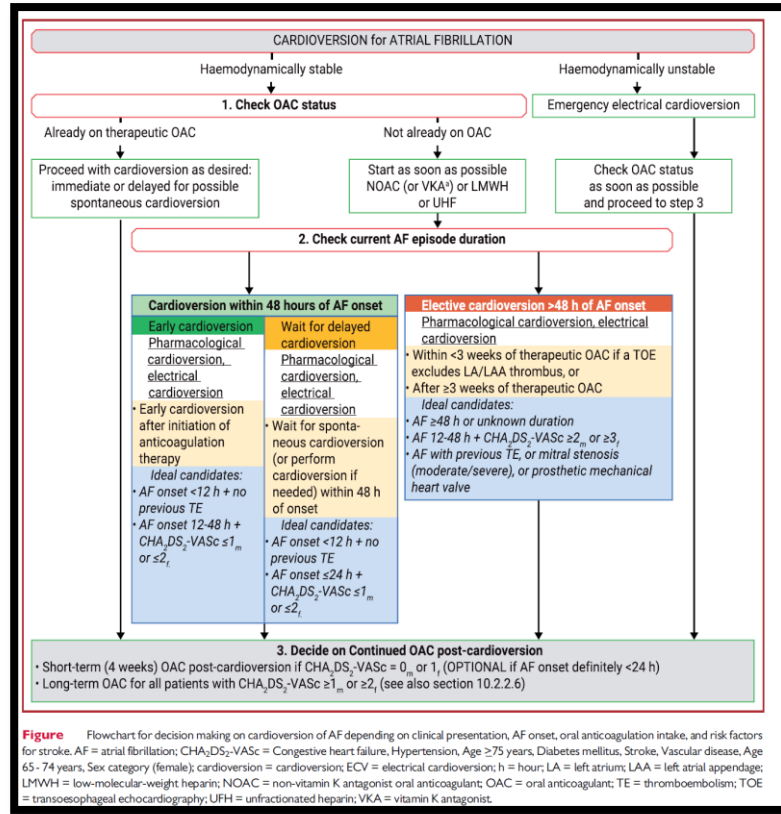
Drug	Atrial fibrillation		Treatment of acute VTE		Extended VTE treatment	Joint replacement
	Standard dosing	Modified dosing	Standard dosing	Modified dosing	Standard dosing	Standard dosing
Dabigatran	150 mg twice daily 110 mg twice daily (CrCl >30 ml/min) ^a	75 mg twice daily (CrCl 15–30 ml/min) (in the United States only)	150 mg twice daily (after 5–10 day heparin lead-in) (CrCl >30 ml/min)	None	150 mg twice daily CrCl <50 ml/min avoid use of concomitant P-gp inhibitor	110 mg for first day, then 220 mg once daily (CrCl >30 ml/min)
Rivaroxaban	20 mg once daily (CrCl >50 ml/min) with evening meal	15 mg once daily (CrCl 15–50 ml/min) with evening meal	15 mg twice daily for first 21 days and then 20 mg once daily with food	None (no renal dose adjustment)	20 mg once daily with food	Hip: 10 mg once daily for 35 days Knee: 10 mg once daily for 12 days
Apixaban	5 mg twice daily	2.5 mg twice daily with any two of following: age ≥80y; weight <60 kg; ser Cr ≥1.5 mg/dL	10 mg twice daily for 7 days and then 5 mg twice daily	None (no renal dose adjustment)	2.5 mg once daily after >6 months treatment of acute VTE	Hip: 2.5 mg twice daily, 12–24 h after surgery for 35 days Knee: 2.5 mg twice daily, 12–24 h after surgery for 12 days
Edoxaban	60 mg once daily	Half dose if CrCl 30–50 ml/min; wt <60 kg or with potent P-gp inhib; not used CrCl >95	60 mg once daily (after 5-day heparin lead-in)	30 mg once daily with a CrCl 30–50 ml/min or weight <60 kg or with potent P-gp inhib	None	None

الشكل (17): جرعات مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) لعلاج الرجفان الأذيني

[63]

4-4- التدبير الحاد للرجفان الأذيني:

أغلب ما يكون لمرضى الرجفان الأذيني الذين يراجعون قسم الإسعاف معدلًا بطيئًا مرتفعًا، وتُضبط الاستجابة لديهم ضبطًا جيدًا وسريعًا بحاصرات بيتا مثل esmolol أو حاصرات قنوات الكالسيوم مثل diltiazem إذا كان المريض مستقرًا هيموديناميكيًا. أما بالنسبة للمرضى غير المستقرين هيموديناميكيًا، فمن المناسب أن يُجرى لهم قلب نظم كهربائيّ حالاً، ويجب أن يُسبق ذلك بتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية عبر المري في حال كان الرجفان الأذيني قد بدأ لديهم منذ أكثر من 48 ساعة، أو في حال كانت المدة غير معروفة، ولم يُعالج المريض بالمُمتِعات مُسبقاً. يعتمد قرار قلب النظم كهربائياً لدى مرضى الرجفان الأذيني المستقرين هيموديناميكيًا على عدة عوامل منها: الأعراض المرافقة، وحدوث نوبات سابقة من الرجفان الأذيني، وعمر المريض، وحجم الأذينة اليسرى، ومُعالجة الرجفان الأذيني لدى المريض بمضادات اضطراب النظم. على سبيل المثال، في المرضى المسنين والذين قد تراجعت أعراضهم بضبط المعدل البطيني، وكانوا قد عانوا من نوبات رجفان أذيني متعددة رغم المعالجة الدوائية القابلة للنظم، فإن قلب النظم القلبي لديهم لن يكون خياراً علاجياً مناسباً وحكيماً. ومن ناحية أخرى، فإن قلب النظم القلبي سيكون مناسباً لمرضى الرجفان الأذيني العرضي المكتشف للمرة الأولى، أو الذين يتخلل نوبات الرجفان الأذيني لديهم فترات طويلة من النظم الجيبي الطبيعي. هنالك طريقتان لقلب النظم هما: الدوائي والكهربائي، سواء الباكر أو المتأخر [25].



الشكل (18): مخطط انسيابي لاتخاذ القرار بشأن قلب النظم في الرجفان الأذيني اعتماداً على التظاهر السريري [25]

5-4- المعالجة طويلة الأمد للرجفان الأذيني:

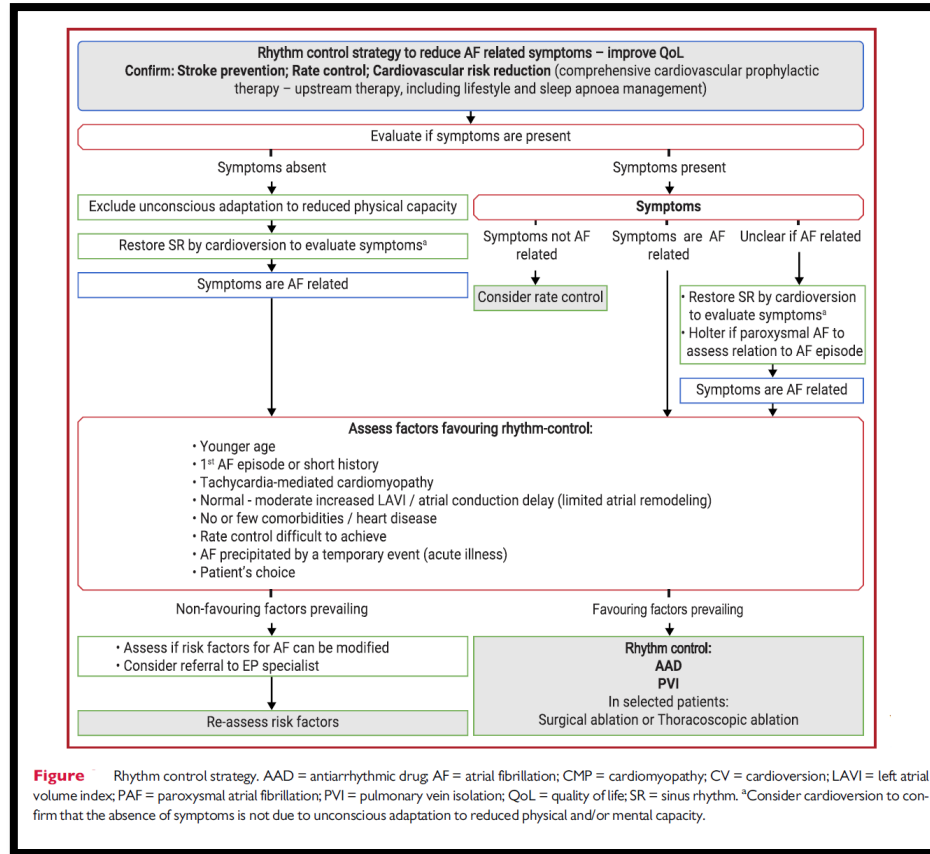
قارنت عدة دراسات استراتيجيّة ضبط الاستجابة مع استراتيجيّة قلب النظم لدى مرضى الرجفان الأذيني، ولاحظت هذه الدراسات انخفاضاً مهماً في معدل الاستشفاء عند المعالجة باستراتيجيّة ضبط الاستجابة، دون أي اختلاف مهم في بقيّة النتائج كمعدل الوفيات، والحوادث الوعائيّة الدماغيّة، والحوادث النزفيّة، وتدهور قصور القلب، ونوعيّة الحياة على نحو عام [64]. لا يجب أن تُطبّق نتائج هذه الدراسات على نحو منهجيّ لجميع مرضى الرجفان الأذيني، فمن الممكن أن تكون التأثيرات المفيدة لقلب النظم التي تفوق ضبط الاستجابة قد نُفيت بسبب التأثيرات الجانيّة السيئة للأدوية القالبة للنظم، إضافة إلى أن العديد من مرضى هذه الدراسات كانوا من المسنين، ولا يعانون من أيّة أعراض أو يعانون من أعراض خفيفة للرجفان الأذيني.

