



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر الفعّال لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان والتنبؤ بمضاعفاتها النزيفية أو الخثرية

رسالة مقدّمة لنيل درجة الدكتوراه في المناعة والمخبريات الدموية

إعداد

د. محمد رضا المونس

إشراف

أ.د. تهاني علي

عام 2025

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

صفحة قرار لجنة التحكيم

إلى المعلم الأول .. إلى من قال: "اطلبوا العلم من المهد إلى اللحد"، إلى من كانت أولى آيات الحكمة البالغة التي

قرأها "اقرأ.." ، إلى معلم الكتاب والحكمة .. إلى من هو على خلق عظيم .. إلى دُرّة عقد المرسلين محمد (ص)

إلى من ربياني صغيراً وظللاني بعطفهما كبيراً .. إلى تجلّي رحمة الله أُمّي وأبي

إلى كل من علمني حرفاً .. إلى أصحاب الفضل أساتذتي ومعلمي

إلى كل من كان إلى جانبي في مسيرتي ودعمي في طريق العلم .. إلى زوجتي وعائلتي وأصدقائي

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
11	الملخص
14	الجزء التمهيدي
14	المقدمة
15	مبررات البحث
16	أهداف البحث
17	الجزء الأول: أدبيات البحث
17	مراجعة للإرقاء وعوامل التخثر
17	الصفائح والخلايا البطانية
19	بروتينات التخثر
22	نظام حل الفيبرين
22	أنظمة البروتين المضادة للتخثر
25	الفرضية الحالية لبدء نظام الإرقاء
25	الأدوية المضادة للتخثر
26	مضادات التخثر الخالية
26	الهيبارين غير المجزأ
28	الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي
28	خماسيات السكريد الصناعية
29	مضادات التخثر الفموية
29	مضادات فيتامين ك
31	مضادات التخثر الفموية المباشرة

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

32	مضادات التخثر الفموية المباشرة المثبطة للثرومبين
32	مضادات التخثر الفموية المباشرة المثبطة للعامل العاشر المفعّل
33	الريفاروكسابان
40	اختبارات التخثر المستخدمة في الدراسة
40	زمن البروثرومبين
42	زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل
44	مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل
47	الاستطبابات لدى مرضى الدراسة
47	الرجفان الأذيني اللاصمامي
51	الانصمام الخثاري الوريدي
56	الجزء الثاني
56	منهج البحث وإجراءاته
56	خلفية البحث
57	أهداف البحث
57	تصميم الدراسة
57	مكان وزمان الدراسة
58	المجتمع والعينة البحثية
60	الاعتبارات الأخلاقية
60	محدودية الدراسة
61	المتغيرات المدروسة
61	خطة العمل
62	المواد والطرائق

64	تحليل البيانات والدراسة الإحصائية
65	عرض النتائج
66	توزيع المرضى على مجموعات للمقارنة والدراسة الإحصائية
73	مرضى المضاعفات النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات
77	مرضى المضاعفات الخثارية مقابل المرضى بدون مضاعفات
81	مقارنة نتائج المرضى مقسمين حسب الجرعة المستخدمة
82	دراسة المضاعفات النزفية حسب الجرعة
87	دراسة الترابط بين نتائج اختبارات التخثر في فترة الذروة
87	الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية السلبية والإيجابية للاختبارات المدروسة
88	اختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
89	اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
90	اختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
91	اختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
92	اختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية
93	اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية
94	اختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية
95	اختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية
96	تقييم الاختبارات بالاعتماد على قيم AUC لمخططات ROC للتنبؤ بالمضاعفات
97	المناقشة والدراسات المقارنة
103	الاستنتاج
104	التوصيات
105	المقترحات

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

106	قائمة المراجع
112	الملاحق
112	ملحق-1 نموذج الموافقة المستتيرة
113	ملحق-2 استمارة الدراسة
115	ملحق-3 معايير ROCKET AF لتقييم النزوف والختارات
116	ملحق-4 خلاصة نشره كاشف TECHNOCHROM® anti-Xa
120	ملحق-5 جداول نتائج المرضى
129	الملخص باللغة الإنكليزية
132	الغلاف باللغة الإنكليزية

فهرس الوسائل الإيضاحية

الصفحة	العنصر
	الرسوم التوضيحية
19	رسم توضيحي-1 : مخطط لتخثر الدم الفيزيولوجي
23	رسم توضيحي-2 : المثبطات الطبيعية للتخثر
26	رسم توضيحي-3 : آلية عمل الهيبارين وخماسيات السكريد الصناعية
33	رسم توضيحي-4 : الهياكل الكيميائية للينزوليد والريفاروكسابان
35	رسم توضيحي-5 : مخطط التركيز المصلي للريفاروكسابان بالنسبة للزمن
45	رسم توضيحي-6 : مبدأ مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل للمثبطات المباشرة
46	رسم توضيحي-7 : منحنى معايرة لدواء ريفاروكسابان وفقاً للمقايسة اللونية
	الجداول
20	جدول 1: بروتينات نظام التخثر في الدم
50	جدول 2: مشعر CHA2DS2-VASc
67	جدول 3: توزع المرضى حسب الجنس
68	جدول 4: توزع المرضى حسب المراكز والمشافي
69	جدول 5 : توزع المرضى حسب الاستطباب
70	جدول 6 : توزع المرضى حسب الجرعة
72	جدول 7: توزع المرضى حسب السوابق المرضية
73	جدول 8 : العمر والوزن لمجموعات المرضى\ مرضى النزوف وبدون مضاعفات

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

- 74 جدول 9 : نتائج الخضاب والصفائح لمجموعات المرضى\مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 75 جدول 10: نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي التقديري\مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 75 جدول 11: نتائج وظائف الكبد (خمائر الكبد والبيليروبين والألبومين)\ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 76 جدول 12: نتائج اختبارات التخثر : PT و aPTT \ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 77 جدول 13: نتائج anti-Xa assay \ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 77 جدول 14 : العمر والوزن لمجموعات المرضى\ مرضى الخثار وبدون مضاعفات
- 78 جدول 15 : نتائج الخضاب والصفائح لمجموعات المرضى\مرضى الخثار وبدون مضاعفات
- 78 جدول 16: نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي التقديري\مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 79 جدول 17: نتائج وظائف الكبد (خمائر الكبد والبيليروبين والألبومين)\ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 80 جدول 18: نتائج اختبارات التخثر : PT و aPTT \ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 80 جدول 19: نتائج anti-Xa assay \ مرضى النزوف وبدون مضاعفات
- 82 جدول 20: مقارنة نتائج اختبارات التخثر المرضى بين الجرعات المختلفة
- 84 جدول 21: المضاعفات النزفية حسب الجرعة- مرضى جرعة 20 مغ مرة باليوم (44 مريضاً)
- 86 جدول 22: المضاعفات النزفية حسب الجرعة- مرضى جرعة 15 مغ مرتين باليوم (12 مريضاً)
- 96 جدول 23: تقييم الاختبار بناء على قيمة AUC

المخططات

- 88 مخطط 1 : مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
- 89 مخطط 2: مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
- 90 مخطط 3 : مخطط ROC لاختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية
- 91 مخطط 4 : مخطط ROC لاختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

- مخطط 5: مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية 92
- مخطط 6 : مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية 93
- مخطط 7 : مخطط ROC لاختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية 94
- مخطط 8 : مخطط ROC لاختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية 95

عنوان البحث:

استخدام مقايصة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان والتنبؤ بمضاعفاتها النزيفية أو الخثارية.

Using of Anti Xa Activity Assay For Monitoring of Rivaroxaban Therapy and Prediction of Its Bleeding or Thrombotic Complications

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: في العقد الأخير ظهرت مضادات التخثر الفموية المباشرة كبديل عن مضادات فيتامين ك في الوقاية من السكتات الدماغية لدى مرضى الرجفان الأذيني كما في المعالجة والوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي. ومن أكثر أدوية هذه المجموعة الدوائية استخداماً ريفاروكسابان. وتتميز هذه الأدوية بأنه من الممكن تطبيقها بجرعات ثابتة وليست هناك توصيات للمراقبة الروتينية لوظيفة التخثر للمرضى الذين يتناولونها. وعلى الرغم من ذلك فقد أظهرت دراسات كثيرة أهمية تحديد الفعالية المضادة للتخثر لمضادات التخثر الفموية المباشرة عند الاشتباه بفرط أو نقص الفعل المضاد للتخثر في مثل حالات القصور الكلوي أو الكبدية أو حالات زيادة أو نقص الوزن الشديدين وغير ذلك لتجنب النزوف أو الحوادث الصمية الخثارية. واستخدمت لهذه الغاية اختبارات عديدة تتفاوت في ارتباط نتائجها مع المستويات المصلية للدواء والفعالية المضادة للتخثر والسريريات ذات الصلة. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم أهمية مراقبة مستويات الريفاروكسابان (كأحد مضادات التخثر الفموية المباشرة) عن طريق مقايصة فعالية مضادات العامل العاشر المفعّل Anti-Xa Activity Assay في جمهرة من المرضى المعالجين بالريفاروكسابان (مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثري الوريدي) ، ودراسة الترابط بين نتائج هذه المقايصة وبين الاختلالات النزفية أو الحوادث الخثارية.

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

الطرائق: تمّ جمع العينات من 70 مريضاً من مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي و مرضى الانصمام الخثاري الوريدي المراجعين لعدد من مشافي مدينة دمشق والمعالجين بالريفاروكسابان لمدة أسبوع على الأقل بجرعات: 15 ملغ مرة باليوم، 15 ملغ مرتين باليوم و 20 ملغ مرة باليوم بين حزيران 2022 وتشرين الأول 2023 ، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة منهم وتعبئة نموذج الاستبيان الخاص بالدراسة أُخِذَت العينات من المرضى في الأوقات المحددة ، زمن الذروة والغور ، تمّ إجراء الاختبارات المخبرية من مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa ، واختبارات التخثر الأساسية PT و aPTT والاختبارات الأخرى ، وبعدها تمّت مراقبة المرضى على مدى 6 أشهر لتسجيل حدوث أو عدم حدوث مضاعفة نزفية أو خثارية أثناء المعالجة.

النتائج: من بين المرضى كان هناك 25 مريضاً أصيبوا بنزيف أثناء العلاج (35.7%) و 3 مرضى أصيبوا بخثار (4.2%). بيّن تحليل نتائج اختبار anti-Xa أنّ تركيز الريفاروكسابان المقيس أعلى لدى المرضى الذين حدث لديهم نزف مقارنة بالمرضى الذين لم يحدث لديهم نزف في كل من أوقات الذروة والقاع ($P < 0.0001$)، وكذلك بالنسبة لاختباري PT و aPTT ، مع وجود ترابط بين نتائجهما مع نتائج اختبار anti-Xa في زمن الذروة. في حين كانت نتائج المرضى الذين تعرضوا للخثار أقل بشكل ملحوظ مقارنة بالمرضى الذين لم يتعرضوا للخثار في زمن الغور فقط ($p = 0.0465$) بينما أظهرت اختبارات anti-Xa و PT و aPTT في زمن الذروة عدم وجود فارق ذو أهمية إحصائية بين مجموعتي المرضى. وبناء على تحليل منحنى ROC للاختبارات تم حساب الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية للاختبارات ذات الأهمية الإحصائية.

الاستنتاج: إن إجراء اختبار Anti-Xa بفترة الذروة والغور أثناء المعالجة بالريفاروكسابان بالجرعات المدروسة ذو فائدة في التنبؤ بحدوث مضاعفات نزفية وكذلك بالنسبة لاختباري PT و aPTT في زمن الذروة ، وأما بالنسبة للمضاعفات الخثارية فلا يبدو أن الاختبارات المدروسة ذات فائدة في التنبؤ بها باستثناء اختبار anti-xa في فترة الغور. ونحتاج إلى دراسة أوسع لمعرفة إمكانية الاستفادة من النتائج السابقة لإعطاء توصيات بإجراء الاختبارات المدروسة أثناء المعالجة وتكرار إجراءات مراقبة المرضى المعالجين بريفاروكسابان.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

الكلمات المفتاحية: الرجفان الأذيني اللاصمامي NVAF، الانصمام الخثري الوريدي VTE، مضادات التخثر الفموية

المباشرة DOACs، ريفاروكسابان، مقايضة فعالية مضادات للعامل العاشر المفعّل anti-Xa activity assay.

الجزء التمهيدي

مقدمة:

في العقد الأخير ظهرت مضادات التخثر الفموية المباشرة DOACs كبديل عن مضادات فيتامين ك في الوقاية من السكتات الدماغية لدى مرضى الرجفان الأذيني كما في المعالجة والوقاية من الانصمام الخثري الوريدي.^[1] بعض أدوية هذه الزمرة هي مثبطات مباشرة للعامل العاشر المفعّل مثل ريفاروكسابان وأبيكسابان وإيدوكسابان ، وبعضها مثبطات مباشرة للثرومبين مثل دابيجاتران.^[1] وقد مثل دخول هذه الأدوية تقدماً كبيراً في المعالجة الفموية المضادة للتخثر. فهي على خلاف مضادات فيتامين ك تتميز بقلّة التداخلات بينها وبين الأدوية الأخرى ، ويكون حرائكياتها الدوائية أكثر قابلية للتنبؤ بها ما جعل من الممكن تطبيقها بجرعات ثابتة وهذا ما حد من الحاجة للمراقبة الروتينية لوظيفة التخثر.^[2]

وعلى الرغم من كل ما سبق فإن افتراض كون مراقبة هذه الأدوية أمراً غير ضروري قد تم اعتماداً على دراسات سريرية يعتبر فيها الكثير من المرضى غير مؤهلين للمشاركة فيها.^[3,4] وعلاوة على ذلك وفي بعض الحالات فإن تحديد الفعالية المضادة للتخثر لـ DOACs يكون أمراً ضرورياً لاتخاذ قرار سريري ، ومن هذه الحالات: النزوف أو الحوادث الصمية الخثارية أو التحضير لإجراء جراحي أو الاشتباه بفرط أو نقص الفعل المضاد للتخثر (مثل حالات القصور الكلوي أو الكبدي أو حالات زيادة أو نقص الوزن الشديدين ، أو تطبيقها مع أدوية ذات تأثير متداخل أو تغيير في تشريح السبيل المعدي المعوي).^[5-8]

وحسب بعض الدراسات فإن اختبارات التخثر الشاملة مثل زمن البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (PT,aPTT) ليست ملائمة تماماً لمراقبة DOACs وذلك لأن قيمها غير مرتبطة بالمستويات البلازمية لـ DOACs المقيسة ولأن تطاول أزمنتها لا يترافق دائماً مع التأثير المضاد للتخثر لـ DOACs.^[9]

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

استخدمت مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity Assay (بشكل غير شائع)

لقياس شدة التميع وضبط الجرعة للمرضى الذين يتناولون DOACs،^[10-12] وقد استخدمت هذه المقايضة سابقاً

أيضاً لقياس المستويات البلازمية للهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض. ولقد أظهرت هذه المقايضة

ترابطاً خطياً بين نتائجها وبين التراكيز البلازمية لـ DOACs.^[13-16]

هناك دراسات قليلة بينت ما إذا كان المرضى يستفيدون من التقييم المخبري لمستويات DOACs عن طريق

مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل ، وفي بعض الدراسات تم إثبات ترابط بين مستويات DOACs

المقيسة بطريقة مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل وبين حدوث مضاعفات كالنزوف أو عودة الخثار.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم أهمية مراقبة مستويات DOACs مثل ريفاروكسابان -الذي هو من أكثر أدوية هذه

المجموعة الدوائية استخداماً- عن طريق مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity

Assay في جمهرة من المرضى المعالجين به (مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثري

الوريدي) المراجعين لعدد من المشافي والمراكز التخصصية بدمشق، ودراسة الترابط بين نتائج هذه المقايضة

والمعطيات السريرية بما فيها ما يرتبط بدليل على حدوث نزف أو حادث خثاري.

مبررات إجراء البحث:

❖ على الرغم من عدم وجود توصيات للمراقبة الروتينية لوظيفة التخثر للمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر

الفموية المباشرة، تبرز أهمية تحديد الفعالية المضادة للتخثر لهذه الأدوية عند الاشتباه بفطر أو نقص الفعل

المضاد للتخثر (في مثل حالات القصور الكلوي أو حالات زيادة أو نقص الوزن الشديدين وغير ذلك) لتجنب

حدوث النزوف أو الحوادث الصمية الخثارية.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

- ❖ يمكن من خلال مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل تحديد المستوى المصلي لمضادات التخثر الفموية المباشرة ومنها الريفاروكسابان، وفي دراستنا سنتحرى الترابط بين مستويات الريفاروكسابان المقيسة بطريقة مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل وبين حدوث مضاعفات كالنزوف أو عودة الخثار.

أهداف البحث:

- ❖ قياس مستويات الريفاروكسابان عن طريق مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity Assay لدى مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثاري الوريدي.
- ❖ إجراء اختبارات التخثر الأساسية aPTT , PT للمرضى على العينات ذاتها التي سحبت للمقايضة السابقة.
- ❖ دراسة الترابط بين نتائج مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل وبين نتائج اختبارات التخثر الأساسية PT , aPTT.
- ❖ دراسة الترابط بين نتائج مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل والاختلاطات النزفية أو الحوادث الخثارية عند مرضى الدراسة.

الجزء الأول: أدبيات البحث Research literature

1-مراجعة للإرقاء وعوامل التخثر:

نظام الإرقاء الفيزيولوجي هو توازن منظم بدقة بين تكوين وإذابة الخثرات، ويتكون من جزأين رئيسيين. الجزء الأول هو مكونه الخلوي، والذي يتكون في الغالب من الصفائح والخلايا البطانية ولكنه يشمل أيضاً العدلات والوحيدات. الجزء الثاني هو مجموعة كبيرة من بروتينات البلازما التي تشارك في تكوين الخثرات (التخثر)، وإذابة الخثرات (حل الفيبرين)، وعمل المواد الطبيعية مثبطات السيرين بروتيناز (مضادات التخثر) التي توقف نشاط عدد من إنزيمات أنظمة التخثر والتحلل الفيبريني.^[17]

1-1 الصفائح والخلايا البطانية

تتضمن عملية الإرقاء الطبيعية التفاعل بين المكونات الخلوية والبروتينات المشاركة في تكوين الخثرة وتحللها. تمارس البطانة التي تبطن جدار الأوعية الدموية في حالة فيزيولوجية عملاً مضاداً للتخثر. عندما يتم خرق سلامة الأوعية الدموية، تبدأ عملية تخثر الدم.

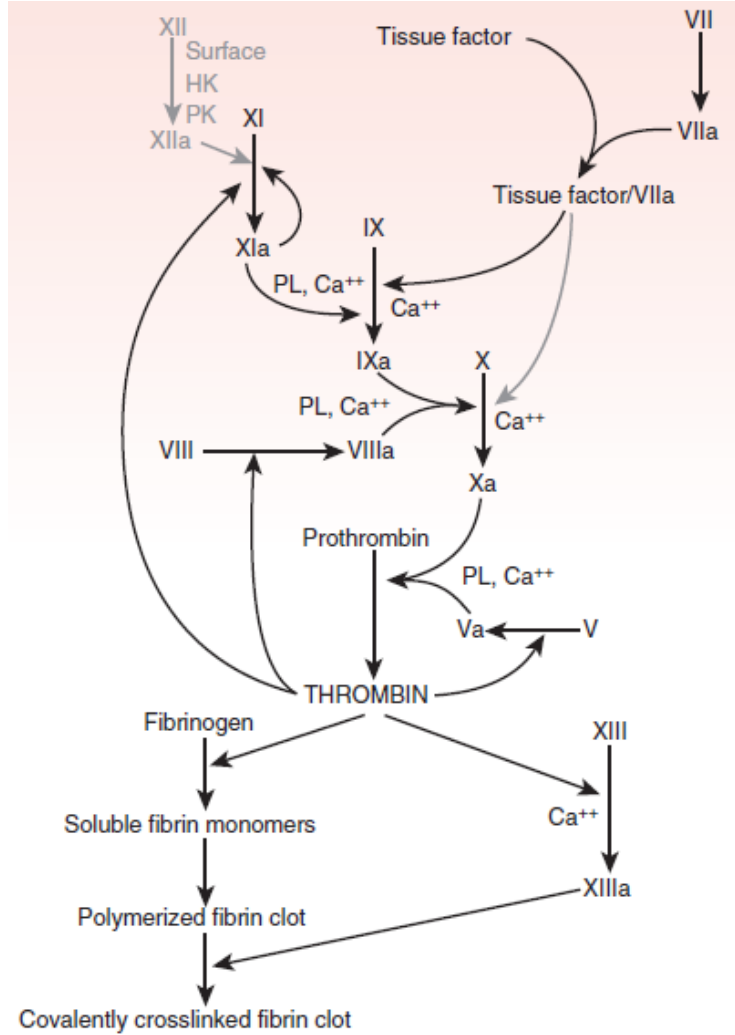
عندما يُصاب جدار الأوعية الدموية ينكشف الكولاجين، وتلتصق الصفائح بموقع الإصابة.^[17] يساعد عامل فون ويلبراند الصفائح على الالتصاق بجدار الأوعية الدموية المصابة من خلال الارتباط بكل من الكولاجين المكشوف ومعقد مستقبل الصفائح GP Ib مع العوامل V و IX.^[18] ينشط هذا الالتصاق الصفائح، مما يؤدي إلى بدء سلسلة من الإشارات داخلها. تطلق الصفائح المحفزة محتويات حبيباتها، وتجند صفائح دموية إضافية للتجمع مع تلك الملتصقة بالفعل، وتوفر سطحاً يساعد على تفعيل عوامل التخثر المتعددة.^[18] علاوة على ذلك، في الدم الجاري، يتم تفعيل العامل الثاني عشر تلقائياً إذا تعرض للكولاجين أو في وسط من الصفائح المفعلة، مما

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

يؤدي إلى سلسلة من الأحداث التحليلية البروتينية التي تنتج الثرومبين.^[17] تعمل هذه الأحداث مجتمعة على تعزيز تكوين الخثرة كحدث فيزيولوجي.

بمجرد تفعيل البروثرومبين وتحوله إلى ثرومبين في الحيز داخل الأوعية الدموية، يحفز الثرومبين الناتج البطانة لزيادة تنظيم العامل النسيجي، ويشكل العامل النسيجي معقدًا مع العامل النسيجي السابع. يحول معقد العامل السابع - العامل النسيجي العامل التاسع إلى العامل التاسع المفعّل والذي يحول العامل العاشر إلى العامل العاشر المفعّل (رسم توضيحي -1). في وجود العامل النسيجي الخامس من الكبد أو البطانة المصابة، يحول العامل العاشر المفعّل البروثرومبين (FII) إلى الثرومبين (FIIa). في ظل الظروف العادية، يكون المكون المحدد للسرعة لتكوين معقد البروثرومبيناز والتوليد النهائي لنشاط الثرومبين هو تركيز العامل العاشر المفعّل. ثم يقوم الثرومبين بتحليل الفيبرينوجين لتكوين الفيبرين.^[19]

كما يعد الثرومبين منشطًا فيزيولوجيًا رئيسيًا للصفائح الدموية، جنبًا إلى جنب مع غيرها من المحفزات مثل الكولاجين، وADP، وعامل تفعيل الصفائح، والأدرينالين. عندما يتم تفعيل الصفائح، تصبح أغشيتها موقعًا لتكوين المزيد من الثرومبين. توفر الصفائح المفعلة المصدر الأكثر أهمية للفوسفوليبيدات المشحونة سلبًا (فوسفاتيديل سيرين بشكل أساسي) والأغشية المسببة للتخثر اللازمة لعمل عوامل التخثر في مرحلة الانتشار.^[19]



رسم توضيحي 1 مخطط لتخثر الدم الفيزيولوجي، مأخوذ من كتاب (Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods 24th ed 2022) صفحة 829.

Ca^{++} شوارد الكالسيوم ، معقدات الفوسفوليبيد (PL) والبروتين الموجودة على الأغشية السطحية للصفائح الدموية في الجسم الحي. لاحظ أن علامات عوامل "طور التماس" تظهر باللون الرمادي. وعلى الرغم من أن العامل الحادي عشر يتم تفعيله بواسطة العامل الثاني عشر على سطح في ظل ظروف اصطناعية في المختبر، مثل زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (AaPTT)، إلا أنه لا يُعتقد أن هذا المسار يساهم في وقف النزيف الفيزيولوجي الطبيعي. وعلى نحو مماثل، في حين أن عامل الأنسجة FVIIa-TF يمكنه تفعيل X إلى Xa مباشرة في اختبار زمن البروثرومبين (PT) في المختبر في ظل الظروف التي يتم فيها استخدام تركيزات فوق الفيزيولوجية من TF، فإن هذا التفاعل يظهر باللون الرمادي لأنه لا يساهم بشكل كبير في تكوين الخثرة في ظل الظروف الفيزيولوجية الطبيعية في الجسم الحي. يبدأ التخثر الطبيعي في الجسم الحي عندما يتوفر ما يكفي من TF/FVIIa لتفعيل FIX إلى FIXa. بعد ذلك، يعمل FIXa في وجود FVIIIa على تفعيل FX إلى FXa، والذي بدوره ينشط البروثرومبين إلى ثرومبين في وجود FVa. لا يكفي الثرومبين بعد ذلك بتخثر الفيبرينوجين وتفعيل الصفائح الدموية، بل يمارس أيضاً ردود فعل إيجابية بالغة الأهمية من خلال تفعيل كل من العامل الثامن والعامل الخامس. يُعتقد أن التضخيم الفيزيولوجي لتكوين الثرومبين ينتج عن تفعيل الثرومبين للعامل الحادي عشر إلى العامل الحادي عشر، مما يوفر مساراً إضافياً لتفعيل FIX.

1-2 نظام التخثر

1-2-1 بروتينات التخثر

تتكون البروتينات التي تشكل نظام التخثر من زيموجينات وعوامل مساعدة (الجدول 1). يمكن تصنيف زيموجينات (طلائع أنزيمات) نظام التخثر إلى زيموجينات مرتبطة بالفوسفوليبيد وزيموجينات مرتبطة بالسطح.^[19]

جدول 1 بروتينات نظام التخثر في الدم

الزيموجينات المرتبطة بالسطح	الزيموجينات المرتبطة بالفوسفوليبيد (معتمدة على فيتامين ك)	العوامل المساعدة والركائز
العوامل XII و XI والبريكالكرين	العوامل VII و IX و X و II والبروتين C	العوامل VIII و V و I والبروتين S والكينينوجين عالي الوزن الجزيئي

تشكل الزيموجينات المرتبطة بالفوسفوليبيد نظام الإرقاء المهم فيزيولوجياً. تعتمد هذه البروتينات على فيتامين ك. فيتامين ك مطلوب لتفاعل غاما كربوكسيل أساسي يحدث على بقايا حمض الجلوتاميك لكل من هذه البروتينات الموجودة في مناطقها الطرفية الأمينية يسمح تفاعل الكربوكسيل هذا لهذه البروتينات بالارتباط بالفوسفوليبيد وأغشية الخلايا، حيث يتم تفعيلها، وبدون هذا التفاعل لا تعمل هذه البروتينات بشكل طبيعي في نظام الإرقاء. تشمل طلائع الأنزيمات FX و FIX و FVII و FII.^[21]

البروتين C هو زيموجين مرتبط بالفوسفوليبيد يعتمد على فيتامين ك، ولكن عند تفعيله يعمل كمثبط،

والبروتين S هو عامل مساعد للبروتين C المفعّل ويعتمد أيضاً على فيتامين ك.^[21]

إن طلائع الأنزيمات المرتبطة بالسطح هي بروتينات نظام الكالكرين/الكينين في البلازما (الجدول 1).

تشمل طلائع الأنزيمات المرتبطة بالسطح FXII وبريكالكرين و FXI. وتُعرف هذه طلائع الأنزيمات هذه أيضاً باسم

نظام التماس لأن FXII يتم تفعيله تلقائياً عند ارتباطه بسطح مشحون سلباً، مثل أنبوب زجاجي وعدد من المواد

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

الفيزيولوجية، وتسمح ظاهرة التفعيل التلقائي لـ FXII بإجراء اختبار مخبري شائع، وهو زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (aPTT)، والذي يستخدم لتقييم سلامة نظام التخثر.^[21]

وعلى الرغم من أنها ضرورية للغاية لزمن تخثر مخبري طبيعي، فإن بروتينات نظام الكاليكرين/الكينين في البلازما لا تلعب دورًا في الإرقاء. وتشارك هذه البروتينات (العامل الثاني عشر، وبريكاليكرين، والكينينوجين ذو الوزن الجزئي العالي) في تنظيم ضغط الدم، وانهلال الفيبرين، والالتهاب، وتكوين الأوعية الدموية، والتخثر.^[20-23] يمكن اعتبار العوامل المساعدة في نظام التخثر بمثابة مستقبلات لبروتينات التخثر. على سبيل المثال يعمل الكينينوجين ذو الوزن الجزئي العالي على تسريع تفعيل البريكاليكرين والعامل FXI بواسطة العامل FXIIa. ويعمل العاملان VIIIa و Va على تسريع تفعيل العامل FX والبروثرومبين، على التوالي، بواسطة العاملين IXa و Xa. ويعمل كل عامل مساعد أيضًا كركيزة لإنزيم واحد أو أكثر يشارك في تكوينه وتعطيله، وبالتالي فإن الكينينوجين ذو الوزن الجزئي العالي هو ركيزة للعامل FXIIa، والكاليكرين البلازمي، والعامل FXIa.^[22]

العاملان VIII و V هما ركيزتان للثرومبين، والعاملان VIIIa و Va هما ركيزتان للبروتين C المنشط. والفيبرينوجين هو ركيزة للثرومبين. العامل الثامن (العامل المضاد للهيوفيليا) هو بروتين وزنه 330 كيلو دالتون. وعند تفعيله إلى العامل الثامن المفعّل يعمل كعامل مساعد للعامل التاسع المفعّل في تفعيل العامل العاشر. ويرتبط غيابه بأشد اضطراب نزيف معترف به سريريًا، وهو الهيموفيليا أ. والعامل الخامس هو أيضًا بروتين وزنه 330 كيلو دالتون، وعند تفعيله إلى العامل الخامس المفعّل يعمل كعامل مساعد للعامل العاشر في تفعيل البروثرومبين إلى الثرومبين.^[22]

والفيبرينوجين هو بروتين وزنه 330 كيلو دالتون وهو ليس فقط الركيزة الرئيسية للثرومبين (FIIa) ولكنه أيضًا جزيء الالتصاق الرئيسي الذي يخدم جميع الصفائح. وعندما يتم تحلله بواسطة الثرومبين، يتم تكوين مونومير فيبرين. ويرتبط هذا المونومير من طرف إلى طرف ومن جانب إلى جانب لتكوين علكة فيبرين بواسطة العامل الثالث عشر المفعّل.^[24]

1-2-2 نظام حل الفيبرين

يتكون نظام حل الفيبرين من بروتيازات قادرة على موازنة تكوين الخثرة وحل الفيبرين وإذابة الخثرة، وأهمها البلازمينوجين.