يتضمّن قرار معالجة مرضى الرجفان الأذيني باستراتيجيّة ضبط الاستجابة أو قلب النظم عدداً من الاعتبارات: طبيعة وتكرار وخطورة الأعراض، ومدة الرجفان الأذيني، وحجم الأذينة اليسرى، والتشاركات

المرضية الأخرى، واستجابة المريض لقلب نظم قلبي سابق، وعمر المريض، والتأثيرات الجانبية للأدوية القلبية للنظم وفعاليتها في حال استخدمت مسبقاً لدى المريض، ورغبة المريض أيضاً. أشارت دراسات إلى أن ضبط الاستجابة مفضّل على قلب النظم عند المرضى غير العرضيين أو الذين يعانون من أعراض خفيفة، ويبلغون من العمر 65 سنة أو أكثر. إذا استمر الرجفان الأذيني لأكثر من سنة، أو كان قطر الأذينة اليسرى أكبر من 5 سم، فإن احتمالية النكس المباشر للرجفان الأذيني عالية [25].

بعد قلب النظم القلبي، يعتمد قرار بقاء المريض على الأدوية القلبية للنظم على رغبة المريض، واحتمالية النكس المبكر للرجفان الأذيني، ومدة بقاء النظم القلبي جيئاً بعد قلب نظم قلبي سابق لدى المريض. يكون قلب النظم القلبي دون متابعة دوائية بالأدوية القلبية للنظم مقبولاً في حال كانت الفترة بين نوبات الرجفان الأذيني ستة أشهر على الأقل، بينما يكون من المناسب أكثر الاستمرار على هذه الأدوية في حال كانت المدة أقل من ذلك [25].

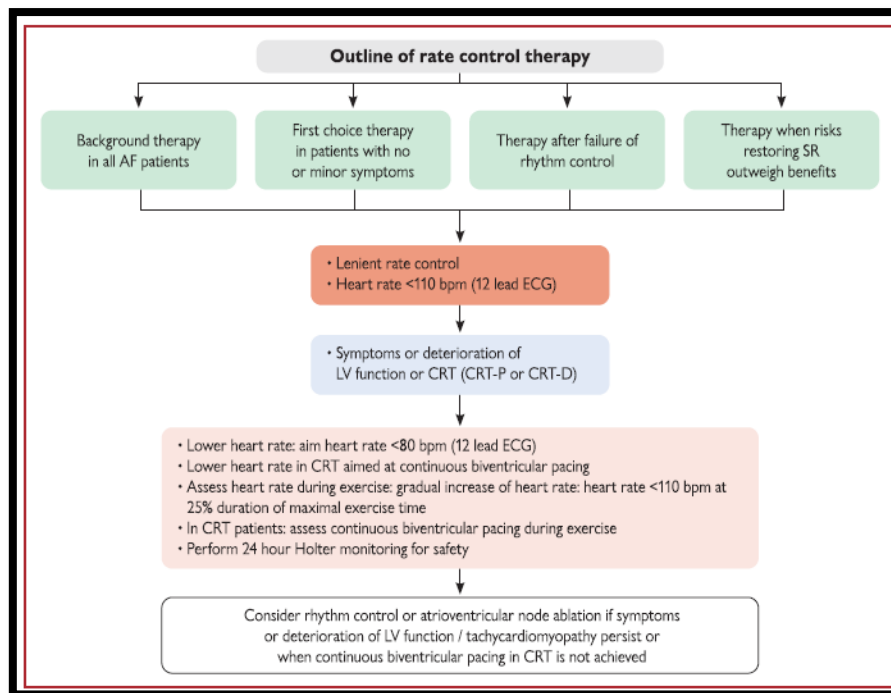
الهدف الأساسي من المعالجة الدوائية القلبية للنظم عند مرضى الرجفان الأذيني المستمر هو تأخير بدء النوبة التالية على الأقل عدة أشهر، وليس عدة سنوات، ومن المفيد الاستمرار على دواء معين من أدوية اضطراب النظم بجرعة ثابتة إذا كان النكس بحدود المرة الواحدة سنوياً [25].



الشكل (19): استراتيجية ضبط النظم في الرجفان الأذيني [25]

6-4- الضبط الدوائي للاستجابة البطينية:

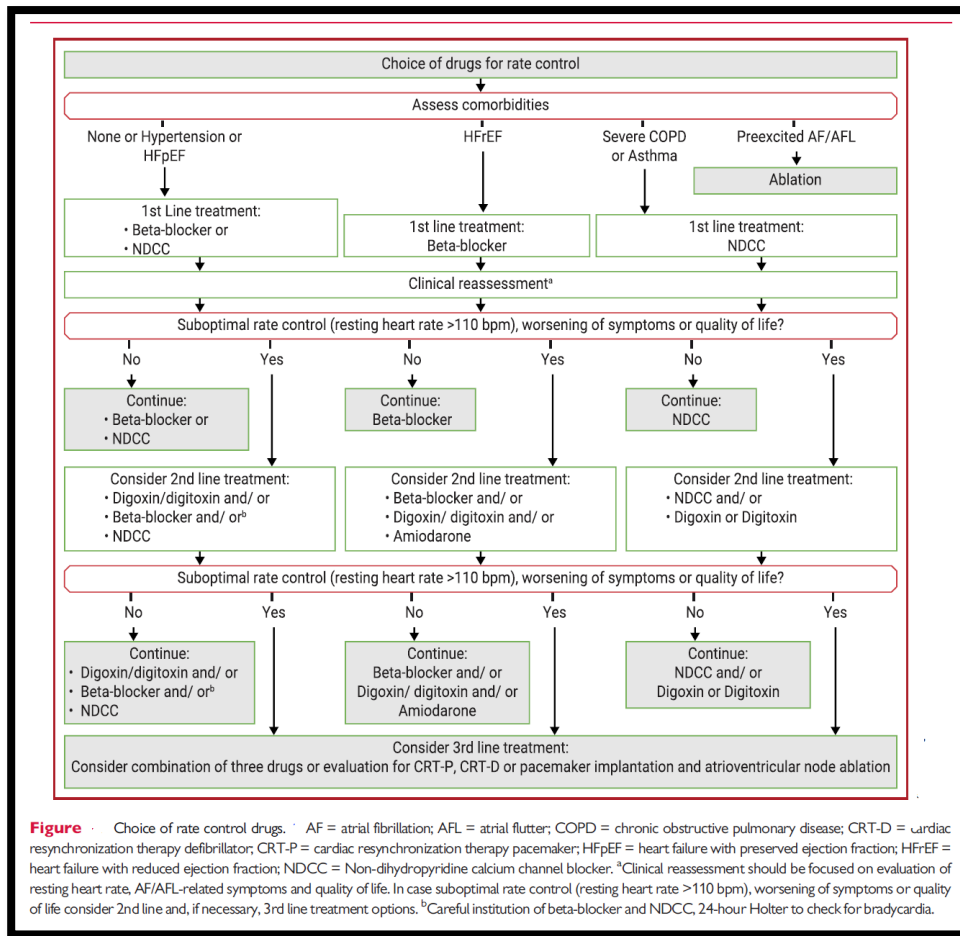
ينتج عن الاستجابة البطينية السريعة خلال الرجفان الأذيني أعراض مزعجة للمريض، ونقص في تحمل الجهد، ومن الممكن أن تتسبب باعتلال عضلة قلبية محدث بتسرع القلب إذا ما استمر التسرع لأسابيع أو أشهر. يتتوّر معدّل ضربات القلب الهدف لدى مرضى الرجفان الأذيني وفقاً للعمر، ويجب أن يكون مُشابهاً لضربات القلب الطبيعية عند إنسان طبيعي لديه نفس الدرجة من الجهد. يجب أن يُقوّم معدّل ضربات القلب في أثناء الراحة والجهد، فخلال الراحة يكون المعدّل البطيني المثالي بين 60-80 ضربة/الدقيقة، وخلال الجهد الخفيف إلى المتوسط (المشي السريع) ينبغي أن يكون المعدّل الهدف بين 90-115 ضربة/الدقيقة، أمّا في أثناء الجهد الشديد فمن المقبول أن يتراوح معدّل ضربات القلب بين 120-160 ضربة/الدقيقة [25].



الشكل (20): الخطوط العريضة لضبط الاستجابة البطينية [25]

تتضمن الأدوية الفموية المستخدمة لضبط الاستجابة طويل الأمد لدى مرضى الرجفان الأذيني حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم، والديجوكسين، والأميودارون. تعد حاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم (فيراباميل أو ديلتيازيم) الخط الأول في ضبط الاستجابة. من الممكن لاستخدام الديجوكسين أن يضبط الاستجابة في أثناء الراحة، لكنه لا يضبطها على نحو كافٍ في أثناء الجهد، وبكل الأحوال فإن استخدامه مختلف عليه، لأنه تبين أنه يزيد نسبة الوفيات وخصوصاً بين مرضى الرجفان الأذيني [65].

يستخدم الأميودارون على نحو أقل من باقي الأدوية في ضبط الاستجابة، وذلك بسبب سميته للأعضاء المتعلقة باستخدامه طويل الأمد. الأميودارون خيار علاجي مناسب لضبط الاستجابة لدى مرضى الرجفان الأذيني عندما لا يتحمل المريض باقي الأدوية، أو عندما لا تكون فعالة، فمثلاً سيكون من المناسب استخدامه لدى مرضى الرجفان الأذيني المستمر، وقصور القلب، وفي حال أمراض الطرق الهوائية الارتكاسية إذا كان الديجوكسين غير كافٍ لضبط الاستجابة [27].



الشكل (21): اختيار أدوية ضبط الاستجابة البطينية [25]

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

1- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

2- الفصل الثاني: نتائج البحث

3- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات السابقة

4- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

مقارنة الفعالية (efficacy) بين الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) من حيث السكتة الدماغية الاحتشائية والانصمام الجهازي. مقارنة الأمان (safety) بين الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) من حيث النزف الكبير (النزف داخل القحف أو خارج القحف). مقارنة الفعالية والأمان بين ريفاروكسابان وأبيكسابان

1-2- خلفية البحث وأهميته:

حتى عام 2009، كان الوارفارين (warfarin) ومعاكسات فيتامين K الأخرى هي الفئة الوحيدة المتاحة من مضادات الخثار الفموية. رغم أن هذه الأدوية فعالة للغاية في الوقاية الانصمام الخثاري، إلا أن استخدامها محدود بسبب الحاجة إلى المراقبة المنتظمة وإمكانية حدوث تفاعلات بين الغذاء والأدوية الأخرى. تؤدي هذه القيود إلى امتثال ضعيف للمريض، ومن المحتمل أن تسهم في قلة استخدام معاكسات فيتامين K للوقاية من السكتة الدماغية [3]. لذلك، نشأت الحاجة إلى أدوية جديدة مضادة للخثار تكون فعالة وآمنة ومريحة للاستخدام. طُوّر عددٌ من مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) التي تعتمد على الجرعة في تثبيط الثرومبين أو العامل العاشر المنشط (العامل Xa). تتيح التأثيرات المضادة للخثار المتوقعة لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) إعطاء جرعات ثابتة دون الحاجة إلى مراقبة الخثار الروتينية، ومن ثم تبسيط العلاج [3].