يتم تفعيل البلازمينوجين إلى بلازمين بواسطة عدة منشطات نسيجية من خلايا البطانة الوعائية والعدلات والوحدات ، وجزء البلازمين المفعّل هو بروتياز قوي، وهو يتعرف على ركائز متعددة. يقوم البلازمين بتحطيم الفيبرينوجين الذوّاب لإنتاج منتجات تحلل الفيبرينوجين ، وكذلك يقول بتحطيم الفيبرين معطياً منتجات تحلل الفيبرين.^[25]

يقوم البلازمين أيضاً بحل الفيبرين غير الذوّاب والمترايط، عندما يفعل ذلك فإنه يحرر القطع D-dimer ، ويشير وجود D-dimer القابل للذوبان إلى أن الثرومبين قد تم تكوينه أولاً، ثم تكوين جزيئات الفيبرين غير الذوّابة ثم تكوين شبكة من خيوط الفيبرين بواسطة العامل الثالث عشر المفعّل ، وأخيراً تم تكوين البلازمين وشق علاقة الفيبرين المترابطة غير القابلة للذوبان.^[25]

1-2-3 أنظمة البروتين المضادة للتخثر

يتم تنظيم التخثر بشكل صارم بواسطة مضادات التخثر الطبيعية ونظام تحلل الفيبرين لتجنب تكوين الخثرات وامتدادها. وهناك ثلاثة أنظمة رئيسية مضادة للتخثر هي: نظام البروتينين C/S، ونظام مثبط السيرين البروتيني في البلازما مثل مضاد الثرومبين 3 (anti-thrombin III) ، و TFPI مثبط سبيل العامل النسيجي.^[26]

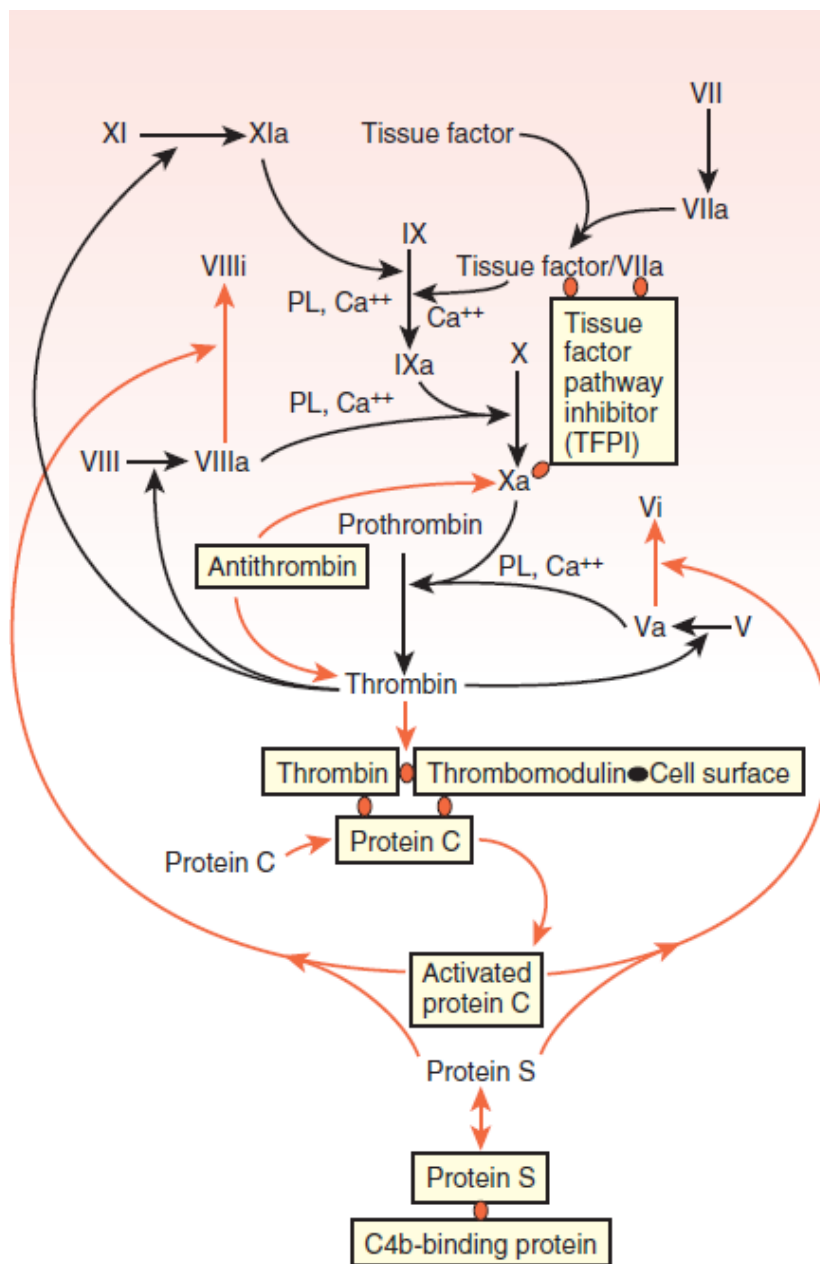
❖ نظام البروتينين C/S: البروتين C هو بروتين يعتمد على فيتامين ك بوزن 62 كيلو دالتون، وعند تفعيله يصبح إنزيمًا يعمل كمثبط. يتم تفعيل بروتين C عندما يرتبط الثرومبين ببروتين الخلايا البطانية المسمى

الثرومبومودولين وينتج عن ذلك بروتين C المفعّل APC. البروتين S هو بروتين يعتمد على فيتامين ك وزنه 69 كيلو دالتون، وهو ليس إنزيمًا. إنه عامل مساعد أو مستقبل للبروتين C المنشط على أغشية الخلايا. يسمح للبروتين C المنشط بالارتباط بأسطح الخلايا بطريقة توجهه إلى تعطيل العاملين Va و VIIIa ، وبالتالي، يعمل البروتين C المفعّل على تقليل تكوين الثرومبين، وتحفيز انحلال الفيبرين.^[27]

❖ مضاد الثرومبين 3 (anti-thrombin III) عبارة عن بروتين وزنه 58 كيلو دالتون يثبط كلاً من عوامل التخثر التالية: IIa و Xa و VIIa و IXa و Xla والكاليكريين و XIIa. ويمارس تأثيره المضاد للتخثر في المقام الأول عن طريق تثبيط العوامل IIa و Xa (الرسم التوضيحي-2). يحتوي مضاد الثرومبين على موقع لربط الهيبارين ، وتتعرّز قدرة مضاد الثرومبين على العمل كمثبط لإنزيمات بروتين التخثر من خلال الهيبارينات الداخلية والخارجية. وفي الواقع، إن وجود مضاد الثرومبين هو الذي يعطي الهيبارين قدرته المضادة للتخثر.^[28]

❖ مثبط مسار عامل الأنسجة (TFPI): هو أقوى مثبط لمعقد العامل النسيجي- العامل السابع المفعّل. في ظل الظروف الفيزيولوجية، يمارس TFPI تأثيراته المثبطة من خلال تكوين معقد رباعي مع FVIIa و TF و FXa (الرسم التوضيحي-2).^[29]

❖ البروستاسيكلين (PGI2) وأكسيد النيتريك (NO) والثرومبوسبوندين-5:^[30] تعبر الخلايا البطانية عن إنزيم السيكلوأوكسجيناز-2 الذي ينتج البروستاسيكلين (PGI2) من حمض الأراشيدونيك. إن البروستاسيكلين PGI2 هو موسع للأوعية الدموية، ويمنع تجمع الصفائح. كما تعبر الخلايا البطانية أيضاً عن إنزيم أكسيد النيتريك سينثاز، وتطلق أكسيد النيتريك (NO) وهو موسع قوي للأوعية الدموية، كما أنه يثبط التصاق الصفائح وتجمعها. يتم إطلاق الثرومبوسبوندين-5 من قبل الصفائح المنشطة. ويثبط الثرومبين ويعمل كمضاد طبيعي للتخثر.



رسم توضيحي 2 المثبطات الطبيعية للتخثر، مأخوذ من كتاب (Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods 24th ed 2022) صفحة 832.

يوضح الشكل الأنظمة الرئيسية الثلاثة المضادة للتخثر؛ مضاد الثرومبين (AT) ومكونات مسار البروتين C (الثرومبومودولين، البروتين C، البروتين S)؛ ومثبط مسار عامل الأنسجة (TFPI).

1-4 الفرضية الحالية لبدء نظام الإرقاء

يعد تنظيم التعبير عن العامل النسيجي آلية تحكم رئيسية لبدء الإرقاء. لا يكون العامل النسيجي مفعلاً بالكامل على الخلايا السليمة، ويصبح قادراً على تفعيل التخثر عندما يتم تعديل خصائص غشاء الخلية. تسمى هذه العملية "فك تشفير" العامل النسيجي "المشفّر" (decryption of encrypted TF)، ولا تزال غير مفهومة تماماً.^[19]

إنّ العامل النسيجي في الخلايا البطانية والكريات البيضاء هو البؤرة الأولية التي تؤدي إلى الإرقاء والتخثر عن طريق ارتباطه بالعامل السابع المفعّل.^[31] وعلى الرغم من أن تفاعلات التخثر المعتمدة على العامل النسيجي يتم تنشيطها بسرعة بواسطة TFPI، فإذا كان الحافز لتكوين الثرومبين قوياً بدرجة كافية، فإن التخثر يستمر من خلال تفعيل FXI بواسطة الثرومبين. ويؤدي تفعيل FXI إلى FXIa إلى زيادة تفعيل FIX وفي النهاية زيادة تكوين الثرومبين.^[32]

2-الأدوية المضادة للتخثر

أو ما يعرف بشكل شائع بالمميعات ، وهي مستحضرات دوائية تمنع أو تنقص من تخثر الدم وتطيل أزمنا التخثر ، ويمكن تصنيفها إلى صنفين رئيسيين : مضادات التخثر الخلالية ومضادات التخثر الفموية.^[33]

1-2 مضادات التخثر الخلالية : وتتضمن

1-1-2 الهيبارين غير المجزأ UFH:

الهيبارين عبارة عن بوليمر طبيعي من الغلوكوز أمينوغليكسان الكبريتي ذو وزن جزيئي وسطي 15000 دالتون، يتم تحضيره من الغشاء المخاطي للأمعاء الخنازير. يمارس الهيبارين تأثيره المضاد للتخثر عن طريق الارتباط ببروتين البلازما مضاد الثرومبين 3 (AT III) الذي بدوره يثبط كلاً من العامل IIa والعامل Xa (الرسم التوضيحي 3). تشمل التأثيرات الإضافية للهيبارين إطلاق مثبط مسار عامل الأنسجة، وزيادة منشط البلازمينوجين في الأنسجة وبالتالي انحلال الفيبرين، وإضعاف وظيفة الصفائح الدموية.^[34]

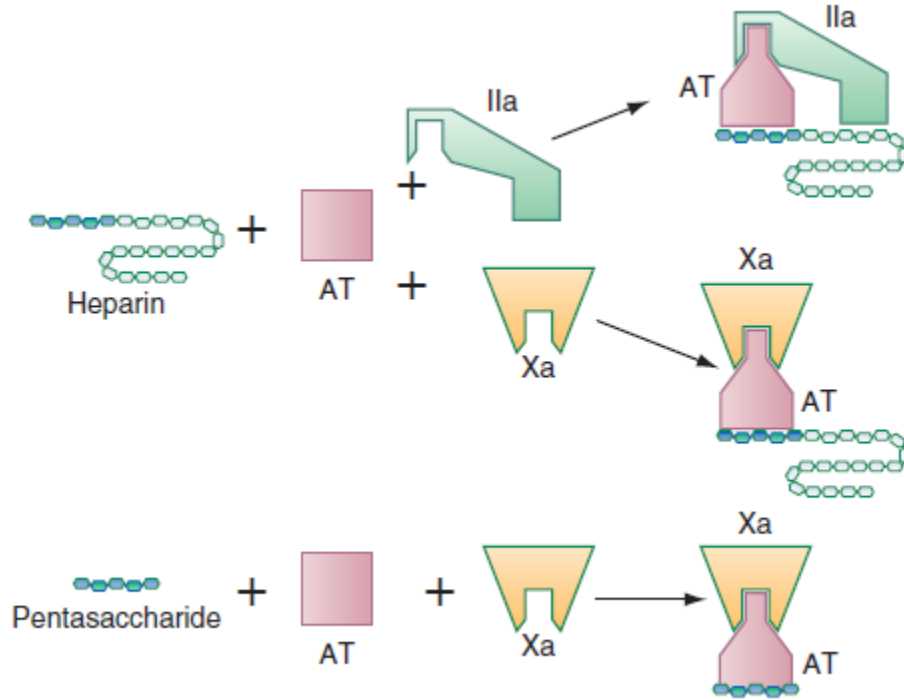
يتراوح العمر النصف للهيبارين من 30-60 دقيقة بعد الإعطاء الوريدي حسب الجرعة المعطاة، ويعطى الهيبارين عن طريق التسريب الوريدي في معالجة الانصمام الخثاري الوريدي وتحت الجلد للوقاية من الخثار. يمكن استخدام مجموعة متنوعة من الأساليب المخبرية لقياس UFH، وتشمل: اختبار زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT، وزمن الثرومبين TT، ومقايسة الفعالية المثبطة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa assay، وزمن التخثر المنشط (ACT).^[33, 34]

بالنسبة للمرضى الذين يتلقون الهيبارين لعلاج VTE، وكذلك لمعظم الاستطابات غير الجراحية الأخرى للعلاج بـ UFH، فإن اختبار aPTT هو الاختبار الأكثر استخداماً. تاريخياً، حدد الهدف من المعالجة زيادة بمقدار 1.5 إلى 2.5 ضعف في زمن aPTT للمريض بالنسبة إلى الزمن المرجعي الطبيعي للمختبر لـ aPTT، وبالنسبة للمرضى الذين لديهم تطاول في زمن aPTT قبل بدء العلاج بالهيبارين، يتم استخدام طريقة أكثر نوعية مثل اختبار مقايسة الفعالية المثبطة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa assay.^[35]

تتضمن التأثيرات الجانبية للهيبارين نقص الصفائح المحرض بالهيبارين HIT والذي قد يصيب 10-30% من الحالات ، والتأثيرات الأخرى تتضمن النزوف وارتفاع أنزيمات الكبد وغيرها. في بعض الحالات قد نشاهد حالة

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

تسمى مقاومة الهيبارين ، وهي حالة تتطلب استخدام عيارات عالية جداً من الهيبارين للوصول إلى القيم الهدفية ل aPTT، ربما تنجم عن خثار شديد بسبب انطلاق بروتينات رابطة للهيبارين أو تنجم عن المستويات العالية من العامل الثامن ،أو عن عوز مضاد الثرومبين 3 (AT III)، أو عن حالة نقص الصفائح المحرض بالهيبارين أو عن حالات أخرى كالبذانة والسرطانات.^[35]



رسم توضيحي 3 آلية عمل الهيبارين وخماسيات السكرية الصناعية في تعزيز فعل مضاد الثرومبين. مأخوذ من كتاب (Henry's

clinical diagnosis and management by laboratory methods 24th ed 2022 صفحة 882.

إن ارتباط تسلسل خماسي السكرية المحدد للهيبارين الموجود في الهيبارين غير المجزأ (UFH) والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) أو في صورة معزولة (فونداپارينوكس) بمضاد الثرومبين (AT) ينتج عنه تغير في تكوين AT كافٍ لتنشيط عامل البروتيناز السيريني Xa.

كما يتطلب التنشيط الفعال للثرومبين (العامل IIa) التفاعل المباشر مع منطقة من جزيء الهيبارين تختلف عن تسلسل خماسي السكرية، مما يستلزم تسلسل غلوكوزأمينوغليكان أطول. وتكون مناطق ربط الثرومبين هذه أكثر توفراً بشكل طبيعي في الهيبارين غير المجزأ مقارنة بمنتجات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي.

2-1-2 الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMWH :

مثل Enoxaparin و Tinzaparin و Dalteparin وغيرها ، وهي جزيئات تشتق من الهيبارين غير المجزأ عبر نزع بلمرة كيميائي أو أنزيمي ينتج عنه جزيئات أصغر حجماً تتراوح بين 4000-5000 دالتون وتتألف من حوالي 15 وحدة سكرية.

تمارس الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي فعلها بالارتباط بمضاد الثرومبين 3 (AT III) أيضاً وتسبب تثبيط العامل العاشر المفعّل بدرجة أكبر من العامل الثاني وذلك يتعلق بطول سلسلة جزيئات LMWHs ، حيث يحتاج العامل الثاني ليتم تثبيطه بمضاد الثرومبين إلى سلسلة أطول بقليل (الرسم التوضيحي 3).

إن العمر النصفى لـ LMWHs لا يعتمد على الجرعة ويتراوح من 3 إلى 6 ساعات بعد الحقن تحت الجلد، وتتميز عن الهيبارين غير المجزأ أن منحني الاستجابة-الجرعة أكثر قابلية للتنبؤ به، ما يعني القدرة على تطبيقها بجرعات ثابتة اعتماداً على وزن الجسم ولا تحتاج عادة إلى مراقبة دورية شديدة ، ولكن بسبب كون إطارها كلوياً فهناك حاجة لإنقاص جرعتها في حالات القصور الكلوي. يمكن مراقبة مستويات LMWHs إذا لزم الأمر عن طريق اختبار مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Assay. [33, 34]

2-1-3 خماسيات السكريد الصناعية :

مثل Fondaparinux وتشبه إلى حد ما الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي ، ولكن سلسلتها أقصر حيث تتألف من خمس وحدات سكرية فقط. وبسبب هذا القصر فتأثيرها يقتصر على تثبيط العامل العاشر المفعّل فقط. العمر النصفى لها طويل (17 ساعة وسطياً) وتعطى تحت الجلد بجرعة وحيدة في اليوم، ويمكن استخدامها كبديل عن الهيبارينات الأخرى لعلاج مرضى الانصمام الخثاري الوريدي VTE والوقاية منه، وفي حالة نقص الصفائح المحدث

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

بالهيبارين. وهي ليست بحاجة إلى مراقبة دورية عموماً، تأثيرها على أزمنة PT و aPTT ضعيف (بضع ثوان) ويتم قياس مستوياتها عن طريق مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa assay، وكما هو الحال في LMWHs ينبغي تعديل الجرعة لمرضى القصور الكلوي حيث إن تصفية الدواء كلوية. [33, 34]

2-2 مضادات التخثر الفموية: وتتضمن

2-2-1 مضادات فيتامين ك : وعلى رأسها الدواء المميع الأكثر شهرة : الوارفارين Warfarin.

إن عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين ك هي العامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر. وهي تحتاج إلى كرسلة غاما (Gama carboxylation) بتوسط فيتامين ك لتنتج طليعة عامل التخثر، ويسبب إعطاء مضادات فيتامين ك إنتاج بروتينات تخثر ناقصة الكرسلة أو عديمة الكرسلة ما ينقص من فعلها المضاد للتخثر.

يبلغ العمر النصفى للوارفارين في البلازما من 20 إلى 60 ساعة بمتوسط 40 ساعة. وعلى الرغم من أن مضادات فيتامين ك سريعة الامتصاص إلا أن تأثيرها الكامل لا يحصل قبل حوالي 5 أيام ريثما تنخفض فعالية جميع عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين ك. يتم تقييم درجة منع تخثر الدم باستخدام الوارفارين عادةً عن طريق قياس زمن البروثرومبين (PT)، ويرجع التطاول الأولي لزمن البروثرومبين في المقام الأول إلى التأثير على العامل VII، الذي يتمتع بأقصر عمر نصف (4-6 ساعات). تعتمد الفعالية العلاجية على انخفاض مستويات العوامل X و II، والتي تتمتع بعمر نصف أطول (24-48 ساعة و 48-72 ساعة على التوالي). إن اختلاف أعمار النصف للعوامل التي تعتمد على فيتامين ك هو السبب وراء التوصية عمومًا بعلاج الوارفارين لمدة تتراوح من 4 إلى 6 أيام قبل افتراض أن المراقبة المخبرية تعكس بالفعل مستوى ثابت من فعالية مضادات التخثر. وفي الحالات السريرية التي تتطلب بداية أسرع لمضادات التخثر الفعالة (على سبيل المثال، علاج VTE الحاد)، يتم إعطاء الهيبارين أو

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) بالتزامن مع الوارفارين حتى يتم تأكيد فعالية الوارفارين من خلال الاختبارات المخبرية.^[35]

تحتاج المعالجة بالوارفارين إلى مراقبة مخبرية منتظمة اعتماداً على زمن البروثرومبين وعلى النسبة المعيارية الدولية INR. تم تطوير النسبة الدولية الطبيعية (INR) في عام 1989 بسبب الاختلاف الكبير بين كواشف الثرومبوبلاستين المستخدمة في اختبار زمن البروثرومبين PT في حساسيتها للمستويات المنخفضة من العوامل المعتمدة على فيتامين ك. (تُشرح طريقة حسابها لاحقاً عند الحديث عن اختبار زمن البروثرومبين).^[33, 34]

تحفز بعض الأدوية أو الأدوية العشبية أنزيم سايتوكروم 450 (CYP2C9) الذي يستقلب الوارفارين وتتسبب في استقلاب الوارفارين بشكل أسرع، وبالتالي تتطلب زيادة الجرعة لتحقيق نفس التأثير المضاد للتخثر. تتداخل أدوية أخرى مع استقلاب الوارفارين وبالتالي تعزز التأثير المضاد للتخثر. في الواقع، من المعروف أن عدة مئات من المركبات تعمل على تغيير استقلاب الوارفارين.^[36] قد تتداخل المضادات الحيوية مع استقلاب الوارفارين، أو قد تقمع الفلورا المعوية التي تزود البشر بكمية كبيرة من فيتامين ك. على سبيل المثال، قد يزيد الريفامبين بشكل كبير من استقلاب الوارفارين، مما يستلزم تناول جرعات عالية جداً من الوارفارين لتحقيق نفس التأثير المضاد للتخثر عند عدم استخدام هذا الدواء. قد تجعل الأطعمة، وخاصة الخضراوات الورقية الخضراء الغنية بفيتامين ك، الحصول على التأثير المضاد للتخثر باستخدام الوارفارين أكثر صعوبة. قد تختلف منتجات الوارفارين من مصادر مختلفة في تأثيرها، ولذلك يتطلب التبديل بينها مراقبة أكثر تكراراً وربما تعديلاً للجرعة.^[37]

يعتبر الوارفارين عاملاً ذو مؤشر علاجي ضيق، وقد تم تحديد INR مستهدف لمعظم المؤشرات السريرية التي يستخدم فيها. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني، وللوقاية من VTE وعلاجها، يوصى بـ INR مستهدف يبلغ 2.5 (ضمن مجال بين 2-3).^[38]

بالنسبة للمرضى الذين لديهم صمامات أبهرية ميكانيكية (صمامات ثنائية الوريقات وصمامات tilting disk من الجيل الأحدث)، فإن INR المستهدف الموصى به هو أيضاً 2.5 (نطاق، 2-3). وأما INR المستهدف

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

الموصى به للمرضى الذين لديهم صمامات تاجية ميكانيكية، أو المرضى الذين لديهم صمامات أبهرية ميكانيكية

قديمة (على سبيل المثال، صمام الكرة المقفلة) أعلى، عند 3.0 (نطاق، 2.5-3.5).^[39]

بسبب المجال العلاجي الضيق وكثرة التداخلات الدوائية والغذائية التي تؤثر في مستويات الوارفارين وفعاليتها

يتم مراقبة INR بانتظام للحفاظ على المرضى الذين يتلقون علاج الوارفارين ضمن النطاق المستهدف لمنع

المضاعفات الخثارية وتقليل مخاطر المضاعفات النزفية المحتملة. العامل الأكثر أهمية الذي يؤثر على خطر النزف

عند المرضى المعالجين بالوارفارين هو قيم INR العالية، حيث تحمل أرقام INR الأعلى من 5 خطورة عالية للنزف.

تشمل المتغيرات الأخرى التي تؤثر على خطورة النزف: التاريخ النزفي السابق، والتقدم في السن، والمرض القلبي

الوعائي، والسرطان، والحالات المرضية الخطيرة المصاحبة مثل القصور الكلوي أو أمراض الكبد، واستخدام

العلاجات المصاحبة، وخاصة مضادات التجمع الصفحي.^[40]

وأيضاً بسبب الهامش العلاجي الضيق والحاجة للمراقبة الدورية وكثرة التداخلات الدوائية والغذائية والعوامل

الأخرى التي تؤثر في فعالية الوارفارين، تم البحث عن بدائل فموية للوارفارين ذات حرائكيات أكثر قابلية للتوقع وذات

تداخلات أقل وحاجة أقل للمراقبة، فبرزت مضادات التخثر الفموية المباشرة الجديدة مع مطلع العقد الماضي.

2-2-2 مضادات التخثر الفموية المباشرة Direct oral anticoagulants

:(DOACs)

تصنف مضادات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) إلى فئتين رئيسيتين: مثبطات العامل Xa الفموية المباشرة

(ريفاروكسابان Rivaroxaban وأبيكسابان Apixaban وإيدوكسابان Edoxaban وبيتريكسابان Betrixaban)،

ومثبطات الثرومبين المباشرة (دابيغاتران Dabigatran).

في عام 2010، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على أول مضادات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) وهو داببيغاتران، تلا ذلك ريفاروكسابان، وأبيكسابان، وإيدوكسابان، وبييتريكسابان في السنوات التالية.

إن مضادات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) هي عوامل جديدة نسبياً تظهر تفوقاً أو عدم دونية مقارنة بمضادات التخثر السابقة مثل مضادات فيتامين ك (الوارفارين) والهيبارينات بمختلف أنواعها في التقليل من خطر حدوث الانصمام الخثاري مع خطر نزف مماثل أو منخفض.^[41] تشمل مزايا مضادات التخثر المباشرة متطلبات المراقبة والمتابعة الأقل تكراراً، وبداية تأثير الدواء بشكل أسرع، وتفاعلات أقل بين الأدوية والأطعمة. ونتيجة لذلك، تجاوزت صفات مضادات التخثر المباشرة الصفات الخاصة بالوارفارين بحلول عام 2013.^[42]

1-2-2-2 مضادات التخثر الفموية المباشرة المثبطة للثرومبين IIa:

يمثل هذه المجموعة دواء داببيغاتران Dabigatran. 80% من هذا الدواء يتم إطراره كلياً. ويتم إعطاؤه بجرعات ثابتة لكون تأثيره المضاد للتخثر قابلاً للتكهن به. وهو لا يحتاج إلى مراقبة منتظمة. أثناء المعالجة به تتطاول أزمنة كل من اختباري aPTT و TT ولكنها لا تعطي أكثر من مؤشر تقريبي على مستويات داببيغاتران في الدم. في حين أنه إذا لزم الأمر يتم اللجوء إلى مقايسات لونية خاصة أو إلى زمن الثرومبين المعدّل.^[43]

2-2-2-2 مضادات التخثر الفموية المباشرة المثبطة للعامل العاشر المفعّل Xa:

يمثل هذه المجموعة ريفاروكسابان Rivaroxaban وأبيكسابان Apixaban وإيدوكسابان Edoxaban وبييتريكسابان Betrixaban. تقوم هذه الأدوية بتنشيط العامل العاشر المفعّل Xa مباشرة مؤدية إلى تثبيط تشكل الثرومبين IIa وكذلك تشكل الخثرة الفيبرينية. امتصاصها سريع نوعاً ما حيث تحتاج إلى ساعتين وسطياً لتبلغ تركيز الذروة في

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

البلازما ، يبلغ الإطراح الكلوي للشكل الفعال منها حوالي 30%. وتعطى فموياً بجرعة وحيدة أو جرعتين باليوم

بعيارات ثابتة ومعلومة حسب الدواء وحسب الاستطباب الموصوفة من أجله. [44, 43]

ولكون الدراسة التي نجريها هي لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان Rivaroxaban سنتحدث عنه بمزيد من التفصيل:

2-2-2-3 الريفاروكسابان Rivaroxaban:

❖ لمحة تاريخية

تم تطوير عقار ريفاروكسابان في البداية بواسطة شركة باير Bayer [45] وفي الولايات المتحدة، يتم تسويقه بواسطة

شركة جانسن للأدوية Janssen Pharmaceutica (جزء من شركة جونسون آند جونسون Johnson &

Johnson Innovative Medicine) باسم XARELTO® الاسم التجاري واسع الانتشار في العالم. [45] وكان أول

مثبط مباشر لعامل Xa متاح يتم تناوله عن طريق الفم. [46] في سبتمبر 2008، منحت وزارة الصحة الكندية تصريح

تسويق عقار ريفاروكسابان للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE) لدى الأشخاص الذين خضعوا لجراحة

تبديل الورك الكلي الاختيارية أو تبديل الركبة الكلي. [47] في نفس الشهر، منحت المفوضية الأوروبية أيضاً تصريح

تسويق عقار ريفاروكسابان للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي لدى البالغين الذين يخضعون لجراحة تبديل الورك

والركبة الاختيارية. [48] في يوليو 2011، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على عقار ريفاروكسابان

للوقاية من الخثار الوريدي العميق (DVT)، والذي قد يؤدي إلى الانصمام الرئوي (PE)، لدى البالغين الذين

يخضعون لجراحة تبديل الورك والركبة. [49] في تشرين الثاني 2011، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على

عقار ريفاروكسابان للوقاية من السكتة الدماغية لدى الأشخاص المصابين بالرجفان الأذيني غير الصمامي. [49] اختبر

ديوك عقار ريفاروكسابان في دراسة سريرية تُعرف باسم دراسة ROCKET AF. وجدت الدراسة السريرية التي نُشرت

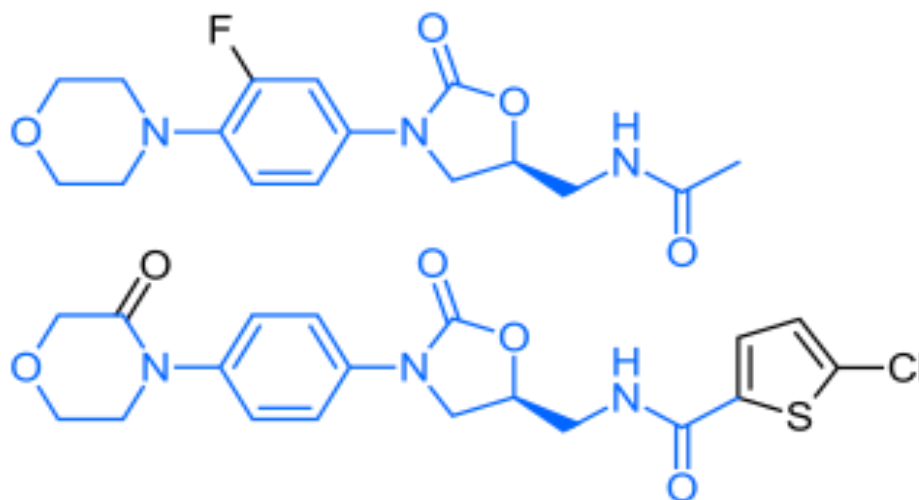
عام 2011 في مجلة نيو إنجلاند الطبية [50] وترأسها روبرت كاليف، مفوض إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA

لاحقاً أن عقار ريفاروكسابان أكثر فعالية من الوارفارين في تقليل احتمالية الإصابة بالسكتات الدماغية الإقفارية لدى

المرضى المصابين بالرجفان الأذيني. [50]

❖ التركيب الكيميائي

يحمل الريفاروكسابان تشابهًا بنيويًا مذهلاً مع المضاد الحيوي لينزوليد Linzolid، حيث يشترك كلا العقارين في نفس البنية الأساسية المشتقة من أوكسازوليدينون.^[51] وفقًا لذلك، تمت دراسة الريفاروكسابان بحثًا عن أي تأثيرات محتملة مضادة للجراثيم. وجدت الدراسات أنه ليس للريفاروكسابان أو لمستقلباته أي تأثير مضاد حيوي ضد الجراثيم إيجابية الجرام.^[52] يبين الشكل التوضيحي-4 التركيب الكيميائي للريفاروكسابان وللينزوليد.



رسم توضيحي 4 الهياكل الكيميائية للينزوليد (أعلى) والريفاروكسابان (أسفل). المصدر:

Jonathan Duxfils, Anne Tamigniau, Bernard Chatelain, Christian Chatelain, Pierre Wallemacq, François Mullier, *et al.* Rivaroxaban: Drug review. Cancer Research, Statistics, and Treatment 3(2):p 264–269, Apr–Jun 2020.

❖ آلية العمل

ريفاروكسابان مثبط للعامل Xa عن طريق حجب الموقع النشط للعامل Xa بشكل انتقائي دون الحاجة إلى عامل

مساعدة (على سبيل المثال، مضاد الثرومبين 3 (AT III)).^[50]

❖ التوافر البيولوجي: 80–100%

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

❖ يتم استقلابه عن طريق التحلل التأكسدي المحفز بواسطة CYP3A4/5 و CYP2J2؛ كما يتم استقلابه عن

طريق التحلل المائي (الحلمهة).

❖ العمر النصفى: 5-9 ساعات؛ 11-13 ساعة (كبار السن)

❖ الإطراح: البراز (21% كمستقلبات؛ 28% بدون تغيير)، البول (30% كمستقلبات؛ 36% بدون تغيير)^[53, 54]

❖ زمن الذروة في البلازما: 1-3 ساعات بعد تناول الجرعة.

❖ يعبر زمن الذروة **Peak time** عن زمن التركيز الأعظمي للدواء في الدم ويسمى التركيز عنده بمستوى الذروة

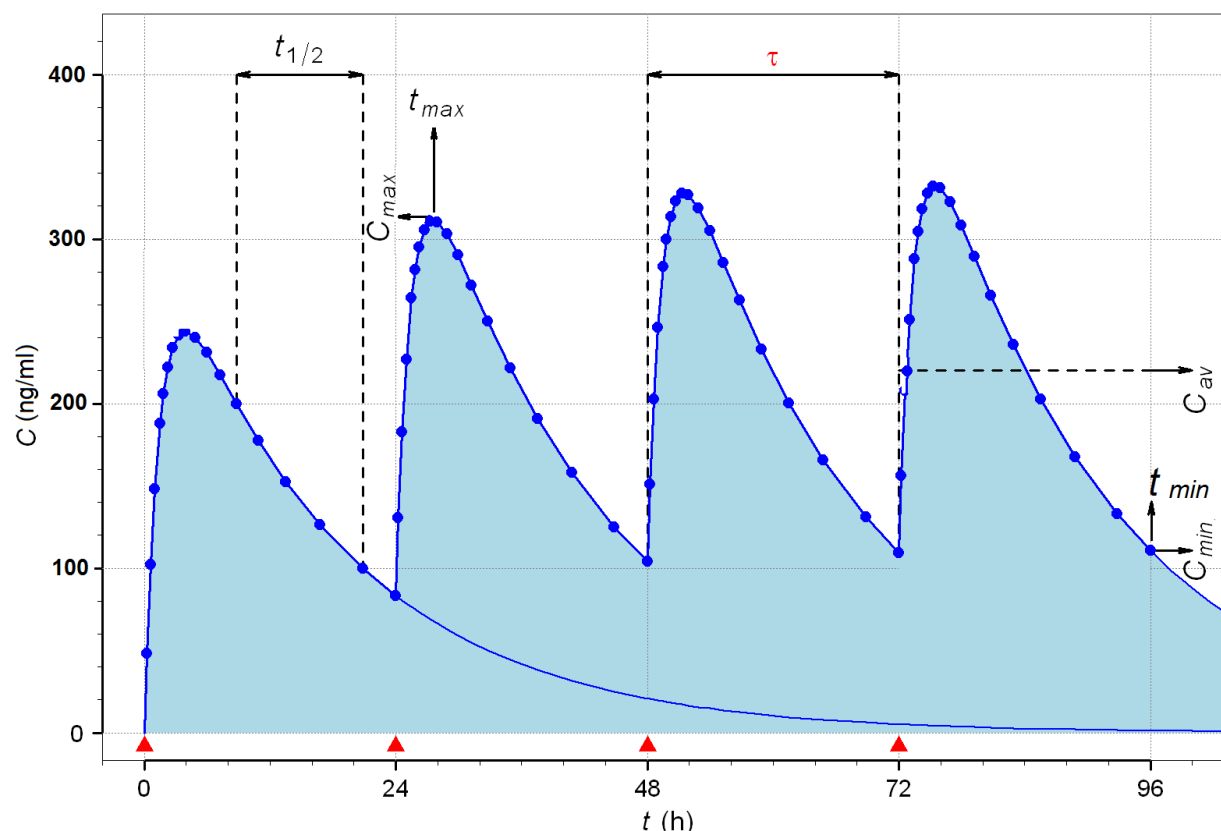
Peak level ، في حين يعبر زمن الغور **Trough time** عن زمن التركيز الأدنى للدواء في الدم ويكون

عادة قبل موعد الجرعة التالية مباشرة ويسمى التركيز عنده بمستوى الغور **Peak level**.

❖ إذا تم رسم منحنى تبدل تركيز الدواء بالنسبة للزمن يكون الزمن المقابل لذروة المنحنى هو زمن الذروة، والزمن

المقابل لقيعان المنحنى هو زمن الغور.^[55] يوضح الرسم التوضيحي-1 مخطط للتركيز المصلي للريفاروكسابان

بالنسبة للزمن.



رسم توضيحي 5 مخطط للتركيز المصلي للريفاروكسابان بالنسبة للزمن المصدر:

Harder, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. Thrombosis J 12, 22 (2014).

<https://doi.org/10.1186/1477-9560-12-22>

يعبر C_{max} عن تركيز الدواء الأعظمي (في الذروة)، في حين يعبر C_{min} عن التركيز الأدنى للدواء (في الغور)، ويعبر t_{max} عن زمن الذروة (peak time) ويعبر t_{min} عن زمن الغور (trough time) ويعبر $t_{1/2}$ عن العمر النصفى للدواء. واحدة الزمن (h) ساعة، واحدة التركيز (ng/ml)

❖ تجارياً تصنع عدة شركات محلية هذا الدواء يونيفارما : ريوكسابان ، واين الهيثم : ديكاليرتو ، حماة فارما :

روفالترتو ، و سي فارما : روفاكلوت.

❖ تطبيقه: عن طريق الفم ، العيارات المتوفرة 2.5 و 10 و 15 و 20 مغ، بالنسبة للمضغوطات ذات العيار 2.5

و 10 مغ يمكن تناولها مع الطعام أو من دونه (لا يتأثر التوافر البيولوجي بالطعام بشكل معتد به) ، أما

المضغوطات من عيار 15 و 20 مغ فيجب أن يتم تناولها مع الطعام (كون التوافر الحيوي لها يتحسن حين

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

أخذها مع الطعام) ، ويمكن في حال المرضى غير القادرين على ابتلاع المضغوطات أو الموضوعين على أنبوب تغذية أنفي معدي إعطاء المضغوطات بعد سحقها وتعليقها بكمية من الماء (50مل). [53, 54]

❖ **الاستطبابات والجرعة :** تختلف الجرعة حسب الحالة التي يوصف الريفاروكسابان لأجلها ، وهو يوصف لأغراض وقائية وأغراض علاجية. وفيما يأتي الجرعات الموافقة للاستطبابات المذكورة في الإرشادات الموافق عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA نشرة عام 2021. [38, 56-59]

(1) الرجفان الأذيني غير الصمامي: non valvular atrial fibrillation (لإنقاص اختطار السكتات والصمات الجهازية).

الجرعة 20 مغ ١ مرة باليوم عبر الفم.

(2) علاج الخثار الوريدي العميق وأو الانصمام الرئوي: Deep venous thrombosis / pulmonary embolism

الجرعة 15 مغ ١ مرة كل 12 ساعة عبر الفم لمدة 21 يوماً ، ثم 20 مغ ١ مرة باليوم عبر الفم لمدة 6 أشهر.

(3) الوقاية من خثار الوريد العميق بعد جراحة تبديل مفصل الركبة أو الورك:

يتم البدء به بعد 6-10 ساعات من الجراحة ، حينها يكون الإرقاء قد توطد.

الجرعة 10 مغ ١ مرة باليوم عبر الفم لمدة 12 يوماً في تبديل الركبة ، و 35 يوماً في تبديل مفصل الورك.

(4) الوقاية من الصمة الخثارية الوريدية : Venous thromboembolism (VTE) لمرضى المشافي وحالات تقييد الحركة:

الجرعة 10 مغ مرة باليوم عبر الفم في المشفى ولمدة 31-39 يوماً بعد التخرج من المشفى.

(5) إنقاص اختطار نكس خثار الوريد العميق وأو الانصمام الرئوي: / Deep venous thrombosis

pulmonary embolism : للمرضى الذين هم تحت الاختطار المستمر لنكس خثار الوريد العميق

وأو الانصمام الرئوي بعد إتمام العلاج البدني لـ 6 أشهر على الأقل.

الجرعة 10 مغ ١ مرة باليوم.

(6) إنقاص اختطار الحوادث الوعائية القلبية الكبرى: Major Cardiovascular Events بالمشاركة مع

الأسبرين في المرضى الذين لديهم مرض الشرايين الإكليلية المزمن أو مرض الشرايين المحيطية

المزمن

الجرعة 2.5 مغ مرة كل 12 ساعة عبر الفم مع الأسبرين بجرعة 75-100 مغ باليوم

❖ تعديل الجرعة في حال الأذية الكلوية أو الكبدية:^[60]

يتم تعديل الجرعات الواردة في فقرة الاستطباعات والجرعة وذلك حسب نتائج التصفية الكلوية ، والوظيفة الكبدية

كما يأتي:

(1) جرعة 2.5 مرتين باليوم : لا تعديل.

(2) جرعة 10 مرة باليوم ، جرعة 15 مرتين باليوم :

إذا كانت تصفية الكرياتينين ≤ 30 مل/د لا تعديل

إذا كانت تصفية الكرياتينين بين 15 و 30 مل/د مراقبة وتقييم أي علامة أو عرض لخسارة الدم

إذا كانت تصفية الكرياتينين دون 15 مل/د تجنب الاستخدام

(3) جرعة 20 مرة باليوم :

إذا كانت تصفية الكرياتينين ≤ 50 مل/د لا تعديل

إذا كانت تصفية الكرياتينين بين 15 و 50 مل/د تصبح الجرعة 15 مرة باليوم

إذا كانت تصفية الكرياتينين دون 15 مل/د تجنب الاستخدام

(4) في حالة المرض الكبدي المتوسط والشديد (إذا كان الحرز اعتماداً على مشعر Child-Pugh : B أو C): تجنب الاستخدام.

❖ التأثيرات الجانبية:

من أهم التأثيرات الجانبية المصاحبة لاستخدام الريفاروكسابان هي النزوف وهي تصنف إلى نزوف كبيرة وصغيرة . وتتراوح نسبة حدوث النزوف عموماً عند استخدام الدواء بين 5-28%. أما النزوف الكبيرة (المهمة سريرياً) فتبلغ نسبتها حوالي 6% في استطببات الرجفان الأذيني اللاصمامي ، وحوالي 1% في استطببات علاج خثار الوريد العميق ، وأقل من 1% في استطببات الوقاية من خثار الوريد العميق والانصمام الرئوي الخثاري.

تتضمن النزوف الكبرى الأورام الدموية فوق الجافية والنزوف الكظرية والدماغية والمعدية والنزوف الشبكية وينبغي حينها تقييم خسارة الدم وإعاضة الدم إن لزم الأمر مع إيقاف النزف الفعال. لا يستخدم هذا الدواء في الحالات التي ترتفع فيها خطورة النزوف مثل سوابق توسع القصبات أو تكهف رئوي أو النزوف الرئوية أو الأورام التي ستخضع لعلاج أورام داخل المشفى ، أو القرحة المعدية البوابية الفعالة خلال الأشهر الثلاثة السابقة لاستخدام الدواء أو الحالات التي يستخدم فيها العلاج المضاد للصفيحات الثنائي مثل مشاركة (أسبرين مع كلوبيدوغريل).^[60]

❖ المراقبة المخبرية:

- (1) وظائف الكلية و وظائف الكبد وتعداد الدم الكامل قبل الشروع بالدواء، وعلى الأقل مرة بالسنة لاحقاً ، حيث ينبغي تعديل الجرعة أو إيقاف الدواء حين اللزوم اعتماداً على نتائج التقييم الكلوي والكبدية.^[61]
- (2) اختبارات التخثر الروتينية غير ضرورية في مضادات التخثر الفموية المباشرة بشكل عام ومنها ريفاروكسابان، ولكن في حالات سريرية معينة يكون من المفيد تقييم تأثيرها المضاد للتخثر ، وبالنسبة للاختبارات الأكثر شيوعاً (PT, aPTT) لا يمكن الاعتماد عليها في المراقبة في حال الشك السريري

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

بفرط أو نقص التأثير المضاد للتخثر. إن قيم PT أو aPTT المتطاولة قد ترافق المستويات العالية من

الريفاروكسابان، ولكن القيم الطبيعية لاختبارات PT و aPTT المجراة بالكواشف القياسية لا يمكنها

استبعاد كون الريفاروكسابان قد يكون سبباً محتملاً للنزف.^[61]

- عموماً اختبار aPTT أقل حساسية من PT لمراقبة الريفاروكسابان.
- ينبغي الانتباه إلى زمن سحب العينة، حيث يكون تطاول PT أعظمياً في زمن الذروة بالنسبة إلى التركيز البلازمي للدواء.

• فيما يخص النسبة المعيارية الدولية INR فلا يمكن الاعتماد عليها لمراقبة الريفاروكسابان فهي

مصممة اعتماداً على مشعر حساسية ISI مناسب لمضادات فيتامين ك.^[61]

(3) إن مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل -في حال توافرها- هي الاختبار المفضل لتحديد

التراكيز المصلية للريفاروكسابان والتحديد الكمي للأثر المضاد للتخثر (على أن يتم استخدام العياريات

الخاصة بالريفاروكسابان لإنشاء منحنى المعايرة).^[61, 62]

3- اختبارات التخثر المستخدمة في الدراسة:

زمن البروثرومبين PT وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT ومقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر

المفعّل anti Xa activity assay.

1-3 زمن البروثرومبين (PT)

استخدام مقايصة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

زمن البروثرومبين والمقاييس المستمدة منه - نسبة البروثرومبين (PR) والنسبة المعيارية الدولية (INR) هي مقاييس

للعوامل الخارجية لعملية تخثر الدم. وتستخدم لتحديد ميل الدم للتخثر، وبناء عليه قياس وتحديد الجرعات من

الأدوية المانعة للتخثر مثل الوارفارين، ولتقييم حالة فيتامين ك، كما تستخدم في سياق دراسة الوظيفة الكبدية.

يقيس زمن البروثرومبين عوامل تخثر الدم للمسار الخارجي والمشارك (العوامل: الأول والثاني والخامس

والسابع والعاشر) ويستخدم جنباً إلى جنب مع زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT الذي يقيس عوامل تخثر

الدم للمسار الداخلي والمشارك لعملية تخثر الدم.^[63]

❖ **طريقة القياس:** يتم قياس زمن البروثرومبين باستخدام بلازما الدم السيتراتية (مانع التخثر: السيترات ثلاثية

الصوديوم السائلة)، ويجب أن تكون نسبة الدم إلى مادة السيترات ثابتة (جزء 1 من الدم إلى 9 أجزاء من مضاد

التخثر). يُضاف كاشف الثرومبوبلاستين إلى عينة البلازما السيتراتية ويقاس الزمن الذي يستغرقه تشكل

الفيبرين.^[64]

❖ **تركيب الكاشف:** يحتوي كاشف PT على ثرومبوبلاستين نسيجي وكلوريد الكالسيوم. ويتكون الثرومبوبلاستين

النسيجي من عامل الأنسجة TF والفسفوليبيد. يعد مصدر الثرومبوبلاستين النسيجي مهماً لأن المصادر غير

البشرية (مثل أدمغة الأرانب) قد تكون أقل حساسية لعوامل التخثر المختلفة المعتمدة على فيتامين ك مقارنة

بالمصادر البشرية (مثل المشيمة).

❖ تختلف النتيجة (بالتواني) لزمن البروثرومبين في الفرد العادي تبعاً لنوع النظام التحليلي الذي يتم استخدامه. وهذا

عائدٌ للاختلافات بين المجموعات المختلفة من «العامل النسيجي» الذي تأتي من عدة شركات مصنعة مختلفة.

تم تصميم (النسبة المعيارية الدولية INR) لتحقيق التوافق بين نتائج الكواشف المختلفة وذلك لمراقبة المعالجة

بالوارفارين. يتم حساب INR عبر تقسيم زمن PT لعينة المريض على زمن PT لعينة الشاهد الطبيعي ورفع

الناتج إلى قوة «مؤشر الحساسية الدولي ISI» لنظام التحليل المستخدم $ISI = (aPTT_{est}/PT_{normal})^{ISI}$ ، ويقوم

كل مورد بتعيين (مؤشر الحساسية الدولي ISI) لكل عامل نسيجي يصنعه، وتشير قيمة ISI إلى حساسية دفعة

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

معينة من العامل النسيجي قياساً إلى عينة قياسية دولية من منظمة الصحة العالمية. ويكون ISI عادة ما بين 1.0 و 2.0 وكلما اقترب من 1.0 كلما كان الكاشف أكثر حساسية.^[64]

❖ **المجال الطبيعي:** يتم تحديد زمن الشاهد الطبيعي في المخبر عن طريق تحضير جُمِعة من بلازما أشخاص طبيعيين وقياس زمن PT للجُمِعة أو عن طريق قياس زمن PT لشاهد طبيعي محضر تجارياً (النطاق المعتاد 11-16 ثا).

المجال الطبيعي لنسبة البروثرومبين (PR) التي هي زمن PT للمريض مقسوماً على زمن PT للشاهد الطبيعي هو ما بين 0.8-1.2.

أما بالنسبة إلى النسبة المعيارية الدولية INR فتستخدم فقط لمراقبة العلاج بـ VKA مثل الوارفارين، وفي معظم الاستطبانات لهذه الأدوية يتم ضبطها بين 2.0 و 3.0.

❖ **تفسير النتائج:** عادةً ما يكون PT المتطاول المعزول بسبب نقص العامل السابع FVII. وهذا النقص ربما كان وراثياً (ليس شائعاً) أو مكتسباً نتيجة للنقص في فيتامين ك، والذي يمكن أن يكون بسبب استخدام الوارفارين، أو سوء الامتصاص للغذاء، أو عدم وجود مستعمرات البكتيريا المعوية المسؤولة عن تصنيع فيتامين ك الفعال (كما هو الحال عند حديثي الولادة).

3-2 زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل (aPTT)

الاسم التاريخي لهذا الاختبار هو زمن تخثر الكاولين سيفالين ، حيث أن الكاولين والسيفالين هي المواد المستخدمة تاريخياً في هذا الاختبار.

يقيس اختبار aPTT السرعة الإجمالية التي تتخثر بها البلازما عن طريق سلسلتين متتاليتين من التفاعلات الكيميائية الحيوية المعروفة باسم المسار الداخلي والمسار المشترك للتخثر، ويقيس aPTT عوامل التخثر التالية: العامل الأول I الفيبرينوجين، العامل الثاني II البروثرومبين، العامل الخامس V ، العامل الثامن VIII ، العامل

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

العاشر X ، العامل الحادي عشر XI ، العامل الثاني عشر XII . وغالبًا ما يستخدم aPTT جنبًا إلى جنب مع

PT لاكتشاف اضطرابات تخثر الدم ، ويستخدم أيضًا لمراقبة تأثير العلاج بالهيبارين.^[65]

❖ **طريقة القياس:** يتم قياس زمن aPTT باستخدام بلازما الدم السيتراتية (مانع التخثر: السيترات ثلاثية الصوديوم

السائلة)، ويجب أن تكون نسبة الدم إلى مادة السيترات ثابتة (جزء 1 من الدم إلى 9 أجزاء من مضاد التخثر).

يتم إضافة الكواشف على مرحلتين: تتضمن الأولى منها إضافة سيفالين كاولين ، حيث يأخذ سيفالين دور

فوسفوليبيدات الصفائح ويعتبر الكاولين هو المفعّل ويتم الحضان ل 3-5 دقائق ثم يتم إضافة كلور الكالسيوم،

ويُقاس الزمن الذي يستغرقه تشكل الفيبرين.^[65]

❖ **تركيب الكاشف:** في اختبار aPTT لدينا كاشفان الأول يحوي الكاولين-سيفالين ، والثاني يحوي كلوريد الكالسيوم

، ويُطلق على الاختبار اسم زمن الثرومبوبلاستين «الجزئي» نظرًا لغياب عامل الأنسجة tissue factor من

خليط التفاعل.^[65]

❖ **المجال الطبيعي:** يتم تحديد زمن الشاهد الطبيعي في المختبر عن طريق تحضير جُمِيعَة من بلازما أشخاص

طبيعيين وقياس زمن aPTT للجُمِيعَة أو عن طريق قياس زمن aPTT لشاهد طبيعي محضر تجاريًا (النطاق

المعتاد 24-35 ثا) ويختلف تبعًا للكاشف المستخدم ومتغيرات تتعلق بالمختبر؛ المجال الطبيعي لنسبة aPTT

يحتسب بعد تقسيم زمن aPTT للمريض على زمن aPTT للشاهد الطبيعي وينبغي أن يكون ما بين 0.8-1.2.

[66]

❖ **تفسير النتائج:** قد يشير aPTT المتطاول المعزول إلى نقص وراثي في أحد عوامل التخثر في السبيل الداخلي

أو المشترك، أو قد يشير إلى عدد من الحالات المكتسبة كاستخدام الهيبارين (يستخدم الاختبار لمراقبة المعالجة

بالهيبارين) أو تلوث العينة بالهيبارين، أو وجود أجسام مضادة ضد عوامل التخثر، أو الأجسام المضادة

للفوسفوليبيد خاصة مضاد التخثر الذئبي.^[66]

للتمييز بين نقص عامل تخثر ووجود مثبطات يتم إجراء اختبار المزج ، والذي يتم فيه خلط بلازما المريض (بنسبة 50:50) مع البلازما الطبيعية. فإذا لم يحدث تصحيح وبقي زمن aPTT متطاولاً، فإن العينة تحتوي على «مثبط» (إما الهيبارين أو الأجسام المضادة لمضادات الفوسفوليبيد أو المثبطات النوعية لعامل التخثر)، في حين أنه إذا حدث تصحيح لزمن aPTT فمن المرجح أن يكون نقص عامل من عوامل التخثر التالية: الثامن VIII والتاسع IX والثاني عشر XII وبشكل أقل العامل الحادي عشر XI وعامل فون ويلبراند.^[66] أما الحالات التي تتضمن تطاول زمن PT وزمن aPTT معاً فتتضمن أمراض الكبد التي تنتهي بنقص عوامل التخثر التي يتم تصنيعها فيه، أو الحالات التي يتم فيها استهلاك عوامل التخثر الموجودة في الدوران (التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC) أو العوز الولادي لعوامل التخثر في السبيل المشترك وأهمها الفيبرينوجين.

[66]

3-3 مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity Assay:

تستخدم مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل للتحديد الكمي لتراكيز الأدوية ذات الفعل المضاد للعامل العاشر المفعّل مثل الهيبارين غير المجزأ والهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي ومضادات التخثر الفموية المباشرة في عينة بلازما مسحوبة على مانع تخثر سيترات الصوديوم.