توصي الدلائل الإرشادية الحالية بإعطاء مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) غير المعاكسة لفيتامين K للوقاية من اختلاطات الرجفان الأذيني، مثل السكتة الدماغية والانصمام الخثاري [6]. يمكن أن يؤدي استخدام العلاج المناسب المضاد للخثار وضبط عوامل الخطر إلى تقليل مخاطر حدوث اختلاطات لدى مرضى الرجفان الأذيني [7]. بحثت أربعة دراسات محكمة معشاة (RCTs) كبيرة على نحو منفصل في التأثير طويل المدى لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) مقارنة بالوارفارين للوقاية من السكتة الدماغية والانصمام الجهازي في مرضى الرجفان الأذيني، وهي دراسة RE-LY (دابيغاتران) [8]، ودراسة ROCKET-AF (ريفاروكسابان) [9]، ودراسة ARISTOTLE (أبيكسابان)

[10]، ودراسة ENGAGE AF-TIMI 48 (إدوكسابان) [11]. رغم أن مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) هذه قد أثبتت أنها أكثر فعالية من الوارفارين فيما يتعلق بالوقاية من السكتة الدماغية والانصمام الجهازي، فإن الاستنتاجات المتعلقة بالأمان غير متجانسة [12]. لذلك، من المهم إجراء مقارنة شاملة بين فعالية وأمان NOACs مقابل الوارفارين في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني.

3-1-1- منهج البحث وأدواته:

3-1-1- مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مشفى الأسد والمواساة الجامعيان بدمشق.
الزمن: في المدة ما بين شهري أيار 2022 وأيار 2023.

3-1-2- تصميم البحث:

دراسة مقطعية-مستعرضة مستقبلية (prospective cross-sectional study).

3-1-3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

- شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين:
- بعمر أكبر من 15 سنة
- المقبولين أو المراجعين للعيادة القلبية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق بتشخيص رجفان أذيني غير صمّامي
- الموافقة على الدخول في الدراسة

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير الآتية:
- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 15 سنة
- مرضى الرجفان الأذيني الصمّامي
- مرضى الرجفان الأذيني المصابين بالقصور الكلوي الانتهاضي المعتمدين على التّحال
- المرضى الموضوعين على أكثر من مضاد خثار فموي واحد
- مرضى الرجفان الأذيني المصابين بالتهاب التّامور
- رفض الدخول في الدراسة

3-1-4- حجم عينة الدراسة:

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 215 مريض بالاعتماد على معادلة ريتشارد جيجر لحساب حجم العينة.

$$n = \frac{\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N} \left[\left(\frac{z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

حيث:

n: حجم العينة

N: حجم المجتمع المستهدف

Z: الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95

d: نسبة الخطأ

3-1-5- طريقة الدراسة:

كان جميع المشاركين في هذا البحث على دراية تامة بالدراسة، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة (مدرجة ضمن ملاحق البحث) على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية. جمعت البيانات من المرضى ومن الأضياف وفق استمارة البحث (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

صنّف المرضى إلى مجموعتين رئيسيتين وفقاً للدواء المستخدم مضاداً للخثار:

- المجموعة الأولى: 60 مريضاً تلقوا العلاج بالوارفارين.
- المجموعة الثانية: 155 مريض تلقوا العلاج بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (تلقى 80 مريضاً ريفاروكسابان و75 مريضاً أبيكسابان) بجرعات قياسية.

خضع جميع المرضى الذين دخلوا في الدراسة لما يلي:

❖ استجواب دقيق وقصة مرضية مفصلة. وثقت البيانات المتعلقة بما يلي:

- العمر
- الجنس
- التدخين والكحول

- عوامل الخطر: مثل الداء السكري، وارتفاع التوتّر الشرياني، وقصور القلب الاحتقاني، وسوابق سكتة دماغية احتشائية/نزفية أو نوبة إقفارية عابرة أو انصمام خثاري، أو داء قلبي إكليلي مهم بتصوير الشرايين الإكليلية، أو سوابق احتشاء عضلة قلبية، أو داء شرياني محيطي، أو لويحة أبهرية، أو سوابق نزف كبير.
- الأدوية: مثل مضادات الصفائح ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (Non-steroidal NSAIDs) (anti-inflammatory drugs)

❖ فحص سريري مع توثيق قياس الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي.

❖ تخطيط قلب كهربائي من 12 مسرى لتحديد معدل ونظم المريض ونوع الرجفان الأذيني.

❖ تصوير صدوي للقلب عبر جدار الصدر: وتقييم الكسر القذفي والصمّامات. جرى الحصول على القياسات وفقاً لمعايير الجمعية الأمريكية للتصوير الصدوي للقلب [13].

❖ تحاليل مخبرية: سكر الدم الصيامي، ووظائف الكبد، ووظائف الكلية.

مُشعر CHA_2DS_2-VASc :

قُيِّم جميع المرضى وفقاً لمُشعر CHA_2DS_2-VASc (الجدول 1) من أجل تحديد خطر حدوث السكتة الدماغية وهو أكثر دقة في فصل المرضى ذوي الخطورة المنخفضة عن المرضى ذوي الخطورة المتوسطة. في هذا المُشعر، يُعطى لكل من قصور القلب، وارتفاع التوتّر الشرياني، والداء السكري، والأمراض الوعائية، والعمر من 65 حتى 74 سنة، والجنس الأنثوي نقطة واحدة. بينما يُعطى للعمر الذين يبلغ 75 سنة وما فوق، أو الحوادث الوعائية الدماغية السابقة أو النشبات العابرة السابقة نقطتان

[14].

الجدول (1): مُشعرُ CHA₂DS₂-VASC [14]

الرمز	الدلالة	عدد النقاط
C	قصور قلب احتقاني: (قصور قلب سريري، أو سوء وظيفة بطين أيسر متوسط إلى شديد، أو اعتلال عضلة قلبية بفرط الضَّغط)	1
H	ارتفاع ضغط الدَّم الشَّرْياني، أو تلقي علاج دوائي	1
A	العمر ≤ 75 سنة	2
D	الدَّاء السُّكري: (تلقي علاج بخافضات السُّكر الفمويَّة و/أو الأنسولين أو سكر الدَّم الصيامي < 125 مغ/دل)	1
S	سكتة دماغية: (سوابق سكتة دماغية أو نوبة إقفارية عابرة أو انصمام خثاري)	2
V	مرض وعائي: (داء قلبي إكليلي مهم بتصوير الشرايين الإكليلية، سوابق احتشاء عضلة قلبية، أو داء شرياني محيطي، أو لويحة أبهرية)	1
A	العمر 65-74 سنة	1
Sc	الجنس الأنثوي	1
الحُد الأقصى من النقاط		9

مُشعرُ HAS-BLED:

قُبِمَ جميعُ المرضى وفقاً لمُشعرِ HAS-BLED (الجدول 2) وهو مُشعرُ خطورةٍ جهازيةٍ لتقويم احتمالية حدوثِ اختلاطاتٍ نزفيةٍ لدى مرضى الرَّجفانِ الأذينيِّ المُعالجين بمضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّة. تتضمَّنُ مكوِّناتُ هذا المُشعرِ: ارتفاعُ التَّوترِ الشَّرْياني، سوءُ وظيفةِ الكليةِ أو الكبدِ، سوابقُ سكتةٍ دماغيةٍ (احتشائيةٍ أو نزفيةٍ) سوابقُ نزفٍ أو أهبةٌ للنَّزفِ، INR، المرضى المسنين الأكبر من 75 سنة، الأدويةُ مثل مضادَّاتِ الصُّفائحِ ومضادَّاتِ الالتهابِ غيرِ الستيروئيدية، وتناول الكحول. لكلِّ واحدٍ من هذه العواملِ نقطةٌ واحدةٌ. يتراوحُ عددُ النِّقاطِ بين 0-9 نقاطٍ، وكلِّما زادَ عددُ النِّقاطِ، زادت خطورةُ حدوثِ نزفٍ لدى مرضى الرَّجفانِ الأذينيِّ [15].

الجدول (2): مُشعِر HAS-BLED [15]

الرمز	الدّالة	عدد النقاط
H	ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط: ضغط شرياني انقباضي < 160 مم زئبقي	1
A	سوء وظيفة كلوية و/أو كبدية: تحال، زرع كلية، كرياتينين المصل < 2.26 مغ/دل، تشمع، بيليروبين أكثر من ضعفي الحدّ الأعلى للطبيعي، ALP/ALT/AST أكثر من ثلاثة أضعاف الحدّ الأعلى للطبيعي	1 لكلٍ منها
S	سكتة دماغية: (سوابق سكتة دماغية احتشائية أو نزفية)	1
B	سوابق نزف أو تأهب للنزف: (سوابق نزف كبير أو فقر دم أو نقص صفيحات شديد)	1
L	INR المتغير	1
E	التقدّم في العمر: (العمر أكبر من 65 سنة)	1
D	الأدوية أو الاستخدام المفرط للكحول: (استخدام مضادات الصّفيحات أو NSAIDS، و/أو فرط شرب الكحول أسبوعياً "أكثر من 14 وحدة/الأسبوع")	1 لكلٍ منها
الحدّ الأقصى من النقاط		9

المتابعة: تمّت متابعة المرضى بانتظام في عيادة الأمراض القلبية وعبر التواصل الهاتفي كلّ ثلاثة أشهر، وكانت نقطة النهاية هي مرور سنة كاملة على بدء العلاج بمضادات الخثار الفموية.

النتائج السريرية:

❖ تقييم الفعالية (efficacy):

كانت نتيجة الفعالية الأولية هي:

- السكتة الدماغية الاحتشائية (ischemic stroke): تُعرف السكتة الدماغية الاحتشائية على أنّها بداية مفاجئة لعجز عصبي يستمر 24 ساعة على الأقل، ولكن دون دليل على حدوث نزف في القحف (intracranial hemorrhage) (ICH) عن طريق التصوير المقطعي

المحوسب (computed tomography) (CT) أو التصوير بالرنين المغناطيسي (magnetic resonance imaging) (MRI) للدماغ [16].