❖ **مبدأ الاختبار:** يعتمد الاختبار على الوظيفة الإنزيمية للعامل العاشر المفعّل والتي بواسطتها يقوم بتحويل ركيزة

صناعية إلى مادة ذات لون يتم قياسه بطريقة ضوئية - الاختبار أنزيمي لوني من نوع نقطة نهاية.^[55, 67]

❖ **طريقة الاختبار:** الاختبار مؤلف من مرحلتين:

تتضمن المرحلة الأولى إضافة العامل العاشر المفعّل إلى العينة (التي تحوي مثبط العامل العاشر المفعّل المراد

مقايسته أي الدواء المميع) فيرتبط المثبط بالعامل العاشر المفعّل وتبقى كمية من العامل العاشر المفعّل غير

مرتبطة ، وهذه الكمية تتناسب عكساً مع تركيز المثبط (الدواء) في العينة. ولتحديد كمية العامل العاشر المفعّل

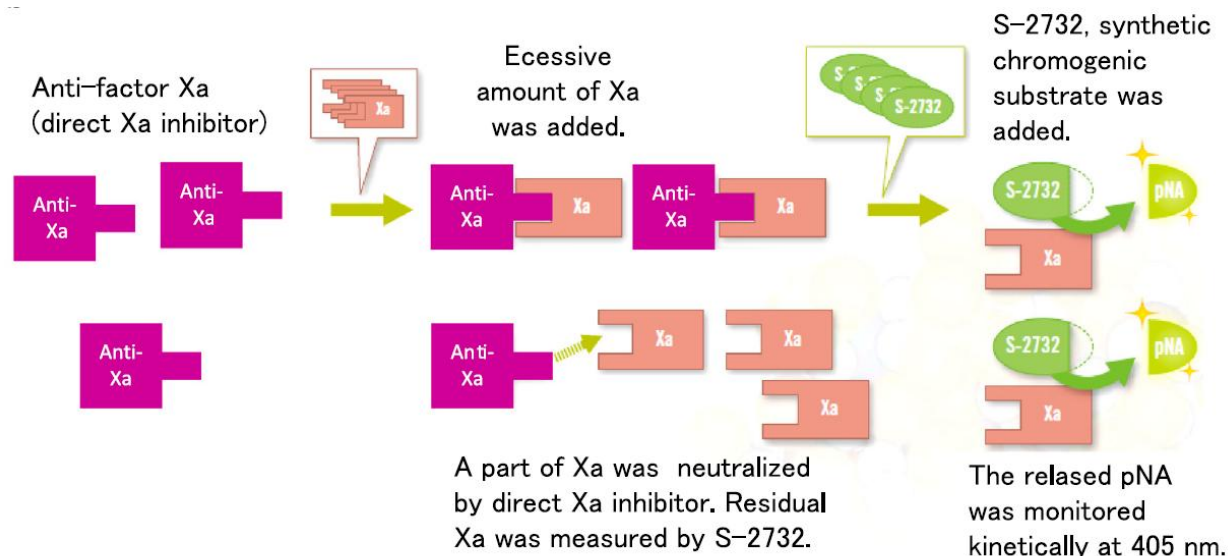
المتبقية (غير المرتبطة بالمثبط) يتم في المرحلة الثانية إضافة ركيزة مولدة للون يقوم العامل العاشر المفعّل

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

بحلمتها لإعطاء مركب ملون ، وتتم قياس درجة اللون بطريقة لونية تقليدية أي عن طريق قياس الكثافة الضوئية

optical density.^[67] يوضح الرسم التوضيحي-6 مبدأ مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل

للمنبطات المباشرة للعامل العاشر المفعّل.



رسم توضيحي 6: مبدأ مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل للمنبطات المباشرة للعامل العاشر المفعّل، المصدر :

[https://www.researchgate.net/figure/Principles-of-anti-factor-Xa-assay-using-the-HemosIL-](https://www.researchgate.net/figure/Principles-of-anti-factor-Xa-assay-using-the-HemosIL-Liquid-Heparin-kit-Comparison_fig1_283933466)

[Liquid-Heparin-kit-Comparison_fig1_283933466](https://www.researchgate.net/figure/Principles-of-anti-factor-Xa-assay-using-the-HemosIL-Liquid-Heparin-kit-Comparison_fig1_283933466)

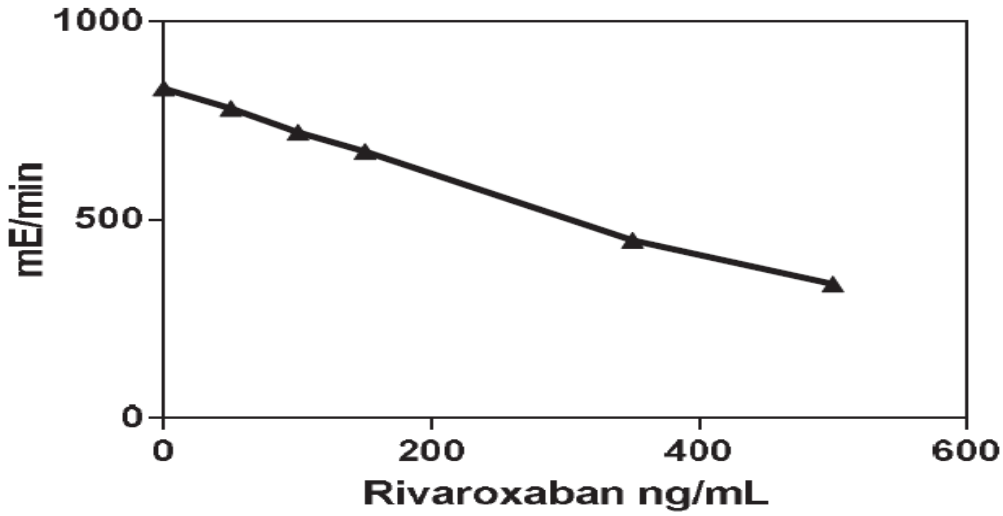
يتم إجراء القياس الكمي اعتماداً على عياريات معلومة التراكيز للمنبط المراد قياس تركيزه (مثل

الريفاروكسابان) يتم معاملتها كعينة في الاختبار، ويتم رسم منحنى بياني للعلاقة بين التركيز والامتصاصية لكل من

العياريات المستخدمة، ولاحقاً يتم إسقاط قيم الامتصاصية للعينات مجهولة التركيز على منحنى المعايرة لمعرفة تركيز

المنبط فيها، وتكون النتائج بوحدة (وحدة دولية/مل) للهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي ، وبوحدة (نغ/مل) بالنسبة

إلى المنبطات المباشرة للعامل العاشر المفعّل. (الرسم التوضيحي-7)



رسم توضيحي 7 منحنى معايرة لدواء ريفاروكسابان وفقاً للمقايسة اللونية للفعالية المضادة للعامل العاشر المفعل

يوضح المخطط أعلاه أنه كلما نقص معدل تبدل الامتصاصية بالدقيقة كلما كان تركيز ريفاروكسابان أعلى

الشكل مأخوذ من نشرة كاشف (Technochrom anti-Xa (3050212REV009-08-2017)

❖ المجال المرجعي: للريفاروكسابان

قام المجلس الدولي للتقييس في الدمويات (The International Council for Standardization in Haematology)

بتقديم أمثلة عن مستويات دواء الريفاروكسابان لمرضى يتناولون جرعة 20 مغ مرة باليوم ، حيث

بلغت التراكيز لزمن الذروة قيماً بحدود 249-270 نغامل (مجال 5-95%: 184 - 419 نغامل) وبلغت التراكيز

لزمن الغور قيماً بحدود 26-44 نغامل (مجال 5-95%: 6 - 137 نغامل) ، تميل هذه القيم لتكون دليلاً على

امتصاص الدواء ولا تمثل قيماً هدفاً للعلاج، حيث لا يوجد حالياً توصيات بالمراقبة الروتينية كمالات

طبيعية معتمدة في إرشادات إدارة الغذاء والدواء FDA أو غيرها.^[55]

4-الاستطبابات لدى مرضى الدراسة:

كما أوضحنا في فقرة الاستطبابات والجرعة، هناك 6 استطبابات أساسية لدواء ريفاروكسابان، وحسب معايير الاشتمال في الدراسة تم انتقاء المرضى الذين يأخذون ريفاروكسابان لاستطبابين هما الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثاري الوريدي، ولذلك سنتوسع في شرح هذين الاستطبابين.

4-1 الرجفان الأذيني اللاصمامي Nonvalvular Atrial Fibrillation:

الرجفان الأذيني هو أكثر أنماط اضطرابات النظم القلبية شيوعاً.^[68] ويزداد معدل حدوثه مع التقدم بالعمر.^[69] في الرجفان الأذيني لا تعمل الحجرتان العلويتان من القلب بشكل سوي كنتيجة لاضطراب الإشارة الكهربائية^[68] ويتميز بسرعة وعدم انتظام زوال استقطاب الأذينتين والغياب المميز للموجة P من مخطط كهربية القلب. وكنتيجة لذلك يبقى الدم في الأذينة ساكناً ويمكن أن يحفز ذلك تشكل الخثرات الدموية مما يزيد اختطار السكتات.^[68] ويمكن لهذا أن يسبب اضطراباً للحالة الوظيفية ويؤثر على نوعية الحياة. وفي الوقت الراهن تم تطوير الكثير من العلاجات الدوائية وغير الدوائية للتحكم أو لمنع حدوث الرجفان الأذيني.^[70-72]

❖ أنماط الرجفان الأذيني: هناك ثلاثة أنماط من الرجفان الأذيني تم تصنيفها تبعاً لمدة النوبة. الأول منها متقطع

نوبي يحصل بشكل عفوي ويشفى بنفسه أو مع العلاج خلال 7 أيام.^[73] أما الثاني : الرجفان الأذيني المستمر فهو نظم قلبي غير طبيعي مستدام لأكثر من 7 أيام.^[73] وعلى الرغم من ذلك ربما في النهاية توقف الرجفان الأذيني المستمر بنفسه أو بالعلاج. والثالث: الرجفان الأذيني المستمر طويل الأمد يعرف بأنه الرجفان الذي يستمر أكثر من 12 شهر. ويتم استخدام مصطلح الرجفان الأذيني الدائم حينما تقشل جميع الوسائل العلاجية لإعادة النظم القلبي الطبيعي.^[73] كما يصنف الرجفان الأذيني أيضاً بحسب الآلية الإمراضية إلى رجفان صمامي ورجفان لا صمامي. الرجفان الصمامي يرتبط بوجود صمام قلبي صناعي أو تضيق الصمام التاجي كنتيجة

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

لمرض قلبي رئوي أو غيره، وتتراوح نسبة مرضى الرجفان الصمامي بين 4-30% من مرضى الرجفان الأذيني.^[70] والبقية الباقية تصنف على أنها رجفان لا صمامي.

❖ أسباب الرجفان الأذيني اللاصمامي وعوامل الخطورة:

- العمر : حيث يكون المرضى فوق 60 سنة أكثر عرضة للإصابة به.
- ارتفاع التوتر الشرياني المزمن
- البدانة
- الداء السكري
- أمراض الدرق
- أمراض الرئة مثل الداء الرئوي الساد المزمن COPD
- انقطاع النفس النومي sleep apnea.
- التوتر والقلق.
- التأهب الوراثي.

❖ الأعراض: بغض النظر عن النمط فإن الأعراض التي يعاني منها مرضى الرجفان الأذيني هي ذاتها كالخفقان

وضيق النفس.^[69] ولكن يكون الخفقان أوضح في الرجفان النوبي بينما يكون ضيق النفس أوضح في الرجفان

الأكثر إزماناً. إضافة إلى أعراض غير نوعية كالتعب. وهناك نسبة من المرضى غير عرضيين وهم على

الأغلب من مرضى الرجفان الأذيني المنقطع.

❖ العلاج: ينبغي تقييم المريض سريرياً ومخبرياً وبدراسة مخطط كهربية القلب لمعرفة الأمراض المصاحبة للرجفان

الأذيني كونها قد تؤثر على خطة المعالجة.^[68]

1. العلاجات الدوائية المضادة لاضطرابات النظم: مثل الديجوكسين وحاصرات بيتا وحاصرات أوعية الكالسيوم ،

وهذه الأدوية لها دور كبير وفعال في تصحيح النظم القلبي كلما استخدمت بشكل أبكر وبالجرعات

المناسبة.^[68] في بعض الحالات ينبغي عدم استخدام العديد من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم ، حيث من الممكن أن تسبب رجفاناً بطينياً أو مراضة إضافية ، ويستطب فيه اللجوء إلى تقويم نظم القلب كهربائياً أو باللجوء إلى الكي بالقثطرة القلبية.^[71]

2. المعالجة الباكورة بمضادات التخثر: ينبغي البدء بها قبل محاولة تصحيح النظم القلبي، حيث إن مرضى الرجفان الأذيني أكثر أهبة لتشكيل خثرات دموية في الأذينات وهذا ما قد يسبب السكتات.^[70, 71] إن مرضى الرجفان الأذيني اللذين لا يتلقون معالجة بمضادات التخثر لديهم اختطار تشكيل خثرات بحدود 23% وذلك في المرضى بين 80 و 89 سنة.^[71]

عند انتقاء الدواء المضاد للتخثر ينبغي أن نأخذ بالحسبان الأمراض المرافقة للرجفان ، والتأثرات الدوائية وقدرة المريض على الالتزام الصارم بجدول المعالجة. حيث إن نسيان جرعة من الدواء المضاد للتخثر يمكن أن تزيد اختطار الحوادث الخثرية بشكل معتد به.^[73]

- مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي يمكن عندهم اللجوء إلى أحد مضادات التخثر الفموية.^[73]

تعتمد خطة المعالجة عند هؤلاء المرضى على حرز CHA2DS2-VASc، يوضح الجدول-2 باختصار كيفية احتساب النقاط في هذا الحرز.

- ينصح المرضى الذين لديهم حرز 2 أو أكثر باستخدام أحد مضادات التخثر الفموية.
- أما المرضى الذين لديهم حرز 1 وفق CHA2DS2-VASc فيمكن أن تكون مضادات التخثر غير ضرورية.

- والمرضى الذين لديهم حرز 0 وفق CHA2DS2-VASc لا يحتاجون معالجة بمضادات

التخثر.^[70-73]

بالمقارنة بين مضادات التخثر الفموية المباشرة والوارفارين ، فإن ميزات عدة جعلت من الأولى بدائل

أكثر تفضيلاً وهي : عدم حاجتها إلى المراقبة الروتينية ، وعدم حاجتها إلى مدة طويلة ليبدأ فعلها

على عكس الوارفارين.^[74] وكونها أقل تداخلاً مع الأدوية الأخرى.^[75, 74]

جدول 2: مشعر CHA₂DS₂-VASc

CHA ₂ DS ₂ -VASc		
الرمز	الحالة	النقاط
C	Congestive heart failure قصور القلب الاحتقاني	1
H	Hypertension (ارتفاع التوتر الشرياني لقيم فوق 140\90 مم زئبق)	1
A₂	Age ≥75 years العمر	2
D	Diabetes Mellitus الداء السكري	1
S₂	Prior Stroke or TIA or thromboembolism سوابق انصمام خثاري أو سكتات أو إقفار عابر	2
V	Vascular disease (e.g. peripheral artery disease, myocardial infarction, aortic plaque) أمراض الأوعية الدموية كالتصلب العصيدي أو الاحتشاء القلبي	1
A	Age 65–74 years العمر	1
Sc	Sex category (i.e. female sex) الجنس	1

❖ بالنسبة لمرضى الرجفان الأذيني الصمامي فإن مضاد التخثر المنصوح به هو الوارفارين.^[73] حيث

إن الدراسات السريرية على مضادات التخثر الفموية لم تثبت بعد إمكانية استخدامها كبديل

للوارفارين في الوقاية من المضاعفات الخثارية المصاحبة للصمامات الصناعية وخاصة الميكانيكية.

ومن هذه الدراسات دراسة RE-ALIGN (دابيجاتران مقابل الوارفارين في المرضى الذين لديهم

صمامات قلب ميكانيكية) حيث تم إنهاء الدراسة مبكراً، بسبب معاناة المرضى الذين عولجوا

بالدابيجاتران من الأحداث الخثارية والنزفية الزائدة، وقد أجريت لاحقاً دراسات سريرية صغيرة أخرى

أعطت نتائج واعدة لاستخدام مضادات التخثر الفموية مثل الريفاروكسابان والأبيكسابان لدى

مرضى الصمامات القلبية الحيوية الصناعية ولكن لم تصل بعد إلى مرحلة صياغة توصيات تتبناها

الإدارات الصحية المعنية. لذلك، يظل VKA هو العامل المفضل لهذه الفئة من المرضى كما هو

موصى به في إرشادات الكلية الأمريكية لأطباء الصدر The American College of Chest

Physicians والكلية الأمريكية لأمراض القلب The American College of Cardiology وجمعية

القلب الأمريكية الحالية American Heart Association.^[76, 77]

2-4 الانصمام الخثاري الوريدي Venous thromboembolism VTE:

يتضمن الانصمام الخثاري الوريدي كلاً من التهاب الوريد الخثاري العميق DVT والانصمام الرئوي PE وهو عبء

رعاية صحية لا تزال بعض جوانبه غير مفهومة.^[78] ويعتبر VTE سبباً شائعاً للوفيات قابلاً للوقاية في كل من

المرضى الداخليين والجراحين ، وإضافة إلى الوفيات المرتفعة المرافقة للطور الباكر من الانصمام الرئوي ، فإن

VTE سبب مهم للاستشفاء والإعاقة في البلدان منخفضة ومتوسطة ومرتفعة الدخل.^[79, 80]

❖ عوامل الاختطار : وتتضمن

1. عوامل اختطار وراثية: عيوب مورثية لعناصر سبيل التخثر تقود إلى أهبة الخثار الوراثية ، مثل طفرات في العامل الخامس مثل طفرة V Leiden وطفرات البروثرومبين وأعواز البروتين C والبروتين S.^[81]
2. عوامل اختطار مكتسبة: مثل الجراحة والرضوض والإقامة الطويلة في الفراش والتوقف عن الحركة لشلل عصبي أو غيره والحمل والخباثات. ومن عوامل الاختطار هذه ما هو مؤقت وقابل للعكس ومنها ما هو غير قابل للعكس.^[82]

❖ التشخيص:

- سريرياً: ينشأ التهاب الوريد الخثري العميق عادة في الأوردة العميقة للربلة ويمتد للأوردة المئبضية والفخذية. وعادة يبدأ بشكل غير عرضي ولكن تظهر الأعراض حين يمتد بشكل دانٍ باتجاه القلب ويسد الجريان الدموي الوريدي. يُشتَبه بالتهاب الوريد الخثري العميق حين تكون الأعراض عبارة عن ألم في الساق أحادي الجانب وتورم مع احمرار أو دونه.^[83] وحين يمتد الخثار الوريدي بشكل دانٍ أكثر ربما سبب حدوث الانصمام الرئوي غير واضحة. تتضمن أعراض الانصمام الرئوي الخفقان والزلة التنفسية والألم الصدري والسعال مع الغشي أو دونه يجب ربطها مع الجملة السابقة.^[84, 85]
- الاختبارات التشخيصية:

- وأهمها D-DIMER الذي هو أحد نواتج تدرك شبكة الفيبرين. حساسيته عالية جداً للخثار ، ولكنه يفتقد للنوعية حيث يرتفع في الرضوض والخباثات والإنتانات والحمل والجراحة. تتراوح نوعيته بين 13-31%.^[86] ومن هنا يظهر أن قيمته في سلبيته التي تنفي أما إيجابيته فلا تؤكد.
- تم اعتماد الفحص الصدوي وتصوير الأوعية المقطعي المحوسب على أنهما الخيار الأمثل لتشخيص كل من التهاب الوريد الخثري العميق والانصمام الرئوي على الترتيب نظراً لحساسيتهما ونوعيتهما العالية.^[87, 88]

❖ العلاج:

- خطة العلاج التقليدية هي بالبدء بمضادات التخثر الخلالية متبوعة بعلاج طويل الأمد بمضادات فيتامين ك.^[38] خلاصاً : تعطى الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي و Fondaparinux أفصلية على الهيبارين غير المجزأ كونها تعطى بجرعات ثابتة ودون الحاجة للمراقبة الدورية في حين أن الهيبارين غير المجزأ يحتاج إلى المراقبة باختبار aPTT ويحمل خطورة إحداث نقص الصفائح المحدث بالهيبارين.^[89] أما مضادات فيتامين ك فهي حتى الآن مضادات التخثر الأكثر استخداماً لمعالجة الانصمام الخثاري الوريدي، ولكن لها محددات عديدة تتضمن بطء بدء التأثير ، والنافذة العلاجية الضيقة التي تحتاج ضبط الجرعة بشكل فردي بناء على قيم INR مع الحاجة إلى المراقبة الدورية.^[2]
- خطة العلاج الحديثة (البديلة للخطة التقليدية): إعطاء مضادات التخثر الفموية المباشرة كبديل عن كل من مضادات التخثر الخلالية ومضادات فيتامين ك. حيث أثبتت التجارب السريرية فعاليتها في علاج الانصمام الخثاري الوريدي والوقاية من النكس إضافة إلى كونها تمتاز بسرعة البدء في التأثير وقلة التداخلات مع الأدوية والأطعمة وكون حرائكياتها قابلة للتوقع وعدم حاجتها للمراقبة الروتينية وأن خطورة النزوف فيها أقل.^[2] وتتضمن مضادات التخثر الفموية كلاً من الريفاروالايكسابان والأبيكسابان والإيدوكسابان (مثبطات العامل العاشر المفعّل) ، والدابيغاتران مثبط العامل الثاني.

5- أهم الدراسات التي تناولت فعالية وأمان مضادات التخثر الفموية الحديثة في الرجفان

الأذيني والانصمام الخثاري الوريدي:

❖ أهم الدراسات التي أجريت في هذا المجال على الإطلاق هي الدراسة السريرية لفريق Rocket AF عام 2011

في دراسة مزدوجة التعمية شملت 14264 مريضاً يعانون من الرجفان الأذيني غير الصمامي بشكل عشوائي

والذين كانوا معرضين لخطر متزايد للإصابة بالسكتة الدماغية لتلقي إما ريفاروكسابان (بجرعة يومية 20 مجم) أو الوارفارين مضبوط الجرعة.

حدثت مضاعفات خثارية في 188 مريضاً في مجموعة ريفاروكسابان (1.7% سنوياً) وفي 241 في مجموعة الوارفارين (2.2% سنوياً) ، حدث نزف كبير وغير كبير في 1475 مريضاً في مجموعة ريفاروكسابان (14.9% سنوياً) وفي 1449 مريضاً في مجموعة الوارفارين (14.5% سنوياً) ، مع انخفاض كبير في النزف داخل الجمجمة (0.5% مقابل 0.7%) والنزف المهدد للحياة (0.2% مقابل 0.5%) في مجموعة ريفاروكسابان.

خلاصة الدراسة : أنه في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني، لم يكن ريفاروكسابان أدنى من الوارفارين في الوقاية من السكتة الدماغية أو الانصمام الجهازى. ولم يكن هناك فرق كبير بين المجموعتين في خطر النزف الشديد، على الرغم من أن حدوث النزف داخل الجمجمة والنزف المهدد للحياة كان أقل تكراراً في مجموعة الريفاروكسابان. (تم تمويله من قبل شركة جونسون آند جونسون وباير؛ ROCKET AF ClinicalTrials.gov، رقم NCT00403767)^[50]

❖ وفي دراسة مهمة أخرى لتأيلور وآخرين بين عامي 2011 و 2012 لتقييم السلامة والفعالية المرتبطة بالريفاروكسابان والوارفارين في مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامي.^[90] شملت الدراسة 3654 مريضاً يتناولون عقار ريفاروكسابان و14616 مريضاً يتناولون عقار الوارفارين. وكانت المطابقة كافية، حيث كانت جميع الاختلافات المعيارية في خصائص المرضى أقل من 10%. ولم تُلاحظ أي فروق كبيرة في نتائج النزف والسكتة الدماغية المركبة والانصمام الجهازى مع فارق أن مستخدمي عقار ريفاروكسابان كانوا مرتبطين بعدد أقل بكثير من أحداث الخثار الوريدي مقارنة بمستخدمي الوارفارين.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

خلاصة الدراسة : خلصت الدراسة إلى أن عقاري الريفاروكسابان و الوارفارين لا يختلفان إحصائياً في

معدلات الإصابة بالسكتة الدماغية المركبة والانتصام الجهازى والنزف الكبير داخل الجمجمة أو الجهاز

الهضمي. وكان ارتباط عقار الريفاروكسابان بأحداث VTE أقل بكثير مقارنة بالوارفارين.^[90]

الجزء الثاني

منهج البحث وإجراءاته

1- خلفية البحث:

ريفاروكسابان هو أحد مضادات التخثر الفموية المباشرة التي ظهرت كبديل عن مضادات فيتامين ك في الوقاية من السكتات الدماغية لدى مرضى الرجفان الأذيني كما في المعالجة والوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي. وتتميز هذه الأدوية بأنه من الممكن تطبيقها بجرعات ثابتة وليست هناك حالياً توصيات للمراقبة الروتينية لوظيفة التخثر للمرضى الذين يتناولونها.

2- مبررات إجراء البحث:

على الرغم من عدم وجود توصيات للمراقبة الروتينية لوظيفة التخثر للمرضى الذين يتناولون مضادات التخثر الفموية المباشرة، تبرز أهمية تحديد الفعالية المضادة للتخثر لهذه الأدوية عند الاشتباه بفرط أو نقص الفعل المضاد للتخثر (في مثل حالات القصور الكلوي أو حالات زيادة أو نقص الوزن الشديدين وغير ذلك) لتجنب حدوث النزوف أو الحوادث الصمية الخثارية.

يمكن من خلال مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل تحديد المستوى المصلي لمضادات التخثر الفموية المباشرة ومنها الريفاروكسابان، وفي دراستنا سنتحرى الترابط بين مستويات الريفاروكسابان المقيسة بطريقة مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل وبين حدوث مضاعفات كالنزوف أو عودة الخثار.

3-أهداف البحث:

1. قياس مستويات الريفاروكسابان عن طريق مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity Assay لدى مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثاري الوريدي.
2. إجراء اختبارات التخثر الأساسية aPTT , PT للمرضى على العينات ذاتها التي سحبت للمقايضة السابقة.
3. دراسة الترابط بين نتائج مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل وبين نتائج اختبارات التخثر الأساسية aPTT , PT.
4. دراسة الترابط بين نتائج مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل والاختلالات النزفية أو الحوادث الخثارية عند مرضى الدراسة.

4-تصميم الدراسة:

هذا البحث دراسة حشدية مستقبلية ، تم من خلالها دراسة التراكيز المصلية لدواء الريفاروكسابان - بطريقة مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa assay - لعينة من مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ومرضى الانصمام الخثاري ومراقبة المرضى على مدى 6 أشهر لتسجيل حدوث مضاعفات نزفية أو خثارية ودراسة ترابط نتائج المقايضة بالمضاعفات الحاصلة نزفية كانت أو خثارية.

5-مكان وزمان الدراسة:

مكان جمع العينات : (المشفى الوطني الجامعي ، مشفى المواساة الجامعي ، مشفى دمشق ، مشفى الهلال الأحمر)
مكان إجراء الاختبارات : المخبر المركزي في مشفى التوليد الجامعي بدمشق
زمان الدراسة : حزيران 2022 - تشرين الأول 2023.

6-المجتمع والعينة البحثية:

❖ المجتمع المستهدف (الجمهرة): مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ومرضى الانصمام الخثاري الوريدي

المراجعين لمشفى المواساة الجامعي والمشفى الوطني الجامعي ومشفى دمشق ومشفى الهلال الأحمر

❖ معايير الإدخال :

- أن يكون المريض معالجا بالريفاروكسابان من أسبوع على الأقل.
- أن يكون تشخيص المرض مثبتاً طبياً لكل من مرضى الرجفان عن طريق مخطط كهربية القلب ، ومرضى التهاب الوريد الخثاري العميق عن طريق تخطيط الصدى مع الدوبلر، ومرضى الانصمام الرئوي عن طريق التصوير المقطعي المحوسب للأوعية الرئوية.^[78]
- أن يكون المريض معالجا بالجرعات الموافقة لإرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA نشره عام 2021. [38, 56-59] والتي هي :

-الرجفان الأذيني غير الصمامي NVAf: (لإنقاص اختطار السكتات والصمات الجهازية):

الجرعة 20 مغ ١ مرة باليوم عبر الفم، وتخفيض إلى 15 مغ ١ مرة باليوم عندما eGFR أقل من 50مل/اد.

- علاج الخثار الوريدي العميق وأو الانصمام الرئوي DVT/PE: الجرعة 15 مغ ١ مرة كل 12 ساعة عبر الفم لمدة 21 يوماً ، ثم 20 مغ ١ مرة باليوم عبر الفم لمدة 6 أشهر. وتخفيض إلى 15 مغ ١ مرة باليوم عندما eGFR أقل من 50مل/اد.

❖ معايير الاستبعاد :

- مرضى القصور الكبدي أو أي مرض يسبب ارتفاع قيم PT-INR أو aPTT بمعزل عن المعالجة المضادة للتخثر.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

- مرضى الاضطرابات النزفية المشخصة كالناعور أو غيره.
- مرضى الرجفان الأذيني الذين لا يتوفر لديهم إثبات غياب الآفة الصمامية كسبب للرجفان.
- المرضى الذين يتلقون معالجة متزامنة بالأسبرين أو أحد مضادات التجمع الصفحي الأخرى.
- مرضى الآفات القرحية الهضمية الفعالة.

❖ **حجم العينة البحثية:** تم تحديد حجم العينة (n) من خلال معادلة كوكرين لحساب حجم العينة:^[91]

$$n = p(1 - p)z^2/e^2$$

حيث:

- n: حجم العينة
- p: نسبة الجمهرة
- z: متغير تختلف قيمته بحسب مستوى الموثوقية أو درجة الأهمية
- e: خطأ الاعتیان المقبول
- تم ضبط المتغيرات عند القيم التالية:
- مستوى الموثوقية 90%
- وخطأ الاعتیان المقبول يتراوح من 7% إلى 12%
- وبالنسبة لنسبة الجمهرة تم الإبقاء على الرقم الافتراضي للمعادلة (0.1)

واعتماداً على المعادلة السابقة ينبغي أن يكون حجم العينة متراوحاً بين 48 إلى 139 مشاركاً.

اعتمدنا في دراستنا حجم العينة 70 مشاركاً بما يتناسب مع المجال السابق الناتج عن المعادلة، وكميات الكواشف المطلوبة.