❖ تقييم الأمان (safety):

كانت نتيجة الأمان الأولية هي:

- النزف الكبير (major bleeding)، بما في ذلك النزف الكبير خارج القحف و/أو النزف في القحف (ICH). يعرف النزف الكبير على أنه نزف مميت: كالنزف في القحف (ICH)، أو في العين/الشبكية، أو خلف الصفاق، أو في المفصل، أو التامور، أو النزف العضلي مع/بدون متلازمة الحجرات، و/أو النزف الذي يتسبب في انخفاض مستوى الخصاب بمقدار 2 غ/دل أو أكثر، أو يؤدي إلى الحاجة لنقل وحدثين أو أكثر من الدم [17].

3-1-6 - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-7 - المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وأرائهم وكرامتهم سواء كانوا من زملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبار الأخلاقية في أثناء عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية، والنقّة، والالتزام بسريّة المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج دون إلحاق الأذى بهم.

3-1-8 - تحليل البيانات:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) (النسخة 20) وكذلك برنامج Excel 2010. اعتبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيرات الفئوية، اعتمد على التكرار، والنسب المئوية، والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة، استخدمت مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية استخدمت الأساليب الإحصائية الآتية:

- اختبار ت - ستودنت (t-test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين متوسطين حسابيين).
- اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.
- نسبة الخطر (hazard ratio) مع فواصل ثقة 95%.

9-1-3- الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

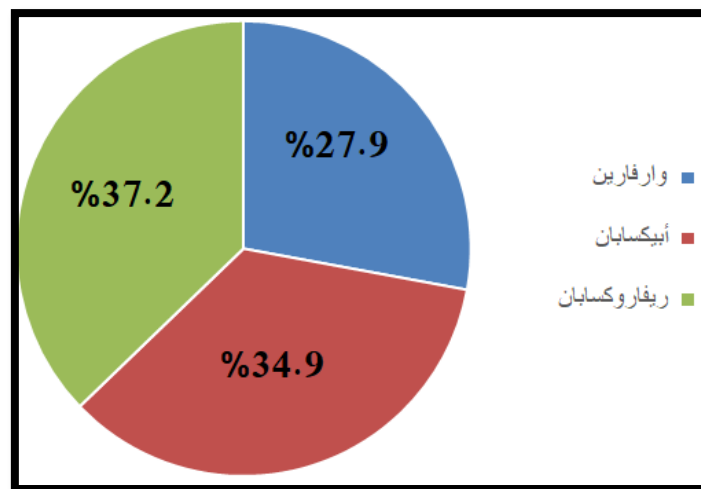
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- توزع عينة البحث حسب المميع المستخدم:

شملت الدراسة 215 مريض بتشخيص رجفان أذيني غير صمّامي. عولج 60 مريضاً (27.9%) بالوارفارين، في حين تلقى 75 مريضاً (34.9%) أبيكسابان، و80 مريضاً (37.2%) ريفاروكسابان. يوضّح الجدول (3) والشكل (22) توزع المشاركين في البحث وفقاً للمميع المستخدم.

الجدول (3): توزع عينة البحث وفقاً للمميع المستخدم

الكمية المئوية	العدد	الكميع
27.9%	60	وارفارين
34.9%	75	أبيكسابان
37.2%	80	ريفاروكسابان
100%	215 مريض	المجموع



الشكل (22): توزع عينة البحث وفقاً للمميع المستخدم

2-2- الخصائص القاعدية لمرضى البحث:

2-2-1- العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى المعالجين بالوارفارين 11.4 ± 69.4 سنة بمجال تراوح ما بين 40 - 75 سنة، ومتوسط عمر المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) 10.8 ± 72.5 سنة، بمجال تراوح ما بين 44 - 79 سنة. يوضح الجدول (4) مقارنة لمتوسط العمر بين مرضى البحث وفقاً للمُمَيِّع المُسْتَحْدَم.

الجدول (4): مقارنة متوسط العمر بين مرضى البحث وفقاً للمُمَيِّع المُسْتَحْدَم

المتغير	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة) (متوسط $\pm$ انحراف معياري)	11.4 ± 69.4	10.8 ± 72.5	1.858	0.064

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مرضى الرَّجْفَانِ الأذيني الذين تلقوا الوارفارين والمرضى الذين تلقوا مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) ($P > 0.05$). يوضح الجدول (5) توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (5): توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية

الفئة العمرية	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X ² -test	P-value
15-64 سنة	12 (20%)	26 (16.8%)		
65-74 سنة	17 (28.3%)	51 (32.9%)	0.556	0.757
≤ 75 سنة	31 (51.7%)	78 (50.3%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع مرضى البحث وفقاً للفئات العمرية.

2-2-2- الجنس:

شكّل الذكور نسبة 55% من المرضى المعالجين بالوارفارين ونسبة 51.6% من المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). يوضح الجدول (6) مقارنة لتوزع الذكور والإناث وفقاً للمُمَيِّع المُسْتَحْدَم.

الجدول (6): مقارنة توزع الذكور والإناث وفقاً للمُمَيِّع المُسْتَحْدَم

الجنس	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	33 (55%)	80 (51.6%)	0.387	0.533
إناث	27 (45%)	75 (48.4%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مرضى الرَّجْفَانِ الأذيني الذين تلقوا الوارفارين والمرضى الذين تلقوا مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) ($P > 0.05$).

3-2-2 - الأمراض المرافقة:

يوضح الجدول (7) مقارنة لتوزع الأمراض المرافقة بين مجموعتي الدراسة.

الجدول (7): مقارنة توزع الأمراض المرافقة وفقاً للمُمَيِّع المُسْتخدَم

الأمراض المرافقة	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X ² -test	P-value
ارتفاع التوتر الشرياني	40 (66.7%)	99 (63.8%)	0.148	0.7
الداء السكري	10 (16.7%)	21 (13.5%)	0.341	0.559
قصور قلب احتقاني	20 (33.3%)	46 (29.7%)	0.272	0.6
سوابق سكتة دماغية	8 (13.3%)	26 (16.7%)	0.385	0.53
سوابق احتشاء عضلة قلبية حاد	13 (21.7%)	30 (19.3%)	0.144	0.7
قصور كلوي مزمن دون تحال	9 (15%)	15 (9.7%)	1.236	0.266
سوابق نزفية	6 (10%)	12 (7.7%)	0.288	0.59
تعاطي كحول	3 (5%)	5 (3.2%)	0.38	0.537

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الأمراض المرافقة بين مرضى الرجفان الأذيني الذين تلقوا الوارفارين والمرضى الذين تلقوا مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) ($P > 0.05$).

2-2-4- الأدوية:

يوضّح الجدول (8) مقارنةً لتوزّع الأدوية بين مجموعتي الدّراسة.

الجدول (8): مقارنةً توزّع الأدوية وفقاً للمُمَيِّع المُستخدَم

الأدوية	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X ² -test	P-value
مضادّات الصّفيحات	10 (16.7%)	14 (9%)	2.542	0.11
الستاتينات	27 (45%)	78 (50.3%)	0.49	0.483
مثبطات مضخّة البروتون	18 (30%)	40 (25.8%)	0.386	0.534
NSAIDS	13 (21.7%)	37 (23.8%)	0.118	0.731

لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في توزّع الأدوية المستخدمة بين مرضى الرّجفان الأذيني الذين تلقّوا الوارفارين والمرضى الذين تلقّوا مضادّات الخثار الفمويّة الحديثة (NOACs) ($P > 0.05$).

2-2-5 - مُشعر CHA_2DS_2-VASc :

بلغ متوسط مُشعر CHA_2DS_2-VASc للمرضى المعالجين بالوارفارين 1.8 ± 3.6 ، وللمرضى المعالجين بـ NOACs 1.6 ± 3.4 . يوضح الجدول (9) مقارنةً لمتوسط مُشعر CHA_2DS_2-VASc بين مرضى البحث وفقاً للمُميع المُستخدم.

الجدول (9): مقارنةً لمتوسط مُشعر CHA_2DS_2-VASc بين مرضى البحث وفقاً للمُميع المستخدم

المتغير	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	t-test	P-value
CHA_2DS_2-VASc (متوسط $\pm$ انحراف معياري)	1.8 ± 3.6	1.6 ± 3.4	0.793	0.428

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مُشعر CHA_2DS_2-VASc بين مجموعتي البحث وفقاً للمُميع المُستخدم ($P=0.428$). يوضح الجدول (10) توزع مرضى البحث وفقاً لدرجة مُشعر CHA_2DS_2-VASc .

الجدول (10): توزع مرضى البحث وفقاً لدرجة مُشعر CHA_2DS_2-VASc

مشعر CHA_2DS_2-VASc	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X^2 -test	P-value
$2 >$	9 (15%)	19 (12.2%)	0.287	0.592
$2 \leq$	51 (85%)	136 (87.8%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع فئات مُشعر CHA_2DS_2-VASc بين المرضى الذين تلقوا الوارفارين والمرضى الذين تلقوا مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) ($P>0.05$).

2-2-1- مشعر HAS-BLED:

بلغ متوسط مشعر HAS-BLED للمرضى المعالجين بالوارفارين 1.2 ± 2.6 ، وللمرضى المعالجين بـ NOACs 1.1 ± 2.5 . يوضح الجدول (11) مقارنة لمتوسط مشعر HAS-BLED بين مرضى البحث وفقاً للمميع المستخدم.

الجدول (11): مقارنة متوسط مشعر HAS-BLED بين مرضى البحث وفقاً للمميع المستخدم

المتغير	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	t-test	P-value
HAS-BLED (متوسط $\pm$ انحراف معياري)	1.2 ± 2.6	1.1 ± 2.5	0.582	0.56

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط مشعر HAS-BLED بين مجموعتي البحث وفقاً للمميع المستخدم ($P=0.56$). يوضح الجدول (12) توزع مرضى البحث وفقاً لدرجة مشعر HAS-BLED.

الجدول (12): توزع مرضى البحث وفقاً لدرجة مشعر HAS-BLED

مشعر HAS-BLED	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)	X ² -test	P-value
$3 >$	26 (%43.3)	75 (%48.4)	0.444	0.505
$3 \leq$	34 (%56.7)	80 (%51.6)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع فئات مشعر HAS-BLED بين المرضى الذين تلقوا الوارفارين والمرضى الذين تلقوا مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) ($P>0.05$).