7- الاعتبارات الأخلاقية

- الدخول في الدراسة طوعي تماماً ، ويتم بعد اخذ الموافقة المستنيرة.
- لن يتم أخذ أي مقابل مادي من المريض لقاء مشاركته في الدراسة ، وفي حال رفضه المشاركة بالدراسة لن يكون عليه أي تبعة وسيأخذ حقه من العناية الطبية اللازمة حسب الأصول.
- نضمن في الدراسة أن جميع المعلومات التي تتعلق بالمرضى ستكون سرية ، ولن يتم توظيف أي معلومات شخصية في الدراسة ، ولن يتم ذكر أسمائهم في الدراسة.
- هذه الدراسة هي من الدراسات الرقابية وهي ليست دراسة تجريبية ، ولا تحمل خطورة على المرضى.
- في الملاحق يأتي نموذج الموافقة المستنيرة التي سيقوم المرضى بتعبئتها قبل المشاركة

8- محدودية الدراسة :

- إن أهم محدوديات الدراسة هو العدد، وكما ورد في معايير الاستبعاد: تم استبعاد المرضى الذين يتناولون مضادات التجمع الصفحي كالأسبرين وغيره وذلك بهدف حصر سبب النزوف بالدواء المدروس (ريفاروكسابان)، وذلك كان سبباً مهماً في جعل عدد المشاركين قليلاً نسبياً.
- من المحدوديات أيضاً أن عدد مرضى الذين عانوا من المضاعفات الخثارية كان قليلاً ، وذلك جعل الدراسة الإحصائية الخاصة بهذه المضاعفة أقل قوة.
- ومنها قصر مدة المتابعة المحدد ب 6 أشهر لتسجيل المضاعفات النزفية أو الخثارية.

9- المتغيرات المدروسة:

- المستوى المصلي للريفاروكسابان بطريقة مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل في زمن الذروة (بعد 1-3 ساعات من الجرعة)، وفي زمن الغور (أقرب وقت قبل موعد الجرعة التالية).
- زمن البروثرومبين PT في زمن الذروة.
- زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT في زمن الذروة.
- التعداد العام CBC
- كرياتينين الدم لاختبار وظيفة الكلية وحساب معدل الرشح الكبي.
- خمائر الكبد AST , ALT إضافة للبيلبيروبين والألبومين في المصل
- الحوادث النزفية عند المرضى أثناء المعالجة مع تصنيفها إلى نزوف كبرى وغير كبرى حسب معايير دراسة ROCKET AF^[50] (الدليل في الملاحق)
- الحوادث الخثارية والصمات عند المرضى أثناء المعالجة حسب معايير دراسة ROCKET AF^[50] (الدليل في الملاحق)

10- خطة العمل:

- بعد أخذ الموافقة المستتيرة تم تعبئة الاستبانات المحضرة (نموذجها في الملاحق) من قبل المرضى بمعونة الطبيب السريري الفاحص وأو المعلومات ذات الصلة الموجودة في إضبارة المرضى المقبولين في المشفى.
- أُخذت عينات المرضى في زمن الذروة (بعد 1-3 ساعات من الجرعة) على ثلاثة أنابيب: (1) أنبوب سيترات الصوديوم من أجل مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa

assay في زمن الذروة واختبارات , aPTT , PT، و(2) أنبوب EDTA من أجل التعداد العام ،

و(3) أنبوب جاف من أجل بقية الاختبارات لوظائف الكبد والكلية.

- كما تم أخذ عينات المرضى في زمن الغور (أقرب زمن قبل موعد الجرعة التالية) على أنبوب واحد

(1) أنبوب سيترات الصوديوم من أجل مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa

assay في زمن الغور .

- أُجريت الاختبارات على الأنبوبين (2) و (3) في ذات اليوم خلال أقل من 6 ساعات من جمع

العينات، أما الأنبوب (1) فعندما لم يتسنّ إجراء الاختبارات خلال ساعتين من جمع العينات تم

فصل البلازما وتجميدها بدرجة -20 مئوية في مجمدة المخبر المركزي لمشفى التوليد الجامعي

بدمشق ، ثم قمنا بإجراء اختبار مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa assay

إضافة إلى اختباري PT و aPTT.

11- المواد والطرائق:

- الأجهزة والمعدات:

- اختبار مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل : جهاز التحليل الآلي (AMS SAT450)،

- ولإجراء اختبارات PT و aPTT : جهاز قياس التخثر الآلي (Coatron A6) ،

- ولإجراء التعداد العام : جهاز التعداد الآلي (Medonic M20) ،

- التحاليل الكيميائية ALT و AST و T.Bil والألبومين والكرياتينين : جهاز التحليل الآلي (AMS

SAT450)،

- استخدمنا إضافة إلى ما سبق مثقلة أنابيب من نوع Hettich Rotofix 32A ، وتجهيزات مخبرية

عامة مثل ممصات آلية (ميكروبيبيت) وحوامل أنابيب وأنابيب حفظ البلازما (ابندرورف) .

• الكواشف :

- كاشف Anti-Xa assay : Technochrom Anti-xa من شركة Technoclone النمساوية مع العيارات والكنترولات المرفقة. طريقة الاختبار أنزيمية لونية من نوع نقطة نهاية، وفي الملاحق معلومات تفصيلية من نشرة الكاشف حول تركيب الكاشف وطريقة العمل وثباتية المواد والعينات وشروط التخزين.
- كاشف PT : PT-S : TEClot من شركة TECO الألمانية.
- كاشف aPTT : aPTT-S : TEClot من شركة TECO الألمانية.
- كواشف التحاليل الكيميائية ALT و AST و T.Bil والألبومين والكرياتينين : من شركة AMSbio الإيطالية.

• ضبط الجودة :

- يتوفر مع الكواشف السابقة كينترولات (شواهد) طبيعية ومرضية ، كان يتم تمريرها مع كل دورة تحاليل يتم إجراؤها ، ويتم اعتماد النتائج بعد الحصول على نتائج للشواهد ضمن المجالات المرفقة في نشرة العمل للشركة المصنعة لها.

• المجال المرجعي الطبيعي:

- في اختبار زمن البروثرومبين PT تراوح زمن الشاهد الطبيعي في جلسات العمل المختلفة بين 11.5-13 ثانية ، المجال الطبيعي لنسبة البروثرومبين (PR) التي هي زمن PT للمريض مقسوماً على زمن PT للشاهد الطبيعي هو ما بين 0.8-1.2. بحيث يتم اعتبار الزمن متطولاً عندما (نسبة البروثرومبين $PR < 1.2$).

- في اختبار aPTT تراوح زمن الشاهد الطبيعي بين 29-33 ثانية في جلسات العمل المختلفة.
- المجال الطبيعي لنسبة aPTT التي هي زمن aPTT للمريض مقسوماً على زمن aPTT للشاهد الطبيعي هو ما بين 0.8-1.2. بحيث يتم اعتبار الزمن متطاولاً عندما (نسبة aPTT < 1.2).
- وأما بالنسبة إلى اختبار anti-Xa assay فمع تنوع أنظمة الجرعات المستخدمة وأزمنة القياس بين زمن الذروة والغور وعدم وجود مجالات مرجعية متفق عليها في إرشادات استخدام الدواء من قبل المنظمات الصحية المعنية، نكتفي بذكر مجال المقايسة للريفاروكسابان : 10-700 نغامل كما هي واردة في نشرة الكاشف.
- بالنسبة لاختبارات كيمياء الدم المجالات الطبيعية: $ALT \geq 33$ وحدة/ل ، $AST \geq 31$ وحدة/ل ، البيليروبين الكلي ≥ 0.9 مغ/دل ، الألبومين : 3.5-5 غ/دل ، الكرياتينين : للرجال ≥ 1.3 مغ/دل وللنساء ≥ 1.2 مغ/دل.

12- تحليل البيانات والدراسة الإحصائية:

- تمت الاستعانة بالبرنامج الإحصائي IBM-SPSS إصدار 24.
- تم عرض بيانات المرضى والنتائج كنسب مئوية ومتوسطات حسابية $\pm$ انحرافات معيارية.
- تم اعتماد اختبار كاي مربع للمقارنة بين النسب المئوية على أن تعتبر العلاقة بين النتائج ذات قيمة إحصائية إذا كانت P value أقل أو يساوي 0.05..
- تم اعتماد اختبار T test للمقارنة بين المتوسطات الحسابية للمجموعات المختلفة، تعتبر العلاقة بين النتائج ذات قيمة إحصائية إذا كانت P value أقل أو يساوي 0.05.
- تم وضع قيمة حدية للاختبارات المستخدمة اعتماداً على منحنى ROC ، وتمت دراسة حساسية ونوعية الاختبارات والقيمة التنبؤية الإيجابية والسلبية اعتماداً على القيمة الحدية السابقة.

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

- ولدراسة قوة الاختبار تمت دراسة المنطقة تحت المنحني للاختبار AUC.
- لدراسة الترابط بين نتائج الاختبارات تم إجراء اختبار Pearson Correlation coefficient وتم اعتبار العلاقة بين المتغيرات ذات قيمة إحصائية إذا كانت P value أقل أو يساوي 0.05.

13- عرض النتائج

بلغ عدد المرضى المشاركين في الدراسة 70 مريضاً توزعوا بين 37 أنثى و 33 ذكر ، وتراوحت أعمارهم بين 27 و 86 سنة بمتوسط حسابي $\pm$ SD (66.5 $\pm$ 12) ، توزعوا على المراكز والمشافي التالية : 24 مريضاً من المشفى الوطني الجامعي ، 21 مريضاً من مشفى المواساة ، 9 مرضى من مشفى دمشق ، و 4 مرضى من مشفى الهلال الأحمر ، و 12 مريضاً من عيادات خارجية خاصة. أما بالنسبة لاستطباب المعالجة فقد كان 36 مريضاً لديهم رجفان أذيني لاصمامي و 34 مريضاً مصاباً بالانصمام الخثاري الوريدي (DVT,PE). وتوزع المرضى حسب الجرعات المستخدمة إلى 44 مريضاً على جرعة 20 ملغ مرة باليوم و 14 مريضاً على جرعة 15 ملغ مرة باليوم و 12 مريضاً على جرعة 15 ملغ مرتين باليوم وفقاً لإرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA نشرت عام 2021. [38, 56-59]، وقد تراوحت مدة الاستخدام من أسبوع إلى 5 سنوات.

أجريت الاختبارات في مخبر مشفى التوليد الجامعي بدمشق وفق خطة العمل المذكورة وكانت نتائج تحاليل المرضى كما يلي معروضة كمتوسطات حسابية $\pm$ انحراف معياري : خضاب الدم 11.9 $\pm$ 1.7 غ.ادل ، تعداد الصفيحات 93 $\pm$ 280 $\times 10^3$ مكل ، والكرياتينين 1.19 $\pm$ 0.37 ملغ/ادل واعتماداً على قيم الكرياتينين تم حساب معدل الرشح الكبي التقديري وفقاً لمعادلة كوكروفت غولت (Cockcroft-gault formula) وكانت النتائج: 18.3 $\pm$ 58.7 مل/اد، وبالنسبة لخمائر الكبد فكانت نتائجها كما يلي : ALT: 22 $\pm$ 28 وحدة/ال، AST: 19 $\pm$ 27 وحدة/ال، والبيلبيروبين الكلي 0.25 $\pm$ 0.58 ملغ/ادل.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

أجريت اختبارات التخثر PT و aPTT مع مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل anti-Xa

assay في زمن الذروة peak time ، كما أجري اختبار anti-Xa assay في زمن الغور trough time

أيضاً وكانت نتائجها كما يلي معروضة كمتوسطات حسابية $\pm$ انحراف معياري:

- اختبار PT: 4.5 ± 18 ثانية ، وكانت نسبة البروثرومين: 0.36 ± 1.47

- اختبار aPTT: 6.8 ± 36 ثانية ، وكانت نسبة aPTT: 0.22 ± 1.13

- اختبار anti-Xa assay في زمن الذروة: 121 ± 270 نغامل.

- اختبار anti-Xa assay في زمن الغور: 16 ± 28 نغامل.

من خلال مراقبة المرضى خلال فترة الدراسة تم تسجيل مضاعفات نزفية وأخرى خثارية عند بعض المرضى

، حيث كان من بين المرضى 25 مريضاً طوروا نزفاً أثناء المراقبة (35.7%) منهم 8 مرضى بنزف كبير

(11.4%) و 17 مريضاً بنزف غير كبير (24.2%) ، وبالمقابل فقط 3 مرضى طوروا خثاراً أثناء المتابعة

(4.2%) ، وأما البقية البالغ عددهم 42 مريضاً (60.1%) فلم يتعرضوا لأي من المضاعفات النزفية أو

الخثارية أثناء فترة المتابعة.

14- توزيع المرضى على مجموعات للمقارنة مع الدراسة الإحصائية:

تمت إعادة عرض البيانات السابقة للمرضى مع توزيع المرضى على المجموعات المختلفة حسب وجود

مضاعفات أو عدم وجود مضاعفات مع دراسة وجود فارق إحصائي بين المجموعات المختلفة.

14-1 توزيع المرضى حسب الجنس:

بالنسبة لتوزيع المرضى حسب الجنس لوحظ أن نسبة حدوث المضاعفات النزفية والخثارية لدى الذكور أعلى

منها لدى الإناث ، ولكن بالمقارنة الإحصائية بين النسب المئوية للذكور والإناث عن طريق اختبار كاي

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

مربع لم يلاحظ هناك فارق إحصائي هام في أي من المضاعفات ، حيث لم نحصل على قيمة P أقل من

0.05 ، يوضح الجدول-3 المعلومات السابقة.

جدول 3: توزع المرضى حسب الجنس

الأهمية الإحصائية P value	إناث N= 37	ذكور N= 33	العدد الكلي N= 70	المجموعة
NS	10 (27%)	15 (45.5%)	25 (35.7%)	مرضى المضاعفات النزفية
NS	1 (2.7%)	2 (6.1%)	3 (4.3%)	مرضى المضاعفات الخثرية
NS	26 (70.3%)	16 (48.5%)	42 (60%)	المرضى بدون مضاعفات

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً.

14-2 توزع المرضى حسب المشافي:

بالنسبة لتوزع المرضى حسب المشافي ، قمنا بمقارنة النسب المئوية للمضاعفات لمرضى المشافي والمراكز

المختلفة وبين النسبة المئوية للمضاعفات لدى عموم المشاركين عن طريق اختبار كاي مربع، ولم يلاحظ

بينها فارق إحصائي مهم، ماعدا نسبة مرضى المضاعفات النزفية المراجعين للعيادات الخارجية (خارج

المشافي) حيث كانت أقل بشكل مهم إحصائياً مقارنة بنسبة المضاعفات النزفية لدى عموم المشاركين

(P=0.018) ، كما هو موضح في الجدول-4.

جدول 4 : توزيع المرضى حسب المراكز والمشافي

المجموعة	العدد الكلي	المشفى الوطني الجامعي	المشفى المواساة الجامعي	مشفى دمشق	مشفى الهلال الأحمر	عيادات خارجية
	N=70	N=24	N=21	N=9	N=4	N=12
مرضى المضاعفات النزفية	25 (%35.7)	13 (%54.2)	7 (%33.3)	4 (%44.4)	0 (%0)	1 (%8.3)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	P=0.018
الأهمية الإحصائية						
مرضى المضاعفات الخثرية	3 (%4.3)	0 (%0)	1 (%4.8)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16.7)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	NS
الأهمية الإحصائية						
المرضى بدون مضاعفات	42 (%60)	11 (%45.8)	13 (%61.9)	5 (%55.6)	4 (%100)	9 (%75)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	NS
الأهمية الإحصائية						

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً.

14-3 توزع المرضى حسب الاستطباب:

وبالنسبة لتوزع المرضى حسب الاستطباب أجريت المقارنة الإحصائية بين النسب المئوية لمرضى استطباب

الرجفان الأذيني ومرضى استطباب الانصمام الخثاري الوريدي عن طريق اختبار كاي مربع لم يلاحظ هناك

فارق إحصائي هام في أي من المضاعفات ، حيث لم نحصل على قيمة P أقل من 0.05 ، يوضح

الجدول-5 المعلومات السابقة.

جدول 5: توزع المرضى حسب الاستطباب

المجموعة	العدد الكلي	رجفان أذيني	انصمام خثاري	الأهمية الإحصائية
	N=70	N=36	N=34	P value
مرضى المضاعفات النزفية	25 (35.7%)	15 (41.7%)	10 (29.4)	NS
مرضى المضاعفات الخثارية	3 (4.3%)	2 (5.6%)	1 (2.9%)	NS
المرضى بدون مضاعفات	42 (60%)	19 (52.7%)	23 (67.6%)	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً.

14-4 توزع المرضى حسب الجرعة:

وبالنسبة لتوزع المرضى حسب الجرعة أجريت المقارنة الإحصائية عن طريق اختبار كاي مربع بين النسب

المئوية للمضاعفات لمرضى جرعة 20 مغ مرة باليوم وجرعة 15 مغ مرتين باليوم وجرعة 15 مغ مرة

باليوم. تبين أن نسبة المضاعفات النزفية لمستخدمي جرعة 20 مغ مرة باليوم ومستخدمي جرعة 15 مغ

مرتين باليوم أعلى بشكل مهم إحصائياً ($P=0.003$) من نسبتها عند مرضى جرعة 15 مغ مرة باليوم ،

وأن نسبة المضاعفات الخثارية في مستخدمي جرعة 15 مغ مرة باليوم أعلى منه عند مستخدمي جرعة 20

مغ مرة باليوم ($P=0.012$) فيما لم يلاحظ هناك فارق إحصائي هام في المقارنة بين نسبة المضاعفات

سواء النزفية أو الخثارية بين مستخدمى جرعة 20 مغ مرة باليوم ومستخدمى جرعة 15 مغ مرتين باليوم ،

حيث لم نحصل على قيمة P أقل من 0.05 ، يوضح الجدول-6 المعلومات السابقة.

جدول 6: توزع المرضى حسب الجرعة

المجموعة	العدد الكلي	20 مغ مرة باليوم	15 مغ مرتين باليوم	15 مغ مرة باليوم	الأهمية الإحصائية
	N=70	N=44	N=12	N=14	P value
مرضى المضاعفات النزفية	25 (35.7%)	19 (43.2%)	6 (50%)	0 (0%)	NS : * P=0.003 : ** P=0.003 : ***
مرضى المضاعفات الخثارية	3 (4.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)	2 (14.3%)	NS : * NS : ** P=0.012 : ***
المرضى بدون مضاعفات	42 (60%)	25 (56.8%)	5 (41.7%)	12 (85.7%)	NS : * P=0.021 : ** NS : ***

في حقل الأهمية الإحصائية : NS تعني غير مهم إحصائياً،

* : مقارنة جرعة 20مغ مرة باليوم مع جرعة 15مغ مرتين باليوم ،

** : مقارنة جرعة 15مغ مرة باليوم مع جرعة 15مغ مرتين باليوم ،

*** : مقارنة جرعة 20مغ مرة باليوم مع جرعة 15مغ مرة باليوم.

14-5 مدة استخدام الدواء وفقاً للجرعة المحددة لدى مرضى المضاعفات والمرضى دون مضاعفات:

- تراوحت مدة استخدام الدواء لعموم المرضى بين أقل من شهر إلى 66 شهراً بوسطي $\pm$ انحراف معياري: 11.6 ± 15.7 شهراً
- وتراوح زمن حصول المضاعفة النزفية بعد بدء استخدام الدواء من أقل من شهر إلى 61 شهراً بوسطي $\pm$ انحراف معياري: 9.5 ± 13.1 شهراً على التفصيل الآتي بالنسبة للجرعة: في المرضى المستخدمين لجرعة 15 مغ مرتين باليوم حصلت المضاعفات النزفية بزمن أقل من شهر من المعالجة، أما بالنسبة للمرضى المستخدمين لجرعة 20 مغ مرة باليوم فتراوح الزمن لحصول المضاعفة النزفية بين أقل من شهر إلى 61 شهراً من المعالجة بوسطي $\pm$ انحراف معياري: 13 ± 14 شهراً، وأما مرضى جرعة 15 مغ مرة باليوم فلم يُبد أي منهم مضاعفة نزفية.
- وتراوح زمن حصول المضاعفة الخثارية من أقل من شهر إلى 12 شهراً بوسطي $\pm$ انحراف معياري: 4.5 ± 6.3 على التفصيل الآتي بالنسبة للجرعة: في المرضى المستخدمين لجرعة 15 مغ مرتين باليوم حصلت المضاعفة الخثارية خلال زمن أقل من شهر من المعالجة، أما بالنسبة للمرضى المستخدمين لجرعة 15 مغ مرة باليوم فتتراوحت بين 4 أشهر إلى 18 شهراً من المعالجة.

14-6 توزع المرضى حسب السوابق المرضية لديهم:

بالنسبة للسوابق المرضية عند المشاركين في الدراسة كان عدد المصابين بالداء السكري 20 مريضاً ، والمصابين بارتفاع التوتر الشرياني 51 مريضاً ، والذين لديهم سوابق إصابة بالسكتات الدماغية 7 مرضى ، والذين لديهم مرض إكليلي عصيدي 17 مريضاً ، والذين لديهم قصور قلب احتقاني 3 مرضى ، وبالمقارنة الإحصائية بين النسب المئوية لحصول المضاعفات النزفية أو الخثارية في كل مجموعة من الأمراض

السابقة وبين النسبة المئوية لحصول المضاعفات عند عموم المرضى لم يتبين وجود فارق إحصائي مهم ،

حيث لم نحصل على قيمة P أقل من 0.05. كما هو موضح في الجدول -7.

جدول 14 السوابق المرضية للمرضى

المجموعة	العدد الكلي	الداء السكري	ارتفاع التوتر الشرياني	سوابق سكبات دماغية	سوابق مرض عصيدي	قصور قلب احتقاني
	N=70	N=20	N=51	N=7	N=17	N=3
مرضى المضاعفات النزفية	25 (%35.7)	11 (%55)	13 (%25.5)	3 (%42.9)	9 (%52.9)	1 (%33.3)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	P=0.018
الأهمية الإحصائية						
مرضى المضاعفات الخثرية	3 (%4.3)	1 (%5)	1 (%2)	1 (%14.2)	1 (%1.1)	0 (%0)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	NS
الأهمية الإحصائية						
المرضى بدون مضاعفات	42 (%60)	8 (%40)	37 (%72.5)	3 (%42.9)	7 (%41.2)	2 (%66.7)
P VALUE		NS	NS	NS	NS	NS
الأهمية الإحصائية						

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

14-7 مقارنة العمر والوزن ونتائج التحاليل المخبرية للمرضى بعد توزيعهم إلى مجموعة

مرضى المضاعفات النزفية ومجموعة مرضى المضاعفات الخثارية ومجموعة المرضى

بدون مضاعفات:

تمت مقارنة نتائج التحاليل المخبرية للمرضى (متوسط حسابي $\pm$ SD) وكذلك العمر والوزن (متوسط حسابي $\pm$ SD) بين مجموعات المرضى عن طريق الاختبار الإحصائي Student T test ، مع اعتبار الأهمية الإحصائية عندما $P \leq 0.05$. وفي البداية تمت المقارنة بين نتائج مجموعة مرضى المضاعفات النزفية ونتائج المرضى بدون مضاعفات ثم تمت المقارنة بين نتائج مجموعة مرضى المضاعفات الخثارية ونتائج المرضى بدون مضاعفات.

14-7-1 مرضى المضاعفات النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات:

بمقارنة العمر والوزن لمرضى المضاعفات النزفية مقابل العمر والوزن للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لكل من العمر والوزن وذلك موضح في الجدول-8.

جدول 8 : العمر والوزن لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة $sd \pm Mean$	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات النزفية N=25	المرضى بدون مضاعفات N=42	الأهمية الإحصائية P-Value
العمر (سنة)	12 $\pm$ 66.5	8.3 $\pm$ 69.3	10.36 $\pm$ 65.89	NS
الوزن (كغ)	18 $\pm$ 84.4	15.8 $\pm$ 79.8	15.15 $\pm$ 84.43	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

وبمقارنة نتائج الخضاب والصفحات لمرضى المضاعفات النزفية مقابل نتائج الخضاب والصفحات

للمرضى بدون مضاعفات تبين أن قيم الخضاب لمرضى المضاعفات النزفية أقل منها عند المرضى بدون مضاعفات

نزفية بفارق إحصائي مهم ($P=0.0083$) ، وعدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين بالنسبة لنتائج

الصفحات، وذلك موضح في الجدول-9.

جدول 9: نتائج الخضاب والصفحات لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة	كل المرضى	مرضى المضاعفات النزفية	المرضى بدون مضاعفات	الأهمية الإحصائية
sd ± Mean	N=70	N=25	N=42	P-Value
الخضاب (غادل)	1.7 ± 11.9	2.0 ± 11.3	1.3 ± 12.4	P = 0.0083
الصفحات (10^3 اكل)	93 ± 280	99 ± 325	84 ± 260	NS

وبمقارنة نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR لمرضى المضاعفات النزفية مقابل نتائج الكرياتينين

ومعدل الرشح الكبي eGFR للمرضى بدون مضاعفات تبين أن قيم الكرياتينين لمرضى المضاعفات النزفية أعلى

منها عند المرضى بدون مضاعفات نزفية بفارق إحصائي مهم ($P=0.0015$) ، وقيم eGFR لمرضى المضاعفات

النزفية أقل منها عند المرضى بدون مضاعفات نزفية بفارق إحصائي مهم ($P=0.0052$)، وذلك موضح في

الجدول-10.

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

جدول 10: نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبلي التقديري لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات النزفية N=25	المرضى بدون مضاعفات N=42	الأهمية الإحصائية P-Value
الكرياتينين (ملغ/دل)	0.37 ± 1.19	0.39 ± 1.38	0.33 ± 1.09	P = 0.0015
eGFR (مل/دقيقة)	18.3 ± 58.7	17.63 ± 49.28	18.1 ± 62.2	P = 0.0052

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية ALT و AST و T.Bil والألبومين ALB لمرضى المضاعفات

النزفية مع نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين

المجموعتين لكل من الاختبارات الأربعة المذكورة آنفاً وذلك موضح في الجدول-11.

جدول 11: نتائج وظائف الكبد (خماثر الكبد والبيليروبين والألبومين) لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات النزفية N=25	المرضى بدون مضاعفات N=42	الأهمية الإحصائية P-Value
ALT (وحدة/ال)	54 ± 28	7 ± 19	8.9 ± 19.2	NS
AST (وحدة/ال)	40 ± 27	8 ± 20	8.1 ± 20.3	NS
BIL (ملغ/دل)	0.25 ± 0.58	0.37 ± 0.68	0.15 ± 0.53	NS
ALB (غ/دل)	0.57 ± 3.82	0.46 ± 3.73	0.63 ± 3.86	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج اختبارات التخثر PT و aPTT لمرضى المضاعفات النزفية مقابل نتائج اختبارات التخثر للمرضى بدون مضاعفات تبين أن قيم PT(ratio) لمرضى المضاعفات النزفية أعلى منها عند المرضى بدون مضاعفات نزفية بفارق إحصائي مهم ($P=0.0002$) ، وقيم aPTT(ratio) لمرضى المضاعفات النزفية أعلى منها عند المرضى بدون مضاعفات نزفية بفارق إحصائي مهم ($P=0.001$)، وذلك موضح في الجدول-12.

جدول 12: نتائج اختبارات التخثر : PT و aPTT لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات النزفية N=25	المرضى بدون مضاعفات N=42	الأهمية الإحصائية P-Value
PT (ratio)	0.36±1.47	0.56±1.73	0.12 ± 1.32	P = 0.0002
aPTT (ratio)	0.22±1.13	0.31±1.27	0.11 ± 1.06	P = 0.0010

وبمقارنة نتائج اختبار مقايصة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول anti-Xa assay في زمني الذروة والغور لمرضى المضاعفات النزفية مقابل نتائج اختبارات التخثر للمرضى بدون مضاعفات تبين أن قيم anti-Xa assay في زمن الغور لمرضى المضاعفات النزفية أعلى منها عند المرضى بدون مضاعفات بفارق إحصائي مهم ($P< 0.0001$) ، قيم anti-Xa assay في زمن الذروة لمرضى المضاعفات النزفية أعلى منها عند المرضى بدون مضاعفات بفارق إحصائي مهم ($P< 0.0001$)، وذلك موضح في الجدول-13.

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

جدول 13: نتائج اختبار anti-Xa assay في زمني الذروة والغور لمرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات النزفية N=25	المرضى بدون مضاعفات N=42	الأهمية الإحصائية P-Value
Anit-Xa at trough time (نغامل)	16 ± 28	14.5 ± 41.2	10.7 ± 20.1	P < 0.0001
Anit-Xa at peak time (نغامل)	121 ± 270	78.4 ± 399.1	67.3 ± 206.1	P < 0.0001

14-7-2 مرضى المضاعفات الخثارية مقابل المرضى بدون مضاعفات:

بمقارنة العمر والوزن لمرضى المضاعفات الخثارية مقابل العمر والوزن للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود

فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لكل من العمر والوزن وذلك موضح في الجدول-14.

جدول 14 : العمر والوزن لمرضى المضاعفات الخثارية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الخثارية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
العمر (سنة)	12 ± 66.5	5.77 ± 68.33	10.36 ± 65.89	NS
الوزن (كغ)	18 ± 84.4	16.29 ± 88.67	15.15 ± 84.43	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

وبمقارنة نتائج الخضاب والصفائح لمرضى المضاعفات الخثرية مقابل نتائج الخضاب والصفائح للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لنتائج كل من الخضاب والصفائح، وذلك موضح في الجدول-15.

جدول 15: نتائج الخضاب والصفائح لمرضى المضاعفات الخثرية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الخثرية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
الخضاب (غادل)	1.7 ± 11.9	0.6 ± 11.30	1.3 ± 12.4	NS
الصفائح (10 ³ امل)	93 ± 280	87 ± 273	84 ± 260	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR لمرضى المضاعفات الخثرية مقابل نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لنتائج كل من الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR، وذلك موضح في الجدول-16.