3-2 - نتائج العلاج:

حدثت السكتة الدماغية الاحتشائية لدى 3.3% من المرضى المعالجين بالوارفارين و3.9% من المرضى المعالجين بـ NOACs. حدث احتشاء العضلة القلبية لدى 1.7% من المرضى المعالجين بالوارفارين و1.9% من المرضى المعالجين بـ NOACs. حدث النزف (الكبير وغير الكبير) لدى 13.3% من المرضى المعالجين بالوارفارين و9% من المرضى المعالجين بـ NOACs. يوضح الجدول (13) نتائج العلاج بعد سنة من متابعة المرضى.

الجدول (13): نتائج العلاج بعد المتابعة لمدة سنة لدى مجموعتي الدراسة

نتائج العلاج	وارفارين (60 مريض)	NOACs (155 مريض)
سكتة دماغية احتشائية	2 (3.3%)	6 (3.9%)
احتشاء عضلة قلبية	1 (1.7%)	3 (1.9%)
نزف (كبير وغير كبير)	8 (13.3%)	14 (9%)
النزف الكبير	5 (8.3%)	6 (3.9%)
نزف في القحف	3 (5%)	4 (2.6%)
نزف هضمي	2 (3.3%)	2 (1.3%)

4-2- مقارنة نتائج العلاج بين الوارفارين و NOACs:

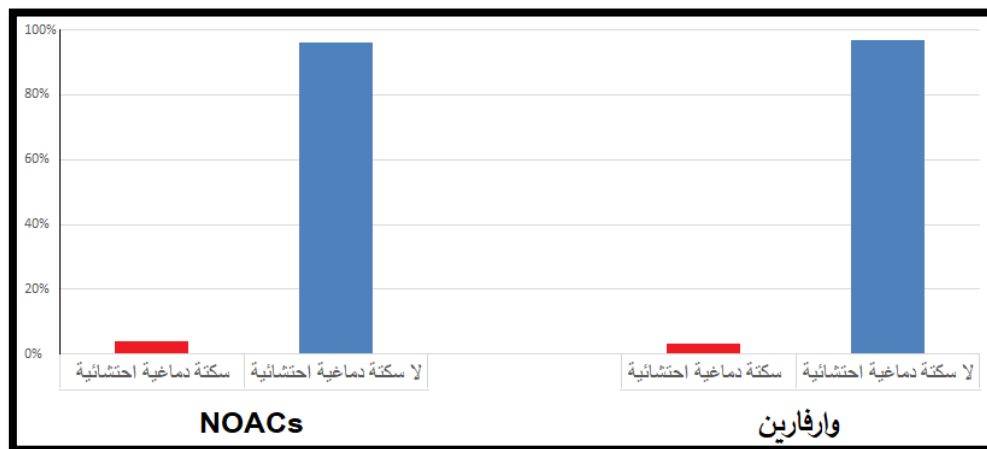
4-2-1- السكتة الدماغية الاحتشائية (ischemic stroke):

حدثت السكتة الدماغية الاحتشائية لدى 3.3% من المرضى المُعالَجين بالوارفارين ولدى 3.9% من المرضى المُعالَجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). يوضِّح الجدول (14) والشكل (23) تأثير NOACs على حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنةً بالوارفارين.

الجدول (14): تأثير NOACs على حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنةً بالوارفارين

سكتة دماغية احتشائية	لا سكتة دماغية احتشائية	نسبة الخطر	فاصل ثقة %95	P-value
وارفارين (60 مريض)	2 (3.3%)	58 (96.7%)	-	-
NOACs (155 مريض)	6 (3.9%)	149 (96.1%)	5.5-0.24	0.852

خلال سنة من المتابعة، ترافق استخدام NOACs بنسبة خطرٍ لحدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنةً بالوارفارين (نسبة الخطر 1.16، فاصل ثقة 95% 5.5-0.24).



الشكل (23): مقارنة حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية بين NOACs والوارفارين

حدثت السكتة الدماغية الاحتشائية لدى 3.7% من المرضى المعالجين بريفاروكسابان و4% من المرضى المعالجين بأبيكسابان. يوضح الجدول (15) تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنة بالوارفارين.

الجدول (15): تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنة بالوارفارين

سكتة دماغية احتشائية	لا سكتة دماغية احتشائية	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
2 (3.3%)	58 (96.7%)	-	-	-
3 (3.7%)	77 (96.3%)	1.12	6.5 - 0.19	0.895
3 (4%)	72 (96%)	1.2	6.9 - 0.2	0.838

ترافق استخدام كلٍّ من ريفاروكسابان (نسبة الخطر 1.12، فاصل ثقة 95% 6.5-0.19) وأبيكسابان (نسبة الخطر 1.2، فاصل ثقة 95% 6.9-0.2) بمعدّل حدوثٍ مقاربٍ للوارفارين فيما يتعلّق بالسكتة الدماغية الاحتشائية.

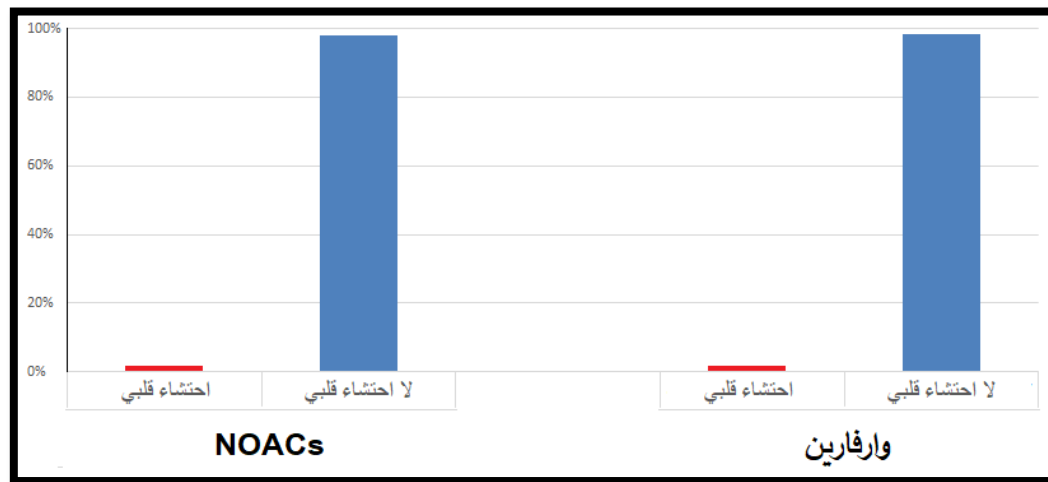
4-2-2- احتشاء العضلة القلبية:

حدث احتشاء العضلة القلبية لدى 1.7% من المرضى المعالجين بالوارفارين ولدى 1.9% من المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). يوضح الجدول (16) والشكل (24) تأثير NOACs على حدوث احتشاء العضلة القلبية مقارنة بالوارفارين.

الجدول (16): تأثير NOACs على حدوث احتشاء العضلة القلبية مقارنة بالوارفارين

احتشاء عضلة قلبية	لا احتشاء عضلة قلبية	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
وارفارين (60 مريض) 1 (1.7%)	59 (98.3%)	-	-	-
NOACs (155 مريض) 3 (1.9%)	152 (98.1%)	1.16	10.9-0.12	0.896

خلال سنة من المتابعة، تراقب استخدام NOACs بنسبة خطر لحديث احتشاء العضلة القلبية مقارنة للوارفارين (نسبة الخطر 1.16، فاصل ثقة 95% 10.9-0.12).



الشكل (24): مقارنة حدوث احتشاء العضلة القلبية بين NOACs والوارفارين

حدث احتشاء العضلة القلبية لدى 2.5% من المرضى المعالجين بريفاروكسابان و1.3% من المرضى المعالجين بأبيكسابان. يوضح الجدول (17) تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث احتشاء العضلة القلبية مقارنة بالوارفارين.

الجدول (17): تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث احتشاء العضلة القلبية مقارنة بالوارفارين

احتشاء عضلة قلبية	لا احتشاء عضلة قلبية	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
1 (1.7%)	59 (98.3%)	-	-	-
2 (2.5%)	78 (97.5%)	1.5	16 -0.13	0.738
1 (1.3%)	74 (98.7%)	0.8	12.5 -0.05	0.873

ترافق استخدام كلٍ من ريفاروكسابان (نسبة الخطر 1.5، فاصل ثقة 95% 16-0.13) وأبيكسابان (نسبة الخطر 0.8، فاصل ثقة 95% 12.5-0.05) بمعدّل حدوثٍ مقاربٍ للوارفارين فيما يتعلقُ باحتشاء العضلة القلبية.

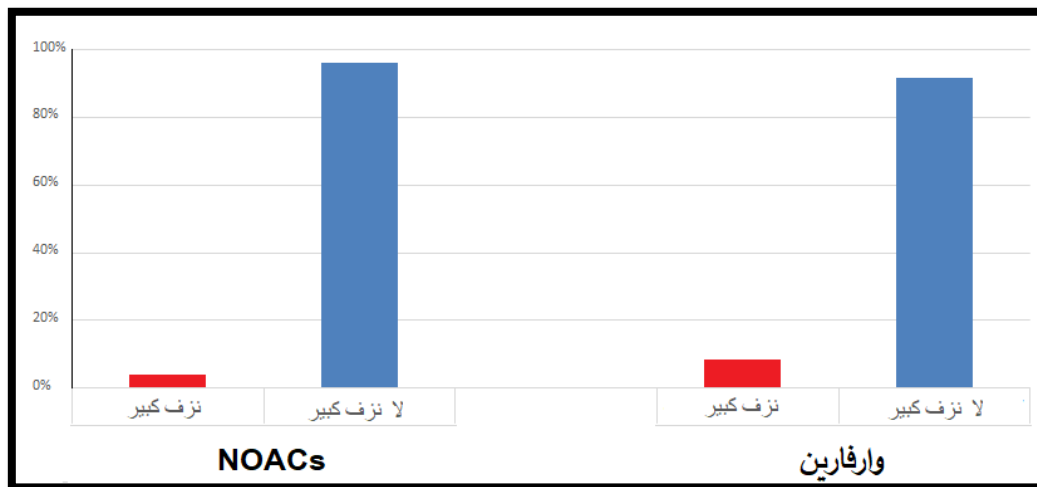
4-2-3- النزف الكبير (Major bleeding):

حدثت مجمل حالات النزف (الكبير وغير المهم سريريًا) لدى 13.3% من المرضى المعالجين بالوارفارين و 9% من المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). أمّا النزف الكبير فقد حدث لدى 5% من المرضى المعالجين بالوارفارين ولدى 3% من المرضى المعالجين بـ NOACs. يوضّح الجدول (18) والشكل (25) تأثير NOACs على حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين.

الجدول (18): تأثير NOACs على حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين

نزف كبير	لا نزف كبير	نسبة الخطر	فاصل ثقة %95	P-value
وارفارين (60 مريض)	5 (8.3%)	55 (91.7%)	-	-
NOACs (155 مريض)	6 (3.9%)	149 (96.1%)	1.4-0.14	0.19

خلال سنة من المتابعة، تراقب استخدام NOACs بانخفاض في مخاطر حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين (نسبة الخطر 0.46، فاصل ثقة 95%: 1.4-0.14، $P=0.19$).



الشكل (25): مقارنة حدوث النزف الكبير بين NOACs والوارفارين

حدث النزف الكبير لدى 5% من المرضى المعالجين ريفاروكسابان ولدى 2.7% من المرضى المعالجين بأبيكسابان. يوضح الجدول (19) تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين.

الجدول (19): تأثير ريفاروكسابان وأبيكسابان على حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين

نزف كبير	لا نزف كبير	نسبة الخطر	فاصل ثقة %95	P-value
وارفارين (60 مريض)	5 (8.3%)	55 (91.7%)	-	-
ريفاروكسابان (80 مريض)	4 (5%)	76 (95%)	2.1-0.16	0.43
أبيكسابان (75 مريض)	2 (2.7%)	73 (97.3%)	1.59-0.06	0.163

خلال سنة من المتابعة ومقارنة بالوارفارين، تراقب استخدام ريفاروكسابان بانخفاض في مخاطر حدوث النزف الكبير (نسبة الخطر 0.6، فاصل ثقة 95% 2.1-0.16). في حين تراقب استخدام أبيكسابان بانخفاض أكبر في مخاطر حدوث النزف الكبير (نسبة الخطر 0.32، فاصل ثقة 95% 1.59-0.06).

4-2-4 - النزف داخل القحف:

حدث النزف في القحف لدى 5% من المرضى المعالجين بالوارفارين ولدى 2.6% من المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). بالنسبة لأدوية NOACs: جرى النزف في القحف لدى 3.8% من المرضى المعالجين بريفاروكسابان ولدى 1.3% من المرضى المعالجين بأبيكسابان. يوضح الجدول (20) تأثير مضادات الخثار الفموية على حدوث النزف الكبير مقارنة بالوارفارين.

الجدول (20): تأثير مضادات الخثار الفموية على حدوث النزف داخل القحف مقارنة بالوارفارين

نزف في القحف	لا نزف في القحف	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
وارفارين (60 مريض)	3 (5%)	57 (95%)	-	-
NOACs (155 مريض)	4 (2.6%)	151 (97.4%)	0.51	0.884
ريفاروكسابان (80 مريض)	3 (3.8%)	77 (96.2%)	0.75	0.36
أبيكسابان (75 مريض)	1 (1.3%)	74 (98.7%)	0.26	0.247

خلال سنة من المتابعة ومقارنة بالوارفارين، ترافق استخدام NOACs بانخفاض في مخاطر حدوث النزف داخل القحف (نسبة الخطر 0.51، فاصل ثقة 95% 0.11-2.2).

ترافق استخدام ريفاروكسابان بانخفاض في مخاطر حدوث النزف في القحف (نسبة الخطر 0.75، فاصل ثقة 95% 0.15-3.58). في حين ترافق استخدام أبيكسابان بانخفاض أكبر في مخاطر حدوث النزف داخل القحف (نسبة الخطر 0.26، فاصل ثقة 95% 0.02-2.4).

4-2-5- النزف الهضمي:

حدث النزف الهضمي لدى 3.3% من المرضى المعالجين بالوارفارين ولدى 1.29% من المرضى المعالجين بمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs). بالنسبة لأدوية NOACs: حدث النزف الهضمي لدى 1.25% من المرضى المعالجين بريفاوروكسابان ولدى 1.3% من المرضى المعالجين بأبيكسابان. يوضح الجدول (21) تأثير مضادات الخثار الفموية على حدوث النزف الهضمي مقارنة بالوارفارين.

الجدول (21): تأثير مضادات الخثار الفموية على حدوث النزف الهضمي مقارنة بالوارفارين

نزف هضمي	لا نزف هضمي	نسبة الخطر	فاصل ثقة %95	P-value
وارفارين (60 مريضاً)	2 (3.3%)	58 (96.7%)	-	-
NOACs (155 مريض)	2 (1.29%)	158 (98.71%)	0.37	0.32
ريفاوروكسابان (80 مريض)	1 (1.25%)	79 (98.75%)	0.37	0.418
أبيكسابان (75 مريض)	1 (1.3%)	74 (98.7%)	0.4	0.449

خلال سنة من المتابعة ومقارنة بالوارفارين، ترافق استخدام NOACs بانخفاض في مخاطر حدوث النزف الهضمي (نسبة الخطر 0.37، فاصل ثقة 95% 0.05-2.6).

ترافق استخدام كل من ريفاوروكسابان (نسبة الخطر 0.37، فاصل ثقة 95% 0.03-4) وأبيكسابان (نسبة الخطر 0.4، فاصل ثقة 95% 0.03-4.3) بانخفاضٍ متقاربٍ في مخاطر حدوث النزف الهضمي.

5-2- مقارنة نتائج العلاج بين ريفاروكسابان وأبيكسابان:

5-2-1- السكتة الدماغية الاحتشائية:

كان تأثير ريفاروكسابان في الوقاية من حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مماثلاً لتأثير أبيكسابان (نسبة الخطر 0.93، فاصل ثقة 95% 0.19-4.5) كما هو موضح في الجدول (22).

الجدول (22): تأثير ريفاروكسابان على حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مقارنةً بأبيكسابان

سكتة دماغية احتشائية	لا سكتة دماغية احتشائية	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value	
3 (4%)	72 (96%)	-	-	-	أبيكسابان (75 مريضاً)
3 (3.7%)	77 (96.3%)	0.93	4.5-0.19	0.935	ريفاروكسابان (80 مريضاً)

5-2-2- احتشاء العضلة القلبية:

كان تأثير ريفاروكسابان في الوقاية من حدوث احتشاء العضلة القلبية أقل من تأثير أبيكسابان (نسبة الخطر 1.87، فاصل ثقة 95% 0.17-20.2) بالرغم من عدم وجود دلالة إحصائية (P=0.604) كما هو موضح في الجدول (23).

الجدول (23): تأثير ريفاروكسابان على حدوث احتشاء العضلة القلبية مقارنةً بأبيكسابان

احتشاء عضلة قلبية	لا احتشاء عضلة قلبية	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value	
1 (1.3%)	74 (98.7%)	-	-	-	أبيكسابان (75 مريضاً)
2 (2.5%)	78 (97.5%)	1.87	20.2-0.17	0.604	ريفاروكسابان (80 مريضاً)

5-2-3- النزف الكبير:

حمل استخدام ريفاروكسابان خطراً أكبر مقارنةً باستخدام أبيكسابان لحدوث النزف الكبير (نسبة الخطر 1.87، فاصل ثقة 95% 0.35-9.9) بالرغم من عدم وجود دلالة إحصائية (P=0.46) كما هو موضح في الجدول (24).

الجدول (24): تأثير ريفاروكسابان على حدوث النزف الكبير مقارنةً بأبيكسابان

نزف كبير	لا نزف كبير	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
أبيكسابان (75 مريضاً) 2 (2.7%)	73 (97.3%)	-	-	-
ريفاروكسابان (80 مريضاً) 4 (5%)	76 (95%)	1.87	0.35-9.9	0.46

5-2-4- النزف داخل القحف:

حمل استخدام ريفاروكسابان خطراً أكبر مقارنةً باستخدام أبيكسابان لحدوث النزف في القحف (نسبة الخطر 2.8، فاصل ثقة 95% 0.29-26.4) بالرغم من عدم وجود دلالة إحصائية (P=0.365) كما هو موضح في الجدول (25).

الجدول (25): تأثير ريفاروكسابان على حدوث النزف داخل القحف مقارنةً بأبيكسابان

نزف في القحف	لا نزف في القحف	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
أبيكسابان (75 مريضاً) 1 (1.3%)	74 (98.7%)	-	-	-
ريفاروكسابان (80 مريضاً) 3 (3.8%)	77 (96.2%)	2.8	0.29-26.4	0.365

5-2-5 - النزف الهضمي:

حمل استخدام ريفاروكسابان خطراً مماثلاً لاستخدام أبيكسابان لحدوث النزف الهضمي (نسبة الخطر 0.93، فاصل ثقة 95% 0.05-14.7) كما هو موضح في الجدول (26).

الجدول (26): تأثير ريفاروكسابان على حدوث النزف الهضمي مقارنةً بأبيكسابان

نزف هضمي	لا نزف هضمي	نسبة الخطر	فاصل ثقة 95%	P-value
أبيكسابان (75 مريضاً)	1 (1.3%)	74 (98.7%)	-	-
ريفاروكسابان (80 مريضاً)	1 (1.25%)	79 (98.75%)	0.93	0.96

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

بمقارنة الجرعات القياسية لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) مع الوارفارين، لم يكن هنالك أي اختلافات حاسمة في خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الاحتشائية أو احتشاء العضلة القلبية. لا يمكن استبعاد الاختلافات الصغيرة مع ذلك. فضلاً عن ذلك، أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن خطر النزف الكبير على نحو عام عند إعطاء NOACs كان أقل من الوارفارين، وانطبقت هذه النتيجة على كل من النزف في القحف والنزف الهضمي.

مقارنة الفعالية:

فيما يتعلق بفعالية العلاج، لوحظت نتائج مماثلة في كل من التجارب العشوائية ذات الشواهد (RCTs) والدراسات القائمة على الملاحظة. في RCTs مثل دراسة ROCKET-AF (ريفاروكسابان) [9]، ودراسة ARISTOTLE (أبيكسابان) [10]، لم يختلف خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الاحتشائية أو احتشاء العضلة القلبية عن الوارفارين مع ريفاروكسابان أو أبيكسابان.