جدول 16: نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي التقديري لمرضى المضاعفات الخثرية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الخثرية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
الكرياتينين (ملغ/دل)	0.37 ± 1.19	0.13 ± 0.96	0.33 ± 1.09	NS
eGFR (مل/دقيقة)	18.3 ± 58.7	7.43 ± 69.82	18.1 ± 62.2	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية ALT و AST و T.Bil والألبومين ALB لمرضى المضاعفات

الختارية مع نتائج اختبارات الوظيفة الكبدية للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لكل من الاختبارات الأربعة المذكورة آنفاً وذلك موضح في الجدول-17.

جدول 17: نتائج وظائف الكبد (خماثر الكبد والبيليروبين والألبومين) لمرضى المضاعفات والختارية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الختارية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
ALT (وحدة/ال)	54 ± 28	2.9 ± 16.3	8.9 ± 19.2	NS
AST (وحدة/ال)	40 ± 27	4.1 ± 30.6	8.1 ± 20.3	NS
BIL (ملغ/دل)	0.25 ± 0.58	0.06 ± 0.56	0.15 ± 0.53	NS
ALB (غ/دل)	0.57 ± 3.82	0.58 ± 3.03	0.63 ± 3.86	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج اختبارات التخثر PT و aPTT لمرضى المضاعفات الختارية مقابل نتائج اختبارات التخثر

للمرضى بدون مضاعفات تبين عدم وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين لكل من الاختبارين PT و aPTT، وذلك موضح في الجدول-18.

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

جدول 18: نتائج اختبارات التخثر : PT و aPTT لمرضى المضاعفات الخثرية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الخثرية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
PT (ratio)	0.36±1.47	0.18 ± 1.43	0.12 ± 1.32	NS
aPTT (ratio)	0.22±1.13	0.11 ± 1.05	0.11 ± 1.06	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائياً

وبمقارنة نتائج اختبار مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول anti-Xa assay في زمني الذروة

والغور لمرضى المضاعفات الخثرية مقابل نتائج اختبارات التخثر للمرضى بدون مضاعفات تبين أن قيم anti-Xa

assay في زمن الغور لمرضى المضاعفات الخثرية أقل منها عند المرضى بدون مضاعفات بفارق إحصائي مهم

(P=0.0465) ، بينما لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين قيم anti-Xa assay في زمن الذروة لمرضى

المضاعفات الخثرية وقيمها عند المرضى بدون مضاعفات، وذلك موضح في الجدول-19.

جدول 19: نتائج اختبار anti-Xa assay في زمني الذروة والغور لمرضى المضاعفات الخثرية والمرضى بدون مضاعفات:

النتائج معروضة بطريقة sd ± Mean	كل المرضى N=70	مرضى المضاعفات الخثرية (3)	المرضى بدون مضاعفات (42)	الأهمية الإحصائية P-Value
Anit-Xa at trough time (نغامل)	16 ± 28	7 ± 10	10.7 ± 20.1	P = 0.0465
Anit-Xa at peak time (نغامل)	121 ± 270	67 ± 181	67.3 ± 206.1	NS

NS في حقل الأهمية الإحصائية تعني غير مهم إحصائي

8-14 مقارنة نتائج اختبارات التخثر للمرضى مقسمين حسب الجرعة:

وقد تمت المقارنة أيضاً بين نتائج اختبارات التخثر للمرضى ، مقسمين حسب الجرعة المستخدمة، وقد ظهر من خلال المقارنة بين نتائج مجموعات المرضى حسب الجرعة فرق إحصائي هام بين نتائج اختبار anti-Xa assay في زمني الذروة والغور وذلك بين مرضى جرعة 15 ملغ/يوم ومرضى جرعة 20 ملغ/يوم بحيث كانت نتائج الاختبار في الزمنين أعلى في مرضى جرعة 20 ملغ/يوم منه في مرضى جرعة 15 ملغ/يوم.

وظهر أيضاً فرق إحصائي هام بين نتائج اختبار anti-Xa assay في زمني الذروة والغور وذلك بين مرضى جرعة 15 ملغ/يوم ومرضى جرعة 15 ملغ مرتين في اليوم بحيث كانت نتائج الاختبار في الزمنين أعلى في مرضى جرعة 15 ملغ مرتين في اليوم منه في مرضى جرعة 15 ملغ/يوم.

فيما لم تختلف نتائج اختبار anti-Xa assay في زمني الذروة والغور لمرضى جرعة 20 ملغ/يوم عن نتائج مرضى جرعة 15 ملغ مرتين في اليوم بفارق إحصائي هام.

أما بالنسبة لنتائج اختباري PT و aPTT لم يظهر اختلاف مهم إحصائياً بين مجموعات المرضى في أيٍّ من الجرعات المستخدمة. يعرض الجدول 20 نتائج اختبارات التخثر للمرضى مقسمين إلى مجموعات حسب ما ذكر آنفاً:

جدول 20: مقارنة نتائج اختبارات التخثر PT و aPTT و anti-Xa للمرضى بين الجرعات المختلفة:

الأهمية الإحصائية P-Value	جرعة 20 مغ ايوم Mean±SD	جرعة 15×2 مغ ايوم Mean±SD	جرعة 15 مغ ايوم Mean±SD	
NS : * NS : ** NS : ***	0.38±1.50	6.4±1.48	0.12±1.32	PT (ratio)
NS : * NS : ** NS : ***	0.27±1.17	0.09±1.08	0.12±1.04	aPTT (ratio)
P<0.0001 : * P=0.0004 : ** NS : ***	126±294	94±317	42±163	Anti-Xa assay في زمن الذروة (نغامل)
P<0.0001 : * P<0.0001 : ** NS : ***	17.0±30.6	11.1±29.4	8.3±15.5	Anti-Xa assay في زمن الغور (نغامل)

في حقل الأهمية الإحصائية : NS تعني غير مهم إحصائياً،

* : مقارنة جرعة 15 مع جرعة 2×15 ،

** : مقارنة جرعة 15 مع جرعة 20 ،

*** : مقارنة جرعة 20 مع جرعة 2×15

14-9 دراسة المضاعفات النزفية حسب الجرعة :

لدراسة أوفى للمضاعفات النزفية تم أخذ مرضى كل جرعة على حدة وتم تقسيمهم إلى مجموعتين، مجموعة مرضى

المضاعفات النزفية ومجموعة المرضى بدون مضاعفات، وتمت مقارنة نتائج كل من المجموعتين باستخدام t-

student test مع اعتبار الأهمية الإحصائية عندما ($P \leq 0.05$).

14-9-1 مرضى جرعة 20 مغ مرة باليوم، مقسمين إلى مجموعتين: مرضى المضاعفات

النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات:

- لم يوجد فارق إحصائي هام بين العمر والوزن ونتائج الصفائح وخمائر الكبد والبيليبروبين والألبومين بين المجموعتين.
- تبين وجود اختلاف مهم إحصائياً بين نتائج الخضاب للمجموعتين حيث كان في مجموعة مرضى المضاعفات النزفية أقل مقارنة مع مجموعة المرضى دون مضاعفات نزفية.
- تبين وجود اختلاف مهم إحصائياً بين نتائج الكرياتينين للمجموعتين حيث كان في مجموعة المضاعفات النزفية أعلى مقارنة مع مجموعة المرضى بدون مضاعفات نزفية ، وعلى العكس بالنسبة للشرح الكبي eGFR كانت نتائجها في مجموعة المضاعفات النزفية أقل مقارنة مع مجموعة المرضى بدون مضاعفات نزفية.
- وبالنسبة لاختبارات التخثر PT و aPTT و anti-Xa assay في زمني الذروة والغور فقد تبين وجود اختلاف مهم إحصائياً بين نتائجها في المجموعتين ، حيث كانت نتائجها في مجموعة المضاعفات النزفية أعلى مقارنة مع مجموعة المرضى بدون مضاعفات نزفية.
- تبين نتائج المقارنة بأن كل العناصر التي تمت مقارنتها بين مجموعتي المرضى المعالجين بجرعة 20 مغ مرة باليوم: مرضى المضاعفات النزفية والمرض بدون مضاعفات أعطت نتائج مشابهة إحصائياً لتلك المقارنات لعموم المرضى (قبل تقسيمهم حسب الجرعات) .
- يعرض الجدول-21 نتائج مرضى جرعة 20 مغ باليوم ، موزعين على مجموعتين: مرضى المضاعفات النزفية ، و المرضى بدون مضاعفات مع إضافة حقل للأهمية الإحصائية P-value.

جدول 21 مرضى جرعة 20 مغ مرة باليوم (44 مريضاً) مقسمين إلى: مرضى المضاعفات النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات

الأهمية الإحصائية P-Value	المرضى بدون مضاعفات (25)	مرضى المضاعفات النزفية (19)	النتائج معروضة بطريقة mean±sd
NS	12.38 ± 65.44	6.4 ± 71.33	العمر (سنة)
NS	14.41 ± 85.48	16.41 ± 76.94	الوزن (كغ)
P < 0.0001	1.16 ± 12.6	1.44 ± 10.12	الخصاب (غ/دل)
NS	83 ± 253	97 ± 312	الصفائح (10^3 امل)
P = 0.0356	0.40 ± 1.15	0.38 ± 1.45	الكرياتينين (ملغ/دل)
P = 0.0013	22.1 ± 78.2	11.63 ± 59.28	eGFR (مل/دقيقة)
NS	10.1 ± 22.2	18.5 ± 30	ALT (وحدة/ال)
NS	8.3 ± 21.3	13.2 ± 33	AST (وحدة/ال)
NS	0.16 ± 0.58	0.31 ± 0.63	BIL (ملغ/دل)
NS	0.66 ± 4.03	0.51 ± 3.70	ALB (غ/دل)
P < 0.0001	1.5 ± 16.1	6.5 ± 22.4	PT (ثانية)
P = 0.0030	3.7 ± 34.2	12.7 ± 42.6	aPTT (ثانية)
P < 0.0001	11.8 ± 20.9	15.5 ± 43.3	Anit-Xa at trough time (نغ/امل)
P < 0.0001	70.6 ± 220.1	75.4 ± 436.2	Anit-Xa at peak time (نغ/امل)

14-9-2 مرضى جرعة 15 مغ مرتين باليوم، مقسمين إلى مجموعتين: مرضى

المضاعفات النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات:

- لم يوجد فرق إحصائي هام بين العمر والوزن ونتائج الخضاب والصفائح وخمائر الكبد والبيليروبين والألبومين بين المجموعتين.
- خلافاً لما وجدناه في جرعة 20 مغ مرة باليوم ، لم نجد اختلافاً مهماً إحصائياً بين نتائج الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR بين المجموعتين (مرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات).
- وبالنسبة لاختبارات التخثر PT و aPTT و anti-Xa assay في زمني الذروة والغور فقد تبين وجود اختلاف مهم إحصائياً بين نتائجها في المجموعتين ، حيث كانت نتائجها في مجموعة المضاعفات النزفية أعلى مقارنة مع مجموعة المرضى بدون مضاعفات.
- تبين نتائج المقارنة بأن كل العناصر التي تمت مقارنتها بين مجموعتي المرضى المعالجين بجرعة 15 مغ مرتين باليوم: مرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات أعطت نتائج مشابهة إحصائياً لتلك المقارنات لعموم المرضى (قبل تقسيمهم حسب الجرعات) . ما عدا الخضاب والكرياتينين والمعدل الرشح الكبي eGFR.
- يعرض الجدول-22 نتائج مرضى جرعة 15 مغ مرتين باليوم ، موزعين على مجموعتين: مرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات، مع إضافة حقل للأهمية الإحصائية P-value.

جدول 22 مرضى جرعة 15 مغ مرتين باليوم (12 مريضاً) مقسمين إلى: مرضى المضاعفات النزفية مقابل المرضى بدون مضاعفات

النتائج معروضة بطريقة mean±sd	مرضى المضاعفات النزفية	المرضى بدون مضاعفات	الأهمية الإحصائية P-Value
العمر (سنة)	10.5 ± 63.39	12.77 ± 66.14	NS
الوزن (كغ)	10.15 ± 92.71	15.55 ± 87.41	NS
الخصاب (غادل)	2.74 ± 13.3	1.79 ± 12.8	NS
الصفائح (10^3 امل)	109 ± 327	84 ± 296	NS
الكرياتينين (ملغ ادل)	0.18 ± 1.04	0.1 ± 0.95	NS
eGFR (مل ادقيقة)	10.7 ± 69.2	12.7 ± 75.1	NS
ALT (وحدة آل)	10.5 ± 18.8	11.2 ± 18.2	NS
AST (وحدة آل)	9.2 ± 15.7	7.4 ± 16.3	NS
BIL (ملغ ادل)	0.33 ± 0.53	0.11 ± 0.36	NS
ALB (غادل)	0.71 ± 3.90	0.66 ± 3.72	NS
PT (ثانية)	8.5 ± 21.4	1.5 ± 15.9	P = 0.0060
aPTT (ثانية)	3.5 ± 37.8	1.8 ± 32.3	P < 0.0001
Anit-Xa at trough time (نغ امل)	12.3 ± 39.2	7.4 ± 23.2	P < 0.0001
Anit-Xa at peak time (نغ امل)	68.3 ± 388.8	23.7 ± 226.1	P < 0.0001

10-14 دراسة الترابط بين نتائج اختبارات التخثر في فترة الذروة

تمت دراسة الترابط بين نتائج اختبارات التخثر في فترة الذروة عن طريق معامل بيرسون للترابط pearson correlation coefficient وقد تم اعتبار العلاقة بين المتغيرات ذات قيمة إحصائية إذا كانت P value أقل أو يساوي 0.05.

❖ معامل بيرسون للترابط بين anti-Xa و PT في فترة الذروة:

قيمة $R = 0.5163$ ، وقيمة $P = 0.000013$ ، وعليه فإن نتيجة الاختبار مهمة إحصائياً (يوجد ترابط مهم)

❖ معامل بيرسون للترابط بين anti-Xa و aPTT في فترة الذروة:

قيمة $R = 0.3956$ ، وقيمة $P = 0.001214$ ، وعليه فإن نتيجة الاختبار مهمة إحصائياً (يوجد ترابط مهم)

11-14 الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية السلبية والإيجابية لاختبارات التخثر في التنبؤ

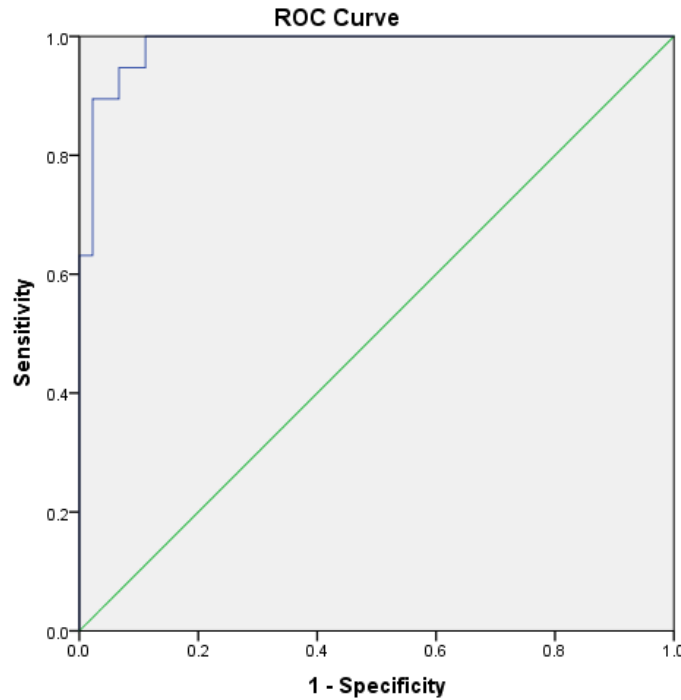
عن المضاعفات النزفية والختارية:

تمت الاستعانة ببرنامج SPSS إصدار 24 لرسم منحنيات ROC للاختبارات المختلفة للتنبؤ بالمضاعفات ، وقد تم حساب المساحة تحت المنحني AUC لكل اختبار وتقييم قوة الاختبار من خلال قيم AUC ، وتم احتساب قيمة حدية Cut-off لكل اختبار وتحديد الحساسية والنوعية للاختبار اعتماداً على القيمة الحدية المنتقاة.

11-14 اختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية: (المخطط رقم 1)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.985$ ، الأهمية المقارنة $asymptotic significance = 0.000$ (مهم إحصائياً). واعتماداً على مخطط ROC تم اختيار قيمة حدية للاختبار $= 298$ نغامل بحيث تكون خطورة النزف عالية فوق تلك القيمة الحدية.

ومن أجل هذه القيمة الحدية تكون حساسية الاختبار: 89.47% (مجال الموثوقية 95% : $66.86\% - 98.70\%$) ، ونوعية الاختبار: 93.33% (مجال الموثوقية 95% : $81.73\% - 98.60\%$) ، والقيمة التنبؤية الإيجابية للاختبار: 85.00% (مجال الموثوقية 95% : $65.26\% - 94.47\%$) ، والقيمة التنبؤية السلبية للاختبار: 95.45% (مجال الموثوقية 95% : $84.96\% - 98.74\%$).



مخطط 1: مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية، $AUC = 0.985$
 $asymptotic significance = 0.000$.

14-11-2 اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات النزفية: (المخطط رقم 2)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.887$ ، الأهمية المقارنة $asymptotic significance = 0.000$ (مهم)

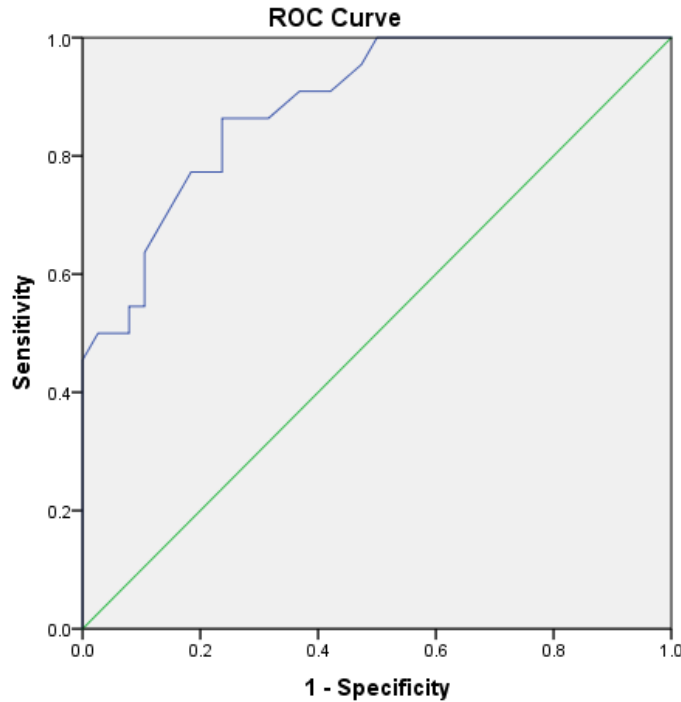
إحصائياً). واعتماداً على مخطط ROC تم اختيار قيمة حدية للاختبار $= 27.5$ نعامل بحيث تكون خطورة النزف عالية فوق تلك القيمة الحدية.

ومن أجل هذه القيمة الحدية تكون حساسية الاختبار: 86.36% (مجال الموثوقية $95\%: 65.09\% - 97.09\%$)

، ونوعية الاختبار: 76.32% (مجال الموثوقية $95\%: 59.76\% - 88.56\%$) ، والقيمة التنبؤية الإيجابية

للاختبار: 67.86% (مجال الموثوقية $95\%: 53.81\% - 79.28\%$) ، والقيمة التنبؤية السلبية للاختبار:

90.62% (مجال الموثوقية $95\%: 76.89\% - 96.56\%$).



مخطط 2: مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات النزفية، $AUC = 0.887$ ،

$0.000 = asymptotic significance$

3-11-14 اختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية: (المخطط رقم 3)

المساحة تحت المنحني AUC = 0.825 ، الأهمية المقارنة asymptotic significance = 0.000 (مهم)

إحصائياً). واعتماداً على مخطط ROC تم اختيار قيمة حدية للاختبار نسبة البروثرومبين PT (ratio) = 1.44

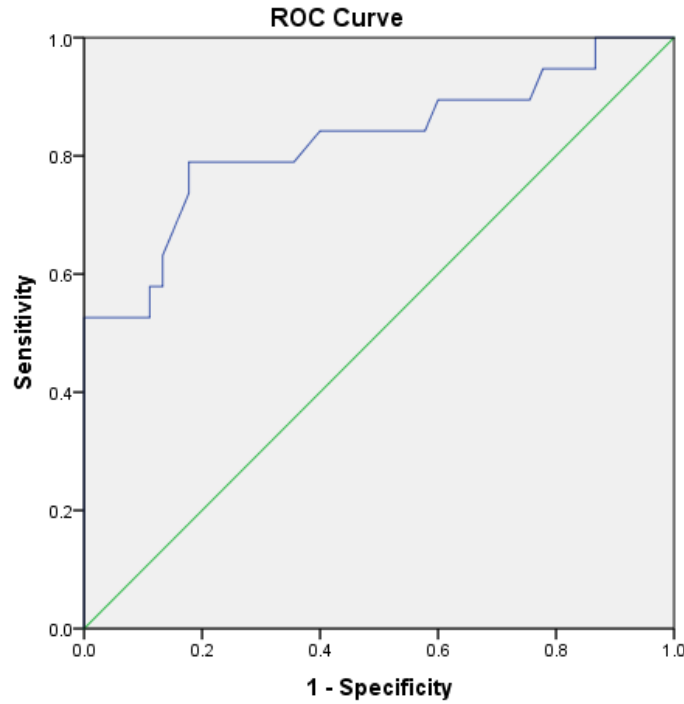
بحيث تكون خطورة النزف عالية فوق تلك القيمة الحدية.

ومن أجل هذه القيمة الحدية تكون حساسية الاختبار: 75.00% (مجال الموثوقية 95%: 50.90% - 91.34%)

، ونوعية الاختبار: 81.82% (مجال الموثوقية 95%: 67.29% - 91.81%) ، والقيمة التنبؤية الإيجابية

للاختبار: 65.22% (مجال الموثوقية 95%: 48.82% - 78.66%) ، والقيمة التنبؤية السلبية للاختبار:

87.80% (مجال الموثوقية 95%: 76.89% - 93.97%).



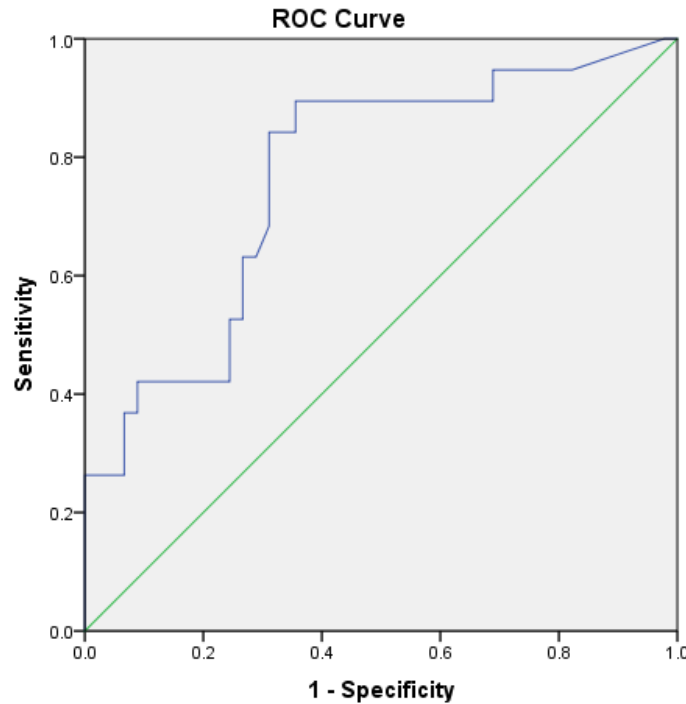
مخطط 3: مخطط ROC لاختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية، AUC = 0.825 ،

0.000 = asymptotic significance

4-11-14 اختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية: (المخطط رقم 4)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.767$ ، الأهمية المقارنة $asymptotic significance = 0.001$ (مهم إحصائياً). واعتماداً على مخطط ROC تم اختيار قيمة حدية للاختبار نسبة $aPTT (ratio) = 1.31$ بحيث تكون خطورة النزف عالية فوق تلك القيمة الحدية.

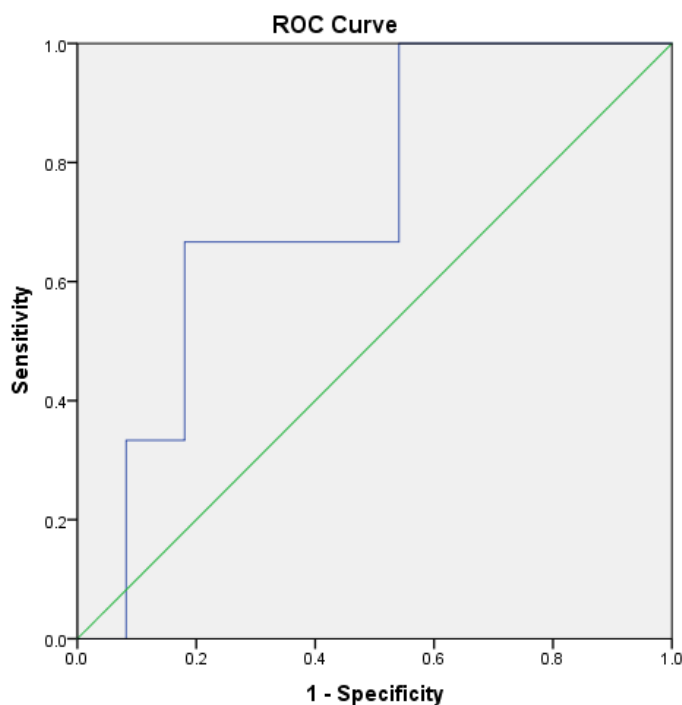
ومن أجل هذه القيمة الحدية تكون حساسية الاختبار: 42.1% (مجال الموثوقية $95\%: 25.09\% - 67.09\%$) ، ونوعية الاختبار: 88.9% (مجال الموثوقية $95\%: 67.96\% - 96.14\%$) ، والقيمة التنبؤية الإيجابية للاختبار: 73.33% (مجال الموثوقية $95\%: 60.31\% - 84.66\%$) ، والقيمة التنبؤية السلبية للاختبار: 58.18% (مجال الموثوقية $95\%: 47.05\% - 76.78\%$).



مخطط 4: مخطط ROC لاختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية، $AUC = 0.767$ ،
 $0.001 = asymptotic significance$

5-11-14 اختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية: (المخطط رقم 5)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.732$ ، الأهمية المقاربة $asymptotic significance = 0.177$ وهذه القيمة أكبر من 0.05 ، (حيث لا يعتبر الاختبار ذا أهمية إحصائية للتنبؤ بالمضاعفة حين تكون قيمة P أكبر من 0.05) ، وعليه فإنه لا يمكن استخدام هذا الاختبار للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية.



مخطط 5: مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية، $AUC = 0.732$ ،
 $0.177 = asymptotic significance$

6-11-14 اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية: (المخطط رقم 6)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.871$ ، الأهمية المقاربة $asymptotic significance = 0.031$ (مهم)

إحصائياً). واعتماداً على مخطط ROC تم اختيار قيمة حدية للاختبار $= 10.5$ نعامل بحيث تكون خطورة

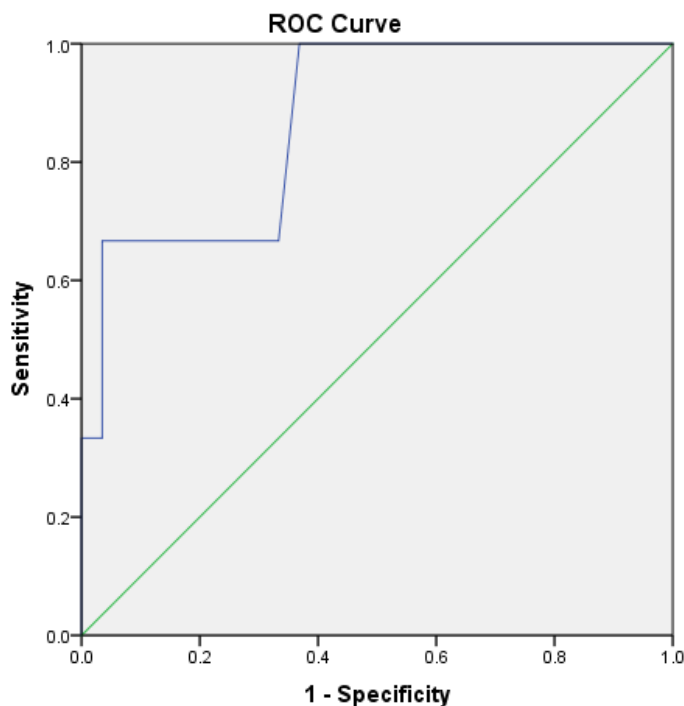
المضاعفات الخثارية عالية تحت تلك القيمة الحدية.