أبلغ تحليل تلوي أجراه Ntaios وزملاؤه [66] عام 2017 شمل 28 دراسة قائمة على الملاحظة عن معدلات مماثلة من السكتة الدماغية الاحتشائية واحتشاء العضلة القلبية مع جميع NOACs (أبيكسابان، وريفاروكسابان، ودابيغاتران) مقارنة بمضادات فيتامين K.

في دراسة Kjerpeseth وزملائه [22] في الترويج عام 2019 التي هدفت إلى مقارنة فعالية وأمان الوارفارين ومضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (دابيغاتران، وريفاروكسابان، وأبيكسابان) في الرّجفان الأذيني غير الصّمامي، خلصت الدراسة إلى أنه بعد عام واحد من المتابعة لعلاج الرجفان الأذيني غير الصّمامي بمضادات الخثار الفموية، كانت جميع NOACs فعالة مثل الوارفارين في الوقاية من السكتة الدماغية الاحتشائية.

بالمقابل، أبلغت دراسات أخرى عن تفوق مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) على الوارفارين في الوقاية من السكتة الدماغية الاحتشائية واحتشاء العضلة القلبية. في دراسة Chan وزملائه [18] في تايبوان عام 2019، ترافق كل من إيدوكسابان وأبيكسابان وريفاروكسابان بانخفاض خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الاحتشائية واحتشاء العضلة القلبية مقارنة بالوارفارين سواء عند استخدام NOACs بالجرعة القياسية أو الجرعة المنخفضة، واستمر انخفاض الخطر في المجموعات

الفرعية عالية الخطورة، بما في ذلك المصابين بأمراض الكلية المزمنة، والمرضى المسنين (≤ 75 عاماً)، والمرضى مع $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 4$.

في دراسة Graham وزملائه^[19] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2019، ترافق كل دواء من NOACs (دابيغاتران، وريفاروكسابان، وأبيكسابان) بانخفاض مخاطر الإصابة بالسكتة الدماغية الانصمامية الخثارية مقارنة مع الوارفارين.

أكد تحليل تلوي أجراه Carnicelli وزملاؤه^[67] عام 2022 من قاعدة بيانات COMBINE AF شمل 71683 مريضاً تفوق مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) على الوارفارين في الوقاية من السكتة الدماغية الاحتشائية واحتشاء العضلة القلبية.

مقارنة الأمان:

أظهرت الدراسة الحالية أن خطر النزف الكبير على نحو عام عند إعطاء NOACs كان أقل من الوارفارين، وانطبقت هذه النتيجة على كل من النزف داخل القحف والنزف الهضمي. فيما يتعلق بالنزف داخل القحف، أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود مخاطر أقل مع أبيكسابان مقارنة بريفاروكسابان. في حين كانت المخاطر متماثلة بين أبيكسابان وريفاروكسابان فيما يتعلق بالنزف الهضمي.

تتفق نتائج دراستنا مع معظم نتائج الدراسات العالمية. في دراسة Chan وزملائه^[18]، كانت جميع NOACs أقل عرضة للنزف الكبير من الوارفارين سواء عند استخدام NOACs بالجرعة القياسية أو الجرعة المنخفضة، واستمر انخفاض خطر النزف في المجموعات الفرعية عالية الخطورة، بما في ذلك المصابين بأمراض الكلية المزمنة، والمرضى المسنين (≤ 75 عاماً)، والمرضى مع $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 4$. ترافق أبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف الكبير مقارنة بريفاروكسابان ودابيغاتران، في حين أن خطر حدوث نزف كبير كان متماثلاً بين إيدوكسابان وأبيكسابان.

في دراسة Kjerpeseth وزملائه^[22] مقارنة بالوارفارين، كان خطر حدوث النزف الكبير أقل بنسبة 27% مع دابيغاتران، و27% مع ريفاروكسابان، و30% مع أبيكسابان. كان خطر النزف الهضمي أقل مع أبيكسابان مقارنة بريفاروكسابان ودابيغاتران.

أكد تحليل التلوي لعام 2022 الذي أجراه Carnicelli وزملاؤه^[67] تفوق مضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) على الوارفارين في تقليل خطر النزف الكبير.

من ناحية أخرى، في دراسة Aktan وزملائه^[20] في تركيا عام 2022 التي هدفت إلى مقارنة نتائج المتابعة طويلة المدى لمرضى الرجفان الأذيني المعالجين بمعاكسات فيتامين K مع مدة ضمن النطاق العلاجي (TTR) فعالة ومضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs)، خلصت الدراسة إلى عدم وجود فرق مهم في نتائج الفعالية والأمان بين الوارفارين مع TTR فعالة ومجموعة NOACs في مرضى الرجفان الأذيني.

سبب الخطر المرتفع نسبياً للنزف في القحف مع الوارفارين غير واضح. يمكن أن يكون التفسير المحتمل هو اضطراب الإرقاء من طريق تثبيط عامل التخثر VIIa، الذي يشكل معقدات مع عامل الأنسجة، الذي يُعبر عنه على نحو كبير في الأوعية الدماغية، ويكونان معاً البادئ الرئيسي لشلل التخثر^[68]. في دراسة من النرويج أجراها Gulati وزملاؤه^[69]، وجدت مخاطر متزايدة للنزف داخل القحف مع الوارفارين وريفاروكسابان وأبيكسابان مقارنة بعدم استخدام مضادات الخثار، في حين أن الخطر لم يزداد مع دابيغاتران. تتفق هذه النتيجة مع الخطر المنخفض على نحو خاص للنزف في القحف عند استخدام دابيغاتران في دراسة Kjerpeseth وزملائه^[22].

مقارنة ريفاروكسابان وأبيكسابان:

في الدراسة الحالية، كان تأثير ريفاروكسابان في الوقاية من حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مماثلاً لتأثير أبيكسابان ولكنه أقل في الوقاية من حدوث احتشاء العضلة القلبية. حمل استخدام ريفاروكسابان خطراً أكبر مقارنة باستخدام أبيكسابان لحدوث النزف الكبير، خاصة فيما يتعلق بخطر النزف داخل القحف (نسبة الخطر 2.8، فاصل ثقة 95% 0.29-26.4) وكان الخطر مماثلاً لاستخدام أبيكسابان لحدوث النزف الهضمي (نسبة الخطر 0.93، فاصل ثقة 95% 0.05-14.7).

أفاد تحليل التلوي الذي أجراه Ntaios وزملاؤه^[66] عام 2017 بوجود مخاطر أقل مع أبيكسابان مقارنة بريفاروكسابان لحدوث النزف الكبير، وهي نتيجة تتوافق مع نتائج دراستنا. وعلى عكس نتائج دراستنا، كانت المخاطر متماثلة بين أبيكسابان وريفاروكسابان فيما يتعلق بالنزف داخل القحف، في حين كان خطر النزف الهضمي أقل مع أبيكسابان مقارنة بريفاروكسابان.

في دراسة Kjerpeseth وزملائه^[22]، على عكس DOACs الأخرى، كان خطر جميع الأنواع الفرعية للنزف أقل مع أبيكسابان من الوارفارين. وجد تحليل التلوي للدراسات القائمة على الملاحظة التي تقارن دابيغاتران، وريفاروكسابان، وأبيكسابان أن أبيكسابان لديه أفضل مظهر فعالية/أمان^[70].

الجدول (27): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

Graham et al [19]	Kjerpeseth et al [22]	الدراسة الحالية	
الولايات المتحدة	النرويج	سوريا	مكان الدراسة
2019	2019	2023	عام الدراسة
183318 مريض وارفارين 106389 مريض ريفاروكسابان 73039 مريض أبيكسابان 86198 مريض دابيجاتران	6435 مريض وارفارين 7851 مريض ريفاروكسابان 10550 مريض أبيكسابان 5984 مريض دابيجاتران	60 مريض وارفارين 80 مريض ريفاروكسابان 75 مريض أبيكسابان	عينة الدراسة
ترافقت NOACs بفعالية أكبر من الوارفارين من حيث حدوث السكتة الدماغية واحتشاء العضلة القلبية	ترافقت NOACs بفعالية مشابهة للوارفارين من حيث حدوث السكتة الدماغية واحتشاء العضلة القلبية	ترافقت NOACs بفعالية مشابهة للوارفارين من حيث حدوث السكتة الدماغية واحتشاء العضلة القلبية	مقارنة الفعالية
ترافقت NOACs بانخفاض خطر الإصابة بالنزف الكبير مقارنة بالوارفارين	ترافقت NOACs بانخفاض خطر الإصابة بالنزف الكبير مقارنة بالوارفارين	ترافقت NOACs بانخفاض خطر الإصابة بالنزف الكبير مقارنة بالوارفارين	مقارنة الأمان
ترافق ريفاروكسابان بزيادة خطر حدوث النزف داخل القحف مقابل دابيجاتران ترافق دابيجاتران بانخفاض خطر حدوث النزف داخل القحف مقارنة مع أبيكسابان	ترافق أبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف داخل القحف أكثر من الوارفارين وريفاروكسابان	ترافق أبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف داخل القحف أكثر من الوارفارين وريفاروكسابان	حدوث النزف داخل القحف
ترافق ريفاروكسابان بزيادة خطر النزف الهضمي مقابل دابيجاتران وأبيكسابان. ترافق دابيجاتران بزيادة خطر حدوث النزف الهضمي مقارنة مع أبيكسابان	ترافق أبيكسابان بانخفاض خطر حدوث النزف الهضمي أكثر من الوارفارين وريفاروكسابان	لا فرق في الأمان بين الوارفارين أو أبيكسابان أو ريفاروكسابان بالنسبة لخطر الإصابة بالنزف الهضمي	معدل حدوث النزف الهضمي

الفصل الرابع: الخلاصة، المحدّات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

بمقارنة الجرعات القياسية لمضادات الخثار الفموية الحديثة (NOACs) (ريفاروكسابان وأبيكسابان) مع الوارفارين، لم يكن هنالك أي اختلافات حاسمة في الفعالية (خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الاحتشائية أو احتشاء العضلة القلبية).

من ناحية الأمان، أظهرت الدراسة الحالية أن خطر النزف الكبير على نحوٍ عامٍ عند إعطاء NOACs كان أقل من الوارفارين، وانطبقت هذه النتيجة على كل من النزف داخل القحف والنزف الهضمي.