ومن أجل هذه القيمة الحدية تكون حساسية الاختبار: 66.7% (مجال الموثوقية 95%: 9.43% - 99.16%) ،

ونوعية الاختبار: 74.63% (مجال الموثوقية 95%: 62.51% - 84.47%) ، والقيمة التنبؤية الإيجابية

للاختبار: 10.53% (مجال الموثوقية 95%: 4.57% - 22.43%) ، والقيمة التنبؤية السلبية للاختبار:

98.04% (مجال الموثوقية 95%: 90.93% - 99.60%).

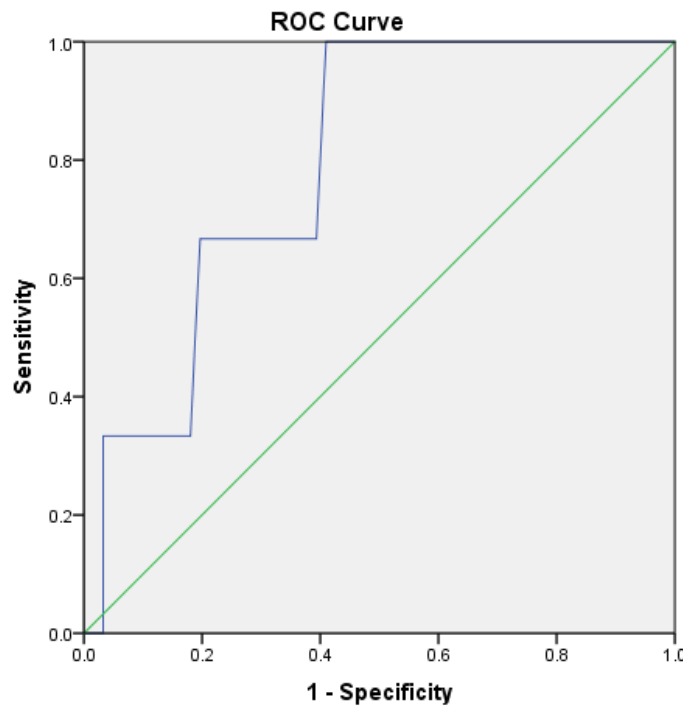


مخطط 6 : مخطط ROC لاختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية، $AUC = 0.871$ ،

$0.031 = asymptotic significance$

7-11-14 اختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية: (المخطط رقم 7)

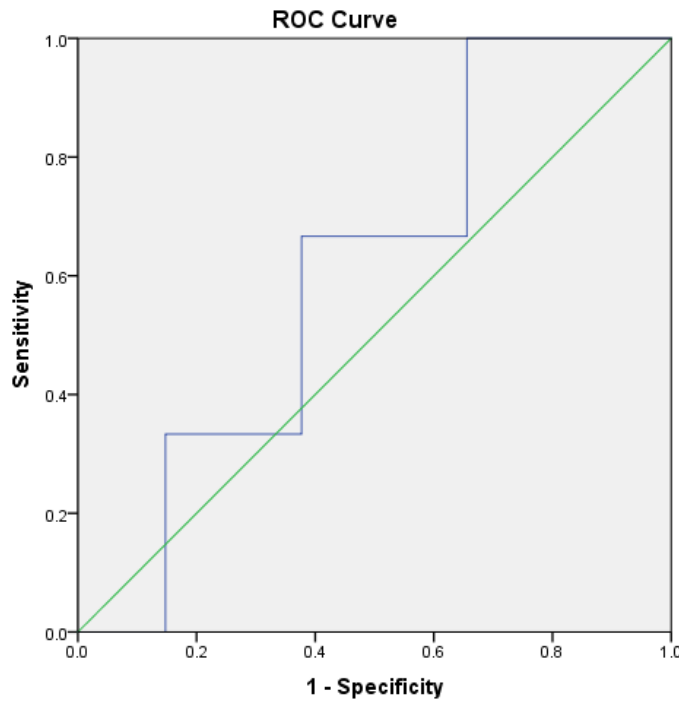
المساحة تحت المنحني $AUC = 0.792$ ، الأهمية المقاربة $asymptotic significance = 0.089$ وهذه القيمة أكبر من 0.05 ، (حيث لا يعتبر الاختبار ذا أهمية إحصائية للتنبؤ بالمضاعفة حين تكون قيمة P أكبر من 0.05) ، وعليه فإنه لا يمكن استخدام هذا الاختبار للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية.



مخطط 7 : مخطط ROC لاختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية، $AUC = 0.792$ ،
 $0.089 = asymptotic significance$

8-11-14 اختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية: (المخطط رقم 8)

المساحة تحت المنحني $AUC = 0.607$ ، الأهمية المقاربة $asymptotic significance = 0.536$ وهذه القيمة أكبر من 0.05 ، (لا يعتبر الاختبار ذا أهمية إحصائية للتنبؤ بالمضاعفة حين تكون قيمة P أكبر من 0.05) ، وعليه فإنه لا يمكن استخدام هذا الاختبار للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية.



مخطط 8 : مخطط ROC لاختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية، $AUC = 0.607$ ،
 $0.536 = asymptotic significance$

قمنا بالاعتماد على قيم المساحة تحت المنحني AUC لمخططات ROC للاختبارات السابقة بتقييم الاختبارات السابقة للتنبؤ بالمضاعفات (فقط الاختبارات التي كانت الأهمية المقاربة لها ذات أهمية إحصائية ≥ 0.05).

يوضح الجدول-23 التقييم لقوة الاختبار بناء على قيمة AUC لمخطط ROC للاختبار: [92]

جدول 23: تقييم الاختبار بناء على قيمة AUC

التقييم	AUC
ممتاز	>0.9
جيد	0.9-0.8
ضعيف	0.8-0.7
عديم الفائدة	0.7-0.6

- اختبار anti-Xa في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية : $AUC = 0.985$ ، التقييم : ممتاز.
- اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات النزفية : $AUC = 0.887$ ، التقييم : جيد.
- اختبار PT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية : $AUC = 0.825$ ، التقييم : جيد.
- اختبار aPTT في زمن الذروة للتنبؤ بالمضاعفات النزفية : $AUC = 0.767$ ، التقييم : ضعيف.
- اختبار anti-Xa في زمن الغور للتنبؤ بالمضاعفات الخثارية : $AUC = 0.871$ ، التقييم : جيد.

بناء على ما سبق فإن أفضل اختبار للتنبؤ بالمضاعفات النزفية بين اختبارات التخثر المدروسة هو anti-Xa assay في زمن الذروة بقيمة حدية 298 نغامل (تقييم: ممتاز) ، يليه anti-Xa assay في زمن الغور بقيمة حدية 27.5 نغامل (تقييم : جيد) ويليه اختبار زمن البروثرومبين PT في زمن الذروة بقيمة حدية لنسبة البروثرومبين 1.44 (تقييم : جيد) ويليه اختبار زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعّل aPTT في زمن الذروة بقيمة حدية لنسبة aPTT 1.33 (تقييم : ضعيف).

استخدام مقايصة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

بالنسبة للمضاعفات الخثارية أفضل اختبار للتنبؤ بها بين اختبارات التخثر المدروسة هو anti-Xa assay في زمن الغور بقيمة حدية 10.5 نغامل ، فيما لم يُبد anti-Xa assay في زمن الذروة و PT و aPTT فائدة في التنبؤ بالمضاعفات الخثارية.

15- المناقشة والدراسات المقارنة:

في دراستنا تم أخذ الاستطبايين الرجفان الأذيني والانصمام الخثري الوريدي (VTE) المتضمن التهاب الوريد الخثري العميق والصمة الرئوية DVT/PE ، وقد بلغ عدد المرضى المشمولين 70 مريضاً ، موزعين على عدة مشافٍ، وهذا العدد القليل نسبياً يعود إلى معايير الاشتمال والاستبعاد وخاصة أنه تم استبعاد المرضى الذين يتلقون معالجة متزامنة بالأسبرين أو أحد مضادات التجمع الصفحي.

بلغت نسبة المرضى المعرضين للنزف أثناء فترة الدراسة (6 اشهر من المراقبة كحد أدنى) 29.2% وهي أعلى من معدل النزف المسجل في الدراسات الأخرى والواردة في معلومات الدواء المستقاة من دراسات شركات الأدوية،^[60] ويعود ذلك إلى أن مجموعة المرضى الذين تم اختيارهم هم في معظمهم مراجعون للمشافي لحالة مرضية أو يعانون من نزف حالي.

بالنسبة للجرعات المستخدمة سجلت جرعة 15×2 أعلى نسبة بين المعرضين للنزف (50%) ، ثم جرعة 20×1 (43.18%). بينما لم نسجل نزوفاً على جرعة 15 × 1 ، وكانت نسبة النازفين من الذكور أعلى منها عند الإناث (40% مقابل 20.5% على الترتيب).

بالنسبة للسوابق المرضية المدروسة لم يكن هناك فارق إحصائي في النسبة المئوية لمرضى المضاعفات النزفية أو الخثارية بين الذين لديهم داء سكري ، ارتفاع توتر شرياني ، سوابق سكتات دماغية ، سوابق مرض عصيدي ، قصور قلب احتقاني والذين لم تكن لديهم تلك السوابق أو أحدها، وعليه لم يكن لوجود السوابق المرضية المدروسة ارتباطاً بحدوث المضاعفات النزفية أو الخثارية.

عند المقارنة بين المتوسطات الحسابية عن طريق اختبار T-test بالنسبة لبيانات المرضى من عمر ووزن لم

يكن هناك فارق إحصائي مهم بين متوسط الوزن بين المرضى النازفين والمرضى غير النازفين ، وكذلك الحال

بالنسبة للعمر بين المجموعتين.

وبالنسبة لنتائج التحاليل المخبرية في الدراسة : كان متوسط الخضاب لدى المرضى النازفين أقل منه لدى

المرضى غير النازفين بفارق مهم إحصائياً ($P = 0.0083$) ، في حين أنه بالنسبة لتعداد الصفائح لم يكن هناك

فارق إحصائي بين المجموعتين.

بالنسبة إلى الاختبارات المخبرية فقد تم اعتماد توقيت سحب العينة بزمن الذروة للدواء بين 1-3 ساعات، وزمن

الغور وهو ما قبل وقت الجرعة التالية ب 1-2 ساعة. تبين من خلال الدراسة الإحصائية ومقارنة المتوسطات

باستخدام اختبار (T test) أن نتائج المرضى الذين يتناولون الريفاروكسابان بجرعة 20 مغ/يوم و 15×2 مغ/يوم في

اختبار مقايضة Anti-xa في زمن الذروة أعلى بشكل يعتد به مقارنة بالذين يتناولون جرعة 15 مغ/يوم ($P=0.0004$)

، ($P<0.0001$ على التوالي) وكذلك الأمر لنتائج المقايضة في زمن الغور، وفيما لم يكن هنالك فارق إحصائي يعتد

به بمقارنة نتائج المقايضة للمرضى الذين يتناولون ريفاروكسابان بجرعة 20 مغ/يوم و 15×2 مغ/يوم.

وفيما يخص نتائج اختبارات التخثر الأساسية PT و aPTT لم يكن هناك فارق إحصائي يعتد به بين مجموعات

المرضى للجرعات الثلاث.

وحين استخدمنا اختبار بيرسون لدراسة الترابط بين الاختبارات وجدنا أن هنالك ترابطاً بين نتائج المقايضة anti-

Xa وبين نتائج كلا الاختبارين PT و aPTT ولكن بدرجات مختلفة. وبالرجوع إلى التفسير الإحصائي لنتائج اختبار

معامل بيرسون للترابط بين المتغيرات يتم اعتبار الترابط قوياً جداً إذا كانت قيمة R بين 0.8-1، وقوياً إذا كانت قيمة

R بين 0.6-0.799، ومتوسطاً إذا كانت قيمة R بين 0.4-0.599، وضعيفاً إذا كانت قيمة R بين 0.2-

0.399، وضعيفاً جداً إذا كانت قيمة R بين 0.0-0.199.^[93] وبناء على هذا التقييم فإن الترابط في دراستنا بين

Anti-Xa و PT ($r=0.516$) متوسط ، والترابط بين Anti-Xa و aPTT ($r=0.395$) ضعيف.

- قمنا بإجراء مقارنة لنتائج دراستنا مع دراسات عالمية، في موضوع الترابط بين نتائج اختبارات التحثر anti-Xa و PT و aPTT ، ووجدنا عدداً من الدراسات سنعرضها فيما يأتي:

❖ في دراسة يابانية لتاكاتسوكي وآخرين^[94] وهي دراسة منشورة عام 2017 ، وفيها قاموا بتقييم الترابط بين نتائج اختبارات PT و aPTT و Anti Xa لعدة أدوية ريفاروكسابان وأبيكسابان وإيدوكسابان. وفيما يخص ريفاروكسابان كان عدد المرضى 66 مريضاً ، منهم 56 مريضاً بجرعة 15 مغ مرة باليوم ، و 10 مرضى بجرعة 10 مغ مرة باليوم اعتماداً على إرشادات الوكالة اليابانية للأدوية والأنظمة الطبية. خلصت الدراسة إلى ترابط قوي جداً بين قيم PT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.910$) وترابط قوي بين قيم aPTT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.673$).

❖ وفي دراسة صينية لتينغ تينغ واو وآخرين^[95] وهي دراسة منشورة عام 2024 ، وفيها قاموا بدراسة الترابط بين نتائج اختبارات PT و aPTT و Anti-Xa لدواء ريفاروكسابان ، وكان عدد المرضى المشمولين بالدراسة 104 مرضى وأخذت عينات الدم منهم في أزمنة الذروة والغور ، فكانت نتائج الدراسة تشير إلى ترابط قوي بين قيم PT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.67$) وترابط متوسط بين قيم aPTT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.57$).

❖ وفي دراسة سويسرية لكاسيرير وآخرين^[96] وهي دراسة منشورة عام 2019 ، وفيها قاموا بتقييم الترابط بين نتائج اختبارات PT و aPTT و Anti Xa لريفاروكسابان ، وكان عدد المرضى المشمولين بالدراسة 622 مريضاً ، وأخذت عينات الدم منهم في أزمنة الذروة والغور ، وكانت النتائج تشير إلى ترابط متوسط بين قيم PT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.5$) وترابط متوسط بين قيم aPTT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.53$).

❖ وفي دراسة سعودية للجزيري وآخرين^[97] وهي دراسة منشورة عام 2024 ، قاموا بتقييم الترابط بين نتائج اختبارات PT و aPTT و Anti Xa لريفاروكسابان وأبيكسابان في دراسة قهقرية ، وكان عدد العينات المدروسة 80 عينة منهم 38 مريضاً يأخذون ريفاروكسابان بجرعة 20 مغ مرة باليوم ، وكانت النتائج تشير إلى ترابط ضعيف بين

قيم PT-INR و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.249$) وترابط ضعيف جداً بين قيم aPTT و Anti Xa عند الذروة ($r = 0.093$).

❖ وفي دراسة يابانية لإيكيدا وآخرين: [99] وهي دراسة منشورة عام 2016 ، قاموا بتقييم الترابط بين نتائج اختبارات PT و aPTT و anti-Xa ، وكان عدد المرضى المشمولين بالدراسة 70 مريضاً منهم 36 مريضاً يأخذون ريفاروكسابان بجرعة 15 ملغ مرة باليوم و 10 ملغ مرة باليوم وفقاً للإرشادات العلاجية في اليابان. وقد بينت نتائج الدراسة وجود ترابط متوسط بين قيم اختبار PT و anti-Xa ، وترابط ضعيف بين قيم اختبار aPTT و anti-Xa.

وإن كانت الدراسات التي اعتنت بدراسة الترابط بين نتائج مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti-Xa وبين نتائج اختبارات PT و aPTT غير كثيرة ، فمن الملاحظ أنه في الدراسات عموماً كما في دراستنا هناك ترابط بين نتائج anti-Xa واختبارات PT و aPTT بدرجات متفاوتة بين ترابط قوي جداً وقوي ومتوسط ، وعموماً كان الترابط مع اختبار PT أفضل منه مع اختبار aPTT وذلك في فترة الذروة ، وفقط في الدراسة السعودية للجزيري كان الترابط مع اختبار PT ضعيفاً.

وفيما يخص ترابط نتائج التحاليل مع المضاعفات النزفية، في دراستنا : أبدت نتائج تحليل Anti-Xa فارقاً إحصائياً مهماً بين مجموعتي مرضى المضاعفات النزفية والمرضى بدون مضاعفات، حيث كان متوسط نتيجة الاختبار أعلى بفارق إحصائي مهم لدى مرضى المضاعفات النزفية منه لدى المرضى غير النازفين وذلك في زمني الذروة والغور ($P < 0.0001$) لكل منهما ، وكذلك الأمر بالنسبة لنتائج اختبارات PT و aPTT حيث كان متوسط نتيجة الاختبار أعلى بفارق إحصائي مهم لدى مرضى المضاعفات النزفية منه لدى المرضى غير النازفين زمن الذروة ($P = 0.001$ ، $P < 0.0002$) على التوالي.

استخدام مقايصة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

اعتماداً على نتائج مخطط ROC الذي تم إجراؤه لاختبار anti-Xa assay في زمن الذروة تم اختيار قيمة Cutoff لاختبار Anti-Xa = 298 نغ/مل. بحساسية 89.47% ونوعية 93.33% وكانت AUC للاختبار 0.985 (تقييم الاختبار: ممتاز)

اعتماداً على نتائج مخطط ROC الذي تم إجراؤه لاختبار anti-Xa assay في زمن الغور تم اختيار قيمة Cutoff لاختبار Anti-Xa = 27.5 نغ/مل. بحساسية 86.36% ونوعية 76.32% وكانت auc للاختبار 0.887 (تقييم الاختبار : جيد)

اعتماداً على نتائج مخطط ROC الذي تم إجراؤه لاختبار PT في زمن الذروة تم اختيار قيمة Cutoff لاختبار PT عند نسبة البروثرومبين (PT(ratio) = 1.44. بحساسية 75.00% ونوعية 81.82% وكانت auc للاختبار 0.825 (تقييم الاختبار: جيد).

اعتماداً على نتائج مخطط ROC الذي تم إجراؤه لاختبار aPTT في زمن الذروة تم اختيار قيمة Cutoff لاختبار aPTT : (aPTT(ratio) = 1.31. بحساسية 42.1% ونوعية 88.9% وكانت auc للاختبار 0.767 (تقييم الاختبار: ضعيف).

توضح القيم السابقة أن أفضل الاختبارات التي تم إجراؤها في الدراسة في التنبؤ بالنزوف: اختبار anti-xa في زمن الذروة بتقييم ممتاز ، في حين كانت الاختبارات الأخرى أضعف من ذلك.

- في الدراسات العالمية المنشورة وجدنا دراستين مشابهتين لدراستنا تربطان نتائج اختبار Anti-Xa المقيسة عند

الذروة مع النزوف مع وضع قيمة حدية cut-off وحساب المنطقة تحت المخطط AUC للاختبار:

❖ الدراسة اليابانية التي أجراها سوا وآخرون^[100] ونشرت عام 2019: وجد ترابط بين قيم مقايصة anti Xa عند

الذروة وبين الحوادث النزفية ، وتم احتساب قيمة حدية للاختبار 400 نغ/مل بحساسية 100% ونوعية 75%

وكانت AUC للاختبار 0.908 (تقييم الاختبار: ممتاز)

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

❖ والدراسة اليابانية التي أجراها ساغاكوتشي وآخرون^[101] عام 2017: وجد ترابط بين قيم مقايضة anti-Xa عند

الذروة وبين الحوادث النزفية وتم احتساب قيمة حدية للاختبار 2.19 وحدة دولية امل ما يعادل 493 نغ/مل

بحساسية 68.2% ونوعية 73.6% وكانت AUC للاختبار 0.73 (تقييم الاختبار: مقبول)، بينما لاختبار PT

تم احتساب قيمة حدية للاختبار $PT(ratio) = 1.6$ بحساسية 63.6% ونوعية 72.2% وكانت AUC للاختبار

0.66 (تقييم الاختبار : ضعيف) ، ووجد ترابط بين قيم anti-Xa وبين قيم PT.

وفيما عدا ذلك لم نجد في الدراسات المنشورة دراسات مشابهة تربط نتائج اختبار anti-Xa عند الذروة مع

النزوف مع وضع قيمة فاصلة للاختبار وتحديد قوة الاختبار عن طريق تحديد المنطقة تحت المنحني AUC.

وأما فيما يخص ترابط نتائج التحاليل مع المضاعفات الخثارية. في دراستنا : أبدت نتائج تحليل Anti-Xa فارقاً

إحصائياً مهماً بين مجموعتي مرضى المضاعفات الخثارية والمرضى بلا خثار وذلك في زمن الغور فقط ، حيث

كان متوسط نتيجة الاختبار في زمن الغور أقل بفارق إحصائي مهم لدى مرضى المضاعفات الخثارية منه لدى

المرضى بلا خثار ($P=0.0465$) . وأما نتائج اختبار anti-Xa في زمن الذروة وكذلك نتائج اختباري PT و

aPTT لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين مرضى المضاعفات الخثارية والمرضى بلا خثار .

اعتماداً على نتائج مخطط ROC الذي تم إجراءه لاختبار anti-Xa في زمن الغور تم اختيار قيمة حدية

لاختبار Anti-Xa = 10.5 نغ/مل. بحساسية 66.7% ونوعية 74.63% وكانت AUC للاختبار 0.871 (تقييم

الاختبار : جيد).

بالنسبة لزمن حدوث المضاعفات بعد بدء العلاج، على الرغم من كون المعالجة بجرعة 15 مغ مرتين باليوم

محدودة بالأسابيع الثلاثة الأولى لحالات التهاب الوريد الخثري والصمة الرئوية DVT-PE فقد تبين وجود حالات

نزفية ، وحالة خثارية أثناء تلك الفترة وهو ما يؤيد إجراء اختبارات المراقبة وأهمها anti-Xa assay باكراً أثناء تلك

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

المعالجة للتنبؤ بحدوث المضاعفات وإجراء تعديل على الجرعة أو تغيير الدواء المميع المستخدم، في حين أنه في جرعة 20 مغ مرة باليوم كان المجال واسعاً لزمن حدوث المضاعفات بعد بدء العلاج حيث تراوح الزمن بين أقل من شهر إلى أكثر من 24 شهراً من المعالجة بوسطي 13 شهراً $\pm$ انحراف معياري 14 شهراً، وذلك يؤيد إجراء اختبارات المراقبة باكراً أثناء المعالجة، وتكرارها لاحقاً. ويحتاج وضع خطة زمنية لتلك المراقبة إلى دراسات أوسع.

16- الاستنتاج:

من خلال النتائج السابقة يتضح أن إجراء اختبار Anti-Xa بفترة الذروة والغور أثناء المعالجة بريفاروكسابان بالجرعات المدروسة ذو فائدة في التنبؤ بحدوث مضاعفات نزفية ، مع وضع قيمة حدية للاختبار 298 نغ/مل في فترة الذروة ، و 27.5 نغ/مل في فترة الغور ، حيث تزيد خطورة حدوث المضاعفات النزفية في القيم الأعلى منها. وكذلك يوجد ترابط بين نتائج اختبارات التخثر الروتينيه PT و aPTT وبين مقايضة Anti Xa لدواء ريفاروكسابان عند الذروة بدرجة مختلفة حسب الاختبار حيث كان الترابط قوياً مع اختبار PT ، ومتوسطاً مع اختبار aPTT ، وتبين أن إجراء اختباري PT و aPTT بفترة الذروة أثناء المعالجة بريفاروكسابان بالجرعات المدروسة ذو فائدة في التنبؤ بحدوث مضاعفات نزفية ، مع وضع قيمة حدية للاختبار 18 نأ بالنسبة لاختبار PT ، و 35 نأ بالنسبة لاختبار aPTT ، حيث تزيد خطورة حدوث المضاعفات النزفية في القيم الأعلى منها. وأما بالنسبة للمضاعفات الخثارية لا يبدو أن الاختبارات المدروسة ذات فائدة في التنبؤ بها باستثناء اختبار anti-xa في فترة الغور حيث أبدى الاختبار ترابطاً ضعيفاً من نتائج الخثار ، مع وضع قيمة حدية للاختبار 10.5 نغ/مل حيث تزيد خطورة حدوث المضاعفات الخثارية في القيم الأدنى منها. وربما نحتاج إلى دراسة أوسع لمعرفة إمكانية الاستفادة من النتائج السابقة لإعطاء توصيات بإجراء الاختبارات المدروسة أثناء المعالجة وتكرار إجراءاتها لمراقبة المرضى المعالجين بريفاروكسابان.

17- التوصيات :

توصي الدراسة بإعطاء أهمية لمراقبة الريفاروكسابان أثناء المعالجة به ، لكونها ذات أهمية في التنبؤ بالمضاعفات النزفية خاصة.

في حال توفرها فإن Anti-Xa assay لها الأفضلية على اختبارات التخثر الروتينيه من حيث الحساسية والنوعية، وأما في حال عدم توفرها فإن اختبار PT هو الخيار الأفضل ، وأما اختبار aPTT فهو ضعيف الفائدة، وعلى الأقل يمكن إجراء اختبارات التخثر الروتينيه PT و aPTT للمرضى المعالجين بريفاروكسابان، وعند الحصول على أزمته متطاوله في الاختبارين فذلك يدعم الذهاب إلى اختبار Anti-Xa assay الذي يتمتع بقوة تنبؤية أعلى للمضاعفات النزفية.

إجراء اختبار Anti-Xa assay في زمني الذروة والغور معاً للمرضى المعالجين بالريفاروكسابان يفيد في التنبؤ بالمضاعفات النزفية بشكل أكبر، حيث حساسية الاختبار في زمن الغور تفوق نوعيته، ونوعية الاختبار في زمن الذروة تفوق حساسيته.

توصي الدراسة بإجراء المراقبة باختبار Anti-Xa assay خلال الشهر الأول من المعالجة على الأقل وذلك يفيد في دراسة حرائكيات الدواء لدى المريض ومعرفة مستويات الذروة والغور للدواء وبالتالي إمكانية التنبؤ بحدوث المضاعفات النزفية و الخثارية.

توصي الدراسة بالاهتمام بدراسة الوظيفة الكلوية للمريض من خلال معايرة الكرياتينين ومعدل الرشح الكبي eGFR لاختيار الجرعة الموافقة حسب الإرشادات ولاحقاً تعديل الجرعة إذا تبدلت الوظيفة الكلوية أثناء المعالجة وذلك لازدياد طوره النزف عند انخفاض الوظيفة الكلوية.

18- المقترحات

نقترح إجراء دراسات على شريحة أكبر من المرضى للحصول على نتائج إحصائية أكثر قوة، وبخصوص المضاعفات الخثارية وكونه لم يتمكن من ضبط أكثر من 3 حالات ، يمكن اللجوء إلى أنماط أخرى من الدراسات القهقرية مثلاً كدراسة الحالة الشاهد، لزيادة عدد الحالات.

نقترح اشتغال من يتناولون مضادات تخثر أخرى في الدراسة كالأسبرين ومضادات تجمع الصفائح الأخرى بالمشاركة مع الريفاروكسابان.

نقترح إجراء دراسة أوسع لتحديد الفترة الزمنية اللازمة للمراقبة أو المتوقع حدوث المضاعفات فيها، وتكرار المراقبة والحاجة له.

نقترح إجراء دراسات مستقبلية تبدأ فيها المراقبة من استخدام الدواء وتتابع لمدة سنة على الأقل لتسجيل المضاعفات النزفية أو الخثارية الحاصلة.

نقترح الدراسة النظر في الجرعات المستخدمة للاستطببات المختلفة، وإعداد إرشادات محلية تخص الجرعة المناسبة حيث يمكن أن تكون على غرار ما ورد في إرشادات الوكالة اليابانية للأدوية والأنظمة الطبية ، حيث أقرروا جرعة 15 مغ بدلاً من 20 مغ في الوقاية من الخثار لدى مرضى الرجفان الأذيني ، و 10 مغ بدلاً من 15 مغ لمرضى القصور الكلوي المتوسط ($egfr > 50$ مل/د).

قائمة المراجع

- .1 Chan, N.C., J.W. Eikelboom, and J.I. Weitz, *Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: role of the direct oral anticoagulants*. Circulation research, 2016. **118**(9): p. 1409-1424.
- .2 Bauer, K.A., *Pros and cons of new oral anticoagulants*. Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book, 2013. **2013**(1): p. 464-470.
- .3 Desmaele, S., et al., *Clinical trials with direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: how representative are they for real life patients?* European journal of clinical pharmacology, 2016. **72**: p. 1125-1134.
- .4 Hägg, L., et al., *External validity of the ARISTOTLE trial in real-life atrial fibrillation patients*. Cardiovascular therapeutics, 2014. **32**(5): p. 214-218.
- .5 Amiral, J., et al., *Anti-Xa bioassays for the laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors in plasma, in selected patients*. Transfusion and Apheresis Science, 2016. **55**(2): p. 249-261.
- .6 Baglin, T., et al., *Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2013. **11**(4): p. 756-760.
- .7 Tripodi, A., *To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016. **14**(7): p. 1325-1327.
- .8 Rottenstreich, A., et al., *The effect of bariatric surgery on direct-acting oral anticoagulant drug levels*. Thrombosis Research, 2018. **163**: p. 190-195.
- .9 Testa, S., et al., *Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016. **14**(11): p. 2194-2201.
- .10 Frost, C., et al., *A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban*. Clinical pharmacology: advances and applications, 2014: p. 179-187.
- .11 Barrett, Y.C., et al., *Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay*. Thrombosis and haemostasis, 2010. **104**(12): p. 1263-1271.
- .12 Okata, T., et al., *Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e113641.
- .13 MM, S., *Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban an oral, direct factor Xa inhibitor*. Thromb Haemost, 2010. **103**: p. 825-815 .
- .14 Samama, M.M., et al., *An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma*. Thrombosis and haemostasis, 2010. **104**(11): p. 1078-1079.
- .15 Harenberg, J., et al., *Determination of rivaroxaban by different factor Xa specific chromogenic substrate assays: reduction of interassay variability*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2011. **32**: p. 267-271.