عند مقارنة ريفاروكسابان مع أبيكسابان، كان تأثير ريفاروكسابان في الوقاية من حدوث السكتة الدماغية الاحتشائية مماثلاً لتأثير أبيكسابان ولكنه أقل في الوقاية من حدوث احتشاء العضلة القلبية. فيما يتعلق بالنزف في القحف، أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود مخاطر أقل مع أبيكسابان مقارنة بريفاروكسابان. في حين كانت المخاطر متماثلة بين أبيكسابان وريفاروكسابان فيما يتعلق بالنزف الهضمي.

2-4- المحدّات:

تكمُن قوة الدراسة الحالية في طبيعتها الاستباقية (prospective) حيث كان بالإمكان التأكد من فعالية العلاج وتشخيص الاختلالات الصمّية الخثرية والنزفية. ومع ذلك، تتمثل محدودية الدراسة الحالية بما يلي:

- حجم العينة المنخفض نسبياً مقارنة بالدراسات العالمية.
- لم يتمّ تقويم النطاق العلاجي لمجموعة الوارفارين، و لا يمكننا استبعاد احتمال أن تكون جداول الجرعات غير المناسبة لفترات طويلة قد أدت إلى عدم كفاية الفوائد السريرية والتأثير على الفعالية والأمان.

3-4-التوصيات:

تؤكدُ نتائجُ الدِّراسةِ الحاليَّةِ على التَّوصياتِ العالميَّةِ من حيثِ فعاليَّةِ وأمانِ مضادَّاتِ الخثارِ الفمويَّةِ الحديثةِ (NOACs) بالمقارنةِ مع الوارفارين لدى مرضى الرَّجفانِ الأذينيِّ.

نوصي بإجراء مزيدٍ من الدِّراساتِ تقارنُ بينَ NOACs والوارفارين في المجموعاتِ الفرعيَّةِ من المرضى، على سبيلِ المثالِ المرضى الذين يتلقون جرعاتٍ منخفضةٍ من NOACs، والمرضى ذوي الخطورةِ العاليةِ.

هناك حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدِّراساتِ لتلافي عيوبِ هذا البحثِ كتنقيحِ النطاقِ العلاجي لمجموعةِ الوارفارين، ودراسةٍ عددٍ أكبرٍ من المرضى بالإضافة إلى إجراء دراساتٍ متعدِّدةٍ المراكزٍ لتعميمِ النتائجِ.

المراجع:

1. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016; 18(10):1455-1490.
2. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e56-e528.
3. Hanley CM, Kowey PR. Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *J Thorac Dis* 2015; 7(2):165-171.
4. Markides V. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*. 2003;89(8):939-943. doi:10.1136/heart.89.8.939
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2137-2149.
7. Memon RA, Hamdani SSQ, Usama A, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Apixaban and Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(8):e27838.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, and the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Once-daily edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
13. Muraru D, Badano L, Peluso D et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiograph*. 2013; 26:618-28.
14. Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011;124:111–114
15. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-561.

16. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160–236.
17. Methavigul K, Yindeengam A, Krittayaphong R. Efficacy and safety outcomes of patients with atrial fibrillation compared between warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants based on SAMe-TT2R2 score. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):43.
18. Chan YH, Lee HF, See LC, et al. Effectiveness and Safety of Four Direct Oral Anticoagulants in Asian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Chest*. 2019;156(3):529-543. doi:10.1016/j.chest.2019.04.108
19. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596-604.e11. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
20. Aktan A, Güzel T, Aslan B, et al. Comparison of the real-life clinical outcomes of warfarin with effective time in therapeutic range and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Insight from the AFTER-2 trial. *Kardiol Pol*. 2023;81(2):132-140. doi:10.33963/KP.a2022.0287
21. Cho MS, Yun JE, Park JJ, et al. Outcomes After Use of Standard- and Low-Dose Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2018; STROKEAHA118023093. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023093
22. Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I, Karlstad Ø, Ellekjær H, Skovlund E. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221500. doi:10.1371/journal.pone.0221500
23. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9):1501-1517.
24. Aeschbacher S, O'Neal WT, Krisai P, et al. Relationship between QRS duration and incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018;266:84-88. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.050
25. Authors/Task Force Members: Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J. Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E. Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M. Kalman, Mark La Meir. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; 00, 1-125.
26. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: areport from the American Heart Association *Circulation*. 2012;125:e2–e220
27. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76

28. Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33:2054–2064.
29. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91:265.
30. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103:769.
31. SCHERF D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947; 64:233.
32. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91:265.
33. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108:668.
34. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, et al. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9:17.
35. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92:1954.
36. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:943.
37. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100:87.
38. Polyakova V, Miyagawa S, Szalay Z, et al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *J Cell Mol Med* 2008; 12:189.
39. Corradi D, Callegari S, Maestri R, et al. Heme oxygenase-1 expression in the left atrial myocardium of patients with chronic atrial fibrillation related to mitral valve disease: its regional relationship with structural remodeling. *Hum Pathol* 2008; 39:1162.
40. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res* 2000; 86:571.
41. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015; 79:495.
42. Sovari AA. Cellular and Molecular Mechanisms of Arrhythmia by Oxidative Stress. *Cardiol Res Pract* 2016; 2016:9656078.
43. Negi S, Sovari AA, Dudley SC Jr. Atrial fibrillation: the emerging role of inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10:262.
44. Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Circ Res* 2001; 89:E32.
45. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1457.

46. Wong CX, Ganesan AN, Selvanayagam JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*. 2016
47. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014; 16:965.
48. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156:2221.
49. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2369.
50. Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, et al. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013;35:967–984.e962.
51. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–1510.
52. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625–635.
53. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–1413
54. Senoo K, Proietti M, Lane DA, et al. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA and ORBIT bleeding risk scores in atrial fibrillation patients on warfarin. *Am J Med*. 2016;129:600–607
55. Blann AD, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Edoxaban versus placebo, aspirin, or aspirin plus clopidogrel for stroke prevention in atrial fibrillation: an indirect comparison analysis. *Thromb Haemost*. 2015;114:403–409.
56. Masoudi FA, Calkins H, Kavinsky CJ, et al. 2015 ACC/HRS/SCAI left atrial appendage occlusion device societal overview. *Heart Rhythm*. 2015;12:e122–e136.
57. Ansell J. Oral anticoagulant therapy: fifty years later. *Arch Intern Med*. 1993; 153:586–96.
58. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(Suppl):160S–98S.
59. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy. *Chest*. 2012;141(Suppl):e152S–84S
60. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12. <https://doi.org/10.1002/14651858>. CD008685.pub2.
61. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US emergency department visits for outpatient adverse drug events. 2013–2014. *JAMA*. 2016;316:2115–25.

62. Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists: a randomized trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:566–73.
63. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1–22.
64. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:122–133.
65. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and metaanalysis of the literature. *Eur Heart J.* 2015;36:1831–1838.
66. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017; 48(9):2494–503.
67. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 2022;145(4):242-255.
68. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg.* 2009; 108(5):1447– 52.
69. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, Oie LR, Jensberg H, Gulati AM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One.* 2018; 13(8):e0202575.
70. Mokhammad Fahmi Rizki Syaban, Yoga Waranugraha, Ardian Rizal, Nabila Erina Erwan, Khadijah Cahya Yunita, Icha Fariyah Deniyati Faratisha. Efficacy and Safety of Apixaban versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Sci J* 2022; 3(1): 28-36.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن مقارنة فعالية وأمان مضادات الخثار الفموية الحديثة مع الوارفارين عند مرضى الرجفان الأذيني، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً، يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور عمر قاسم
التوقيع:

اسم الباحث: د. بشير أحمد الرحال
التوقيع:

اسم المشارك أو من ينوب عنه:
توقيع المشارك أو من ينوب عنه:

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

مقارنة فعالية وأمان مضادات الخثار الفموية الحديثة مع الوارفارين عند مرضى الرجفان الأذيني

د. بشير الرحال

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
السوابق المرضية:		
السوابق الدوائية:		
الضغط الشرياني الانقباضي:		
الضغط الشرياني الانبساطي:		
إيكو القلب:		
التحاليل المخبرية عند بدء العلاج:		
سكر الدم الصيامي:	AST:	
البولة الدموية:	ALT:	
الكرياتينين:	الألبومين:	
مشعر CHA_2DS_2-VASc :		
مشعر HAS-BELD:		
النتائج أثناء المتابعة		
سكتة دماغية احتشائية:		
احتشاء عضلة قلبية:		
نزف بشكل عام:		
نزف كبير:		
داخل القحف:		
هضمي		

المُلخَص باللغة الإنكليزية (Abstract)

Background: Whether new oral anticoagulants (NOACs) are superior to warfarin in Syrian patients with nonvalvular atrial fibrillation remains unclear.

Aim: To compare effectiveness and safety of warfarin and the new oral anticoagulants (NOACs) rivaroxaban and apixaban in nonvalvular atrial fibrillation.

Materials and methods: A cross-sectional prospective study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between May 2022 and May 2023. The study consisted of 215 patients with nonvalvular atrial fibrillation on their anticoagulation drug. Patients were classified into two main groups according to the drug used as an anticoagulant: Group I: 60 patients take warfarin drug. Group II: 155 patients take NOACs (80 rivaroxaban and 75 apixaban). Main study outcomes included thromboembolic events (ischemic stroke or myocardial infarction), and major bleeding (intracranial or gastrointestinal).

Results: There was a non-significant difference between both groups regarding demographic data, comorbidities, CHA₂DS₂-VASc score, and HAS-BLED score. Compared to warfarin, the hazard ratios (HR) for ischemic stroke and myocardial infarction were 1.16 (95% CI 0.24–5.5) and 1.16 (95% CI 0.12–10.9), respectively. Compared with warfarin, each NOAC was associated with reduced risks of major bleeding. The NOACs were similar for ischemic stroke but rivaroxaban was associated with increased risks of myocardial infarction (HR=1.87; 95% CI 0.17-20.2) and intracranial hemorrhage (HR=2.8; 95% CI 0.29-26.4) compared to apixaban.

Conclusion: Among patients treated with standard dose NOAC for nonvalvular atrial fibrillation and warfarin users with similar baseline characteristics, rivaroxaban and apixaban were associated with a more favorable benefit-harm profile than warfarin. Among NOAC users, apixaban was associated with a more favorable benefit-harm profile than rivaroxaban.

Keywords: anticoagulants, atrial fibrillation, ischemic stroke, hemorrhage, warfarin

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific
Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Cardiovascular Medicine

Graduate student preparation

Basheer AL-Rahal

Supervisor

Prof. Dr. Omar AL-Kasem

2023