- .16 Douxfils, J., et al., *Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature*. Thrombosis research, 2012. **130**(6): p. 956-966.
- .17 van der Meijden, P.E., et al., *Dual role of collagen in factor XII-dependent thrombus formation*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **114**(4): p. 881-890.
- .18 Ni, H. and J. Freedman, *Platelets in hemostasis and thrombosis: role of integrins and their ligands*. Transfusion and Apheresis Science, 2003. **28**(3): p. 257-264.
- .19 Ravi Sarode, Craig M. Kessler. *Coagulation and fibrinolysis*. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 40.
- .20 Shariat-Madar, Z., et al., *Bradykinin B2 receptor knockout mice are protected from thrombosis by increased nitric oxide and prostacyclin*. Blood, 2006. **108**(1): p. 192-199.
- .21 Schmaier, A.H., *The kallikrein-kinin and the renin-angiotensin systems have a multilayered interaction*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003. **285**(1): p. R1-R13.
- .22 Maas, C., et al., *Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation*. The Journal of clinical investigation, 2008. **118**(9): p. 3208-3218.
- .23 LaRusch, G.A., et al., *Factor XII stimulates ERK1/2 and Akt through uPAR, integrins, and the EGFR to initiate angiogenesis*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(24): p. 5111-5120.
- .24 Aleman, M.M., *Cellular and Plasma Protein Crosstalk in Arterial and Venous Thrombosis*. 2014.
- .25 Draxler, D.F. and R.L. Medcalf, *The fibrinolytic system—more than fibrinolysis?* Transfusion medicine reviews, 2015. **29**(2): p. 102-109.
- .26 Suzuki, K., et al., *Coagulation, Inflammation, and Tissue Remodeling*. Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008, 2008: p. 203-210.
- .27 Esmon, C.T. *Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New....
- .28 Vatsyayan, R., et al., *Inactivation of factor VIIa by antithrombin in vitro, ex vivo and in vivo: role of tissue factor and endothelial cell protein C receptor*. PloS one, 2014. **9**(8): p. e1.03505
- .29 Crawley, J.T. and D.A. Lane, *The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2008. **28**(2): p. 233-242.
- .30 Mitchell, J.A., et al., *Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium*. Experimental physiology, 2008. **93**(1): p. 141-147.
- .31 Furie, B. and B.C. Furie, *Thrombus formation in vivo*. The Journal of clinical investigation, 2005. **115**(12): p. 3355-3362.
- .32 Meijers, J.C., et al., *High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(10): p. 696-701.

- .33 Vene, N. and A. Mavri, *An overview of the anticoagulant drugs used in routine clinical practice*. Anticoagulant Drugs. Published online, 2018: p. 1-10.
- .34 Harter, K., M. Levine, and S.O. Henderson, *Anticoagulation drug therapy: a review*. Western Journal of Emergency Medicine, 2015. **16**(1): p. 11.
- .35 Alquwaizani, M., et al., *Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications*. Current emergency and hospital medicine reports, 2013. **1**: p. 83-97.
- .36 Nutescu, E., I. Chuatrisorn, and E. Hellenbart, *Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2011. **31**: p. 326-343.
- .37 Bongiorno, R.A. and E.A. Nutescu. *Generic warfarin: implications for clinical practice and perceptions of anticoagulation providers*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers ,Inc., 333 Seventh Avenue, New....
- .38 Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report*. Chest, 2016. **149**(2): p. 315-352.
- .39 Whitlock, R.P., et al., *A randomised, double blind comparison of tecarfarin, a novel vitamin K antagonist, with warfarin*. Thrombosis and haemostasis, 2016. **116**(08): p. 241-250.
- .40 Ageno, W., et al., *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2012 .
- .41 Lau, W.C., et al., *Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation: a multinational population-based cohort study*. Annals of internal medicine, 2022. **175**(11 : (p. 1515-1524.
- .42 Vinogradova, Y., et al., *Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care*. bmj, 2018. **362**.
- .43 Garcia, D., E. Libby, and M.A. Crowther, *The new oral anticoagulants*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(1): p. 15-20.
- .44 Ageno, W., et al., *Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e44S-e88S.
- .45 "Xarelto FDA Approval History". September 7, 2020.
- .46 Fassiadis, N., *Rivaroxaban, the first oral, direct factor Xa inhibitor*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009. **10**(18): p. 2945-2946.
- .47 "Bayer's Xarelto Approved in Canada" (Press release). Bayer. September 16, 2008. Retrieved January 31, 2010.
- .48 "Bayer's Novel Anticoagulant Xarelto now also approved in the EU" (Press release). Bayer. February 10, 2008. Archived from the original on October 22, 2008. Retrieved January 31, 2010.
- .49 "FDA Approves Xarelto (rivaroxaban tablets) to Help Prevent Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Knee or Hip Replacement Surgery" (Press release). Janssen Pharmaceutica. July 1, 2011. Archived from the original on November 5, 2011. Retrieved July 1, 2011.

- .50 Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(10): p. 883-891.
- .51 European Medicines Agency (2008). "CHP Assessment Report for Xarelto (EMA/543519/2008)" (PDF). Retrieved June 11, 2009.
- .52 Singh, A.K., et al., *Rivaroxaban: drug review*. Cancer Research, Statistics, and Treatment, 2020. **3**(2): p. 264-269.
- .53 *Xarelto (rivaroxaban) [prescribing information]*. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals Inc; March 2020.
- .54 *Xarelto (rivaroxaban) [product monograph]*. Mississauga, Ontario, Canada: Bayer Inc; September 2019.
- .55 Funk, D.M., *Coagulation assays and anticoagulant monitoring*. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book, 2012. **2012**(1): p. 460-465.
- .56 Investigators, E., *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(26): p. 2499-2510.
- .57 Mega, J.L., et al., *Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(1): p. 9-19.
- .58 Turpie, A.G., et al., *Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty*. Thrombosis and haemostasis, 2011. **105**(03): p. 444-453.
- .59 Kubitz, D., et al., *Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor*. British journal of clinical pharmacology, 2010. **70**(5): p. 703-712.
- .60 Leung, L., P.M. Mannucci, and J. Tirnauer, *Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: dosing and adverse effects*. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2017.
- .61 Raval, A.N., et al., *Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(10): p. e604-e633.
- .62 Gosselin, R.C., et al., *International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants*. Thrombosis and haemostasis, 2018. **118**(03): p. 437-450.
- .63 Lee GM, Ortel TL. Antithrombotic therapy. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 43.
- .64 Schafer AI. Approach to the patient with bleeding and thrombosis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 162.
- .65 Rountree, K.M., Z .Yaker, and P.P. Lopez, *Partial thromboplastin time*. 2018.
- .66 Hinkle J, Cheever K. Brunner & Suddarth's *Handbook of Laboratory and Diagnostic Tests*. 2nd Ed, Kindle. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; c2014. *Partial Thromboplastin Time (PTT)*; p. 400.
- .67 Conway, S.E., et al., *Laboratory and clinical monitoring of direct acting oral anticoagulants: what clinicians need to know*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2017. **37**(2): p. 236-248.

- .68 Xu, J., J.G. Luc, and K. Phan, *Atrial fibrillation: review of current treatment strategies*. Journal of thoracic disease, 2016. **8**(9): p. E886.
- .69 Iwasaki, Y.-k., et al., *Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management*. Circulation, 2011 :**(20)**124 .p. 2264-2274.
- .70 Copley, D.J. and K.M. Hill, *Atrial fibrillation: A review of treatments and current guidelines*. AACN advanced critical care, 2016. **27**(1): p. 120-128.
- .71 Gutierrez, C. and D.G. Blanchard, *Atrial fibrillation: diagnosis and treatment*. American family physician, 2011. **83**(1): p. 61-68.
- .72 Menezes, A.R., et al. *Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Elsevier.
- .73 January ,C.T., 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*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(21): p. e1-e76.
- .74 Eitel, C., et al., *Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation*. Europace, 2013. **15**(11): p. 1587-1593.
- .75 Phan, K., et al., *Meta-analysis of dabigatran vs warfarin in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation*. International journal of cardiology, 2015. **189**: p. 199-203.
- .76 Members, W.C., et al., *2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology, 2021. **77**(4): p. e25-e197.
- .77 Eikelboom, J.W., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(13): p. 1206-1214.
- .78 Wang, K.-L., et al., *The diagnosis and treatment of venous thromboembolism in Asian patients*. Thrombosis journal, 2018. **16**: p. 1-12.
- .79 Falck-Ytter, Y., et al., *Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e278S-e325S.
- .80 Gould, M.K., et al., *Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e227S-e277S.
- .81 Margaglione, M. and E. Grandone, *Population genetics of venous thromboembolism*. Thrombosis and haemostasis, 2011. **105**(02): p. 221-231.
- .82 Angchaisuksiri, P., *Venous thromboembolism in Asia—an unrecognised and under-treated problem?* Thrombosis and haemostasis :**(10)**106 .2011 ,p. 585-590.
- .83 Wells, P. and D. Anderson, *The diagnosis and treatment of venous thromboembolism*. Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book, 2013. **2013**(1): p. 457-463.
- .84 Prandoni, P., et al., *Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(16): p. 1524-1531.

- .85 Members, A.T.F., et al., *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)*. European heart journal, 2014. **35**(43): p. 3033-3080.
- .86 Righini, M., et al., *D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2008. **6**(7): p. 1059-1071.
- .87 Goodacre, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis*. BMC medical imaging :5 .2005 ,p. 1-13.
- .88 Stein, P.D., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(22): p. 2317-2327.
- .89 Garcia, D.A., et al., *Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2012. **141**(2): p. e24S-e43S.
- .90 Laliberte, F., et al., *Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients*. Current medical research and opinion, 2014. **30**(7): p. 1317-1325.
- .91 Pourhoseingholi, M.A., M. Vahedi, and M. Rahimzadeh, *Sample size calculation in medical studies*. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench, 2013. **6** : (1)p. 14.
- .92 Kumar, R. and A. Indrayan, *Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers*. Indian pediatrics, 2011. **48**: p. 277-287.
- .93 Schober, P., C. Boer, and L.A. Schwarte, *Correlation coefficients: appropriate use and interpretation*. Anesthesia & analgesia, 2018. **126**(5): p. 1763-1768.
- .94 Takatsuki, S., et al., *Real-world monitoring of direct oral anticoagulants in clinic and hospitalization settings*. Sage Open Medicine, 2017. **5**: p. 2050312117734773.
- .95 Wu, T., et al., *Comparison of the correlation between coagulation indices and rivaroxaban concentrations*. Annals of Pharmacotherapy, 2024. **58**(1): p. 28-36.
- .96 Kaserer, A., et al., *Standard coagulation assays alone are not sufficient to exclude surgically relevant rivaroxaban plasma concentrations*. Perioperative Medicine, 2019. **8**: p. 1-7.
- .97 Al-Jazairi, A., et al., *The Value of Testing DOACs Anti-Xa Activity and its Relation to Laboratory Findings and Patient-Specific Clinical Parameters*. 2024.
- .98 Al-Aieshy, F., et al., *Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation*. European journal of clinical pharmacology, 2016. **72**: p. 671-679.
- .99 Ikeda, K. and H. Tachibana, *Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Journal of Arrhythmia, 2016. **32**(1): p. 42-50.
- .100 Suwa, M., I. Morii, and M. Kino, *Rivaroxaban or Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation—Efficacy and Safety of Off-Label Under-Dosing According to Plasma Concentration—*. Circulation Journal, 2019. **83**(5): p. 991-999.
- .101 Sakaguchi, T., et al., *Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: a study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban*. Journal of cardiology, 2017. **70**(3): p. 244-249.

الملحق (1)**الموافقة المستنيرة**

أنا الدكتور محمد رضا المونس ، وأقوم ببحثٍ علميٍّ طبيٍّ لصالح كلية الطب في جامعة دمشق.

لقد تم اختيارك للدخول في دراسةٍ الغرض منها : تقويم أهمية مراقبة مستويات ريفاروكسابان عن طريق مقايسة

الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل Anti Xa Activity Assay في جمهرة من المرضى الموصوف لهم

ريفاروكسابان (مرضى الرجفان الأذيني اللاصمامي ، ومرضى الانصمام الخثري الوريدي) ، ودراسة الترابط بين

نتائج هذه المقايسة وبين الاختلاطات النزفية أو الحوادث الخثرية.

عنوان البحث:

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بريفاروكسابان والتنبؤ بمضاعفاتها النزفية أو

الخثرية.

"والآن فإن دخولك في الدراسة طوعيٌّ تماماً، ولن تتأثر رعايتك الصحية بذلك. جميع المعلومات التي ستعطينا إياها

ستكون سرية تماماً. نحن نستخدم هذه المعلومات بدون اسم مع تلك التي نحصل عليها من العديد من المشاركين

الآخرين. إنَّ من حقك الحصول على نتائج اختبارتك، ويمكن لهذه النتائج أن تقدّم مؤشراً على زيادة الفعل المضاد

للتخثر أو نقصه ، لاتخاذ القرار المناسب من قبل طبيبك لتعديل الجرعة أو الانتقال إلى خيار علاجي آخر"

التاريخ : \ \

الاسم:

التوقيع:

الملحق (2)

استمارة دراسة استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعّل لمراقبة المعالجة بريفاروكسابان والتنبؤ بمضاعفاتها النزيفية أو الخثارية.

الرقم التسلسلي:	الاسم الثلاثي للمشارك:
رقم الهاتف:	
العمر:	الجنس :
الوزن :	الطول :
مشعر كتلة الجسم :	
الحالة المرضية (الاستطباب):	شخصت منذ:
الاختبارات المشخصة:	
مشعر CHA2DS2-VASc:	الداء السكري
قصور قلب احتقاني	سوابق سكتات دماغية أو إقفارية عابرة
ارتفاع الضغط الشرياني	سوابق أمراض شريانية عصيدية
الاسم التجاري للريفاروكسابان:	الجرعة:
بدء الاستخدام:	
الأدوية الأخرى المستخدمة: (مع التأكيد على كون المريض لا يتناول مضاد تجمع صفيحي) معيار استبعاد	
السوابق المرضية : (مع التأكيد على كون المريض لا يعاني من مرض نزفي أو قرحي أو قصور كبدي)	

19- المضاعفات النزفية : (أثناء المعالجة)		20- الحوادث الخثرية والوعائية: (أثناء المعالجة)	
نزف كبير		سكتة دماغية	
نزف غير كبير		انصمام جهازي	
		احتشاء قلبي	
نتائج التحاليل المخبرية في الدراسة:			
تعداد الحمر	الخصاب	الهيماتوكريت	
الصفائح			
الكرياتينين	eGFR:		
ALT	BIL	ALB	
AST			
PT	:Peak time Anti Xa Assay		
aPTT	:Trough time Anti Xa Assay		

ملحق (3)

معايير ROCKET AF الدراسة التجريبية السريرية

لتقييم النزوف والحوادث الخثرية أثناء المعالجة بريفاروكسابان

- 1- تم تعريف النزوف الكبيرة بأنها النزوف الصريحة سريرياً المصاحبة لأي مما يلي: الوفيات ، وقوعها في أحد المواضع التشريحية الحرجة (قحفية أو شوكية أو عينية أو تامورية أو مفصلية أو في الحيز خلف البريتوان أو داخل العضلات مع متلازمة الحجرات) ، انخفاض تركيز الخضاب بأكثر من 2 غاډل ، نقل أكثر من وحتي دم كامل أو كريات حمراء مكدسة ، أو تسببها بإعاقة دائمة.
- 2- تم تعريف النزوف غير الكبيرة سريرياً أنها النزوف الصريحة التي لا تنطبق عليها معايير النزوف الكبيرة ولكنها تتطلب تدخلاً طبياً أو تواصلاً غير مجدول مع الطبيب (بزيارة أو عبر الهاتف) ، أو توقفاً مؤقتاً للدواء المدروس (أي تأجيل الجرعة) أو الألم أو تأذي النشاطات اليومية.
- 3- تم تعريف السكتة بأنها عيب عصبي بؤري مفاجئ له سببية وعائية دماغية مفترضة ، يدوم أكثر من 24 ساعة وليس لها سبب مشخص أو معروف آخر. أي حدث يحقق التعريف السابق ولكن يدوم بين 12 إلى 24 ساعة يعرف بأنه حادث إقفاري عابر. ولتأكيد التشخيص ينبغي اللجوء إلى تصوير الدماغ (المقطعي المحوسب أو بالرنين المغناطيسي).
- 4- تم تعريف الانصمام الجهازى بأنه قصور وعائي حاد مصحوب بدليل سريري أو شعاعي على انسداد شرياني في غياب آلية محتملة أخرى (كالتصلب العصيدي أو الأورام).
- 5- تم تعريف احتشاء العضلة القلبية بوجود الأعراض النمطية وارتفاع الواسمات القلبية (تروبونين I أو T ، CK-MB) فوق مستوياتها الطبيعية ، وتبدلات مرضية حديثة في موجة Q في مسربين متجاورين على الأقل من مساري جهاز تخطيط كهربية القلب.

ملحق رقم (4)**TECHNOCHROM® anti-Xa خلاصة نشرة كاشف**

المبدأ: هو نظام من الكواشف لتحديد تركيز مثبطات العامل العاشر المفعّل المباشرة وغير المباشرة في البلازما الستراتية البشرية ، اعتماداً على الطبيعية الأنزيمية للعامل العاشر المفعّل الذي يقوم بتحويل ركيزة إلى مادة أخرى مع قياس تبدل اللون الحاصل، ويقوم المثبط -إن وجد- بالارتباط بالعامل العاشر المفعّل ومنعه من ممارسة فعله الأنزيمي على الركيزة وبالتالي عدم تحولها إلى المادة الملونة، وبالتالي هناك علاقة عكسية بين كمية المثبط الموجودة في العينة وتطور اللون.

التركيب:

1- الكاشف R1: محلول وقاء يحوي TRIS-EDTA ؛ درجة حموضة 8.4؛ يحتوي على أزيد الصوديوم كمادة

حافطة

2- الكاشف R2: عامل Xa بقرى ، مجفف بالتجميد؛ قارورة واحدة.

3- الكاشف R3: ركيزة مولدة للون ، مجففة بالتجميد؛ قارورة واحدة.

المواد المطلوبة (غير مرفقة مع المجموعة)

- ماء مقطر
- حمض الأسيتيك (20%) أو حمض الستريك (طريقة نقطة النهاية)
- عيارات معلومة التركيز من ريفاروكسابان أو المثبطات الأخرى.
- معدات المختبرات السريرية الشائعة (مقياس الطيف الضوئي مضبوط على 405 نانومتر، حمام مائي مضبوط على 37 درجة مئوية، ساعة إيقاف، أنابيب اختبار، ماصات،...)

التحذيرات والاحتياطات

- للاستخدام البحثي فقط
- يجب اعتبار جميع عينات الدم والبلازما ومنتجاتها معدية محتملة ومعالجتها بعناية مناسبة وبما يتوافق مع لوائح السلامة البيولوجية السارية ويجب التخلص منها بنفس الطريقة التي يتم بها التخلص من نفايات المستشفيات.
- تحتوي الكواشف أحيانًا على عوامل حافظة (أزيد الصوديوم). احذر من البلع! تجنب ملامسة الجلد أو الأغشية المخاطية!

حدود الاختبار:

يجب اتباع أوقات الحضانة المشار إليها بدقة، حيث أن التفاعلات الأنزيمية في هذا الاختبار سريعة جدًا. ونظرًا لعدم إضافة مضاد الثرومبين إلى نظام الاختبار، فإن مستوى مضاد الثرومبين في العينات يمكن أن يؤثر على نتيجة الاختبار. لم يتم ملاحظة أي تداخل مع الهيموجلوبين (حتى 17 غ/ل) والبيليروبين (حتى 3.3 ملغ/ل).

الثبات والتخزين:

ينطبق تاريخ انتهاء الصلاحية المطبوع على الملصقات على تخزين الزجاجات غير المفتوحة عند درجة حرارة +2...8 درجة مئوية.

الثبات بعد إعادة التعليق:

الكواشف R1 و R2 و R3 صالحة أسبوعين بدرجة حرارة الغرفة ، و 4 أشهر بدرجة حرارة 2-8 مئوية.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعل لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

إجراء الاختبار:

تحضير عينات البلازما:

اخلط 9 أجزاء من الدم الوريدي وجزء واحد من محلول سترات الصوديوم (0.11 مول/لتر) بعناية كبيرة، وذلك لتجنب التفعيل وإطلاق PF4 .

قم بالتثقيف لمدة ساعة واحدة لمدة 15 دقيقة عند RCF لا يقل عن 2500

يمكن تخزين عينة البلازما في درجة حرارة الغرفة لمدة تصل إلى ساعتين؛ وإلا فيجب تجميد العينة فورًا بعد التثقيف.

الثبات عند -20 درجة مئوية: شهر واحد (قبل الاستخدام، قم بإذابة لمدة 15 دقيقة في حمام مائي عند 37 درجة مئوية)

إعداد الكاشف:

يجب أن تصل جميع الكواشف بما في ذلك الماء المقطر إلى درجة حرارة الغرفة قبل الاستخدام.

الكاشف 1: (R1) جاهز للاستخدام

الكاشف 2: (R2) أعد تعليقه في 4 مل من الماء المقطر

الكاشف 3: (R3) أعد تعليقه في 4 مل من الماء المقطر

اترك الكواشف بعد إعادة التعليق في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة مع رج القوارير من وقت لآخر.

الطريقة اليدوية:

تمديد عينات الاختبار :

بالنسبة لتركيزات ريفاروكسابان $150 \geq$ نانوغرام/مل ، يتم تحليل العينات والعياريات والشواهد بتمديد 1:5 في

البروتوكول القياسي. بالنسبة لتركيزات ريفاروكسابان $150 \leq$ نانوغرام/مل يتم تحليل العينات والعياريات والشواهد

بتمديد 1:20.

استخدام مقايضة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

مثال للتمديد:

تمديد 5 مرات : 0.050 مل عينة + 0.200 مل من الوقاء.

تمديد 20 مرة : 0.025 مل عينة + 0.475 مل من الوقاء.

الطريقة:

قم بتدفئة الكاشف (R2) والكاشف (R3) (عامل Xa البقري والركيزة) إلى 37 درجة مئوية.

قم بتمديد العيارات/الكونترول/عينات البلازما. وفقاً للتمديدات المناسبة.

يتم إجراء القياسات عند 37 درجة مئوية.

50 ميكرو لتر عينة ممددة + 50 ميكرو لتر R2 (عامل Xa البقري)

امزج واحضن عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 60 ثانية بالضبط.

ثم إضافة 50 ميكرو لتر R3 (ركيزة Xa)

امزج واحضن عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 30 ثانية بالضبط.

ثم إضافة 50 ميكرو لتر حمض الأسيتيك 20%

امزج وقس الامتصاص عند 405 نانومتر مع طول موجة مرجعي 620 نانومتر إذا كان متاحاً

تحليل النتائج

التقييم باستخدام منحنى مرجعي (مثال عن الطريقة اليدوية)

إنشاء المنحنى:

المحور X : تركيز الريفاروكسابان (نغ/مل)

المحور Y : الامتصاصية (الكثافة الضوئية)

استخدام مقايسة الفعالية المضادة للعامل العاشر المفعول لمراقبة المعالجة بالريفاروكسابان، المونس

يتم تعيين نقاط على المخطط للعياريات المرفقة بدلالة تركيزها والكثافة الضوئية لها في الاختبار، ثم يتم رسم منحنى

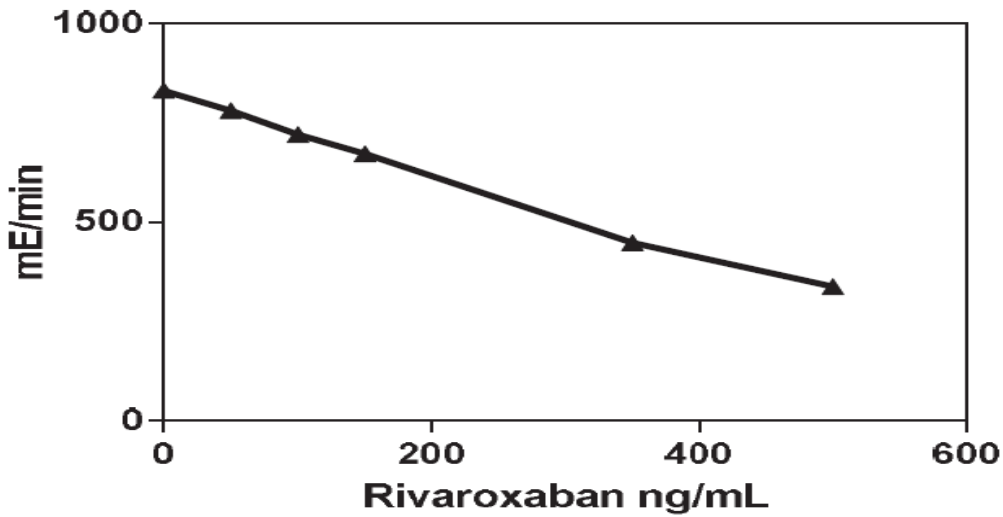
يصل بين النقاط المتتالية على المخطط. لمعرفة تركيز الدواء في عينات المرضى يتم إسقاط قيم الكثافة الضوئية لها

في الاختبار على المنحنى وقراءة التركيز المقابل لها على المخطط (في الأجهزة الآلية يتم رسم المنحنى وحساب

النتائج بشكل آلي). في حال تم تمديد العينات تمديداً أكثر من التمديد القياسي الذي تم تمديد العياريات وفقه ،

نضرب النتيجة التي حصلنا عليها بعامل التمديد الإضافي المستخدم.

يُنصح بتمرير الشواهد (الكنترولات) مع كل دورة تحاليل للتأكد من دقة وتكرارية النتائج.



مجال الاختبار : بالنسبة للريفاروكسابان يتراوح بين 10-700 نغامل

حد الكشف : بالنسبة للريفاروكسابان 10 نغامل.

ملحق (5)**جداول نتائج المرضى**

الرقم	المشفى	العمر	الجنس	الوزن	الاستطباب	مشخص منذ	الاسم التجاري	بدء الاستخدام (أشهر)
1	الوطني الجامعي	70	ذكر	68	خثار	عدة سنوات	ديكاليرتو	12
2	المواساة الجامعي	75	أنثى	70	خثار	3 أسابيع	روفاليترو	1
3	دمشق	86	أنثى	78	خثار	3 أسابيع	روفاليترو	1
4	الوطني الجامعي	67	ذكر	99	خثار	عشرة أيام	روفاليترو	1
5	الوطني الجامعي	68	ذكر	115	رجفان	شهر	روفاليترو	1
6	المواساة الجامعي	69	ذكر	110	خثار	سنتين	ريوكسابان	24
7	المواساة الجامعي	79	ذكر	101	خثار	سنتين	ريوكسابان	24
8	الهلال الأحمر	79	ذكر	117	خثار	سنتين	ريوكسابان	1
9	الوطني الجامعي	72	ذكر	91	خثار	3 أشهر	روفاليترو	3
10	الوطني الجامعي	66	أنثى	80	رجفان	10 سنوات	روفاليترو	60
11	عيادات خارجية	55	أنثى	90	رجفان	أربع سنوات	روفاليترو	48
12	المواساة الجامعي	27	أنثى	77	خثار	3 أسابيع	ديكاليرتو	1
13	دمشق	80	أنثى	65	خثار	سنة	روفاليترو	1
14	عيادات خارجية	66	ذكر	94	رجفان	سنتين	ديكاليرتو	24
15	عيادات خارجية	65	ذكر	100	خثار	6 اشهر	روفاليترو	1
16	الوطني الجامعي	76	أنثى	82	رجفان	سنتين	روفاليترو	12
17	الوطني الجامعي	75	أنثى	79	خثار	5 سنوات	روفاكلوت	1
18	الوطني الجامعي	53	أنثى	70	رجفان	سنة	ريوكسابان	12
19	المواساة الجامعي	70	أنثى	65	رجفان	سنة	روفاليترو	1
20	الوطني الجامعي	75	أنثى	66	رجفان	عدة سنوات	روفاليترو	12
21	المواساة الجامعي	45	أنثى	78	خثار	3 أسابيع	ديكاليرتو	1
22	دمشق	56	أنثى	88	رجفان	شهرين	روفاليترو	1
23	الوطني الجامعي	65	ذكر	111	خثار	سنة	روفاليترو	1

الرقم	المشفى	العمر	الجنس	الوزن	الاستطباب	مشخص منذ	الاسم التجاري	بدء الاستخدام (أشهر)
24	الوطني الجامعي	70	أنثى	70	رجفان	5 سنوات	روفالترو	12
25	الوطني الجامعي	77	أنثى	90	رجفان	أسبوع	ديكاليرتو	1
26	دمشق	81	أنثى	76	رجفان	شهرين	روفالترو	1
27	المواساة الجامعي	51	ذكر	79	رجفان	عشرة أيام	روفالترو	1
28	المواساة الجامعي	65	ذكر	90	رجفان	سنة	روفالترو	12
29	الوطني الجامعي	70	ذكر	80	رجفان	عدة سنوات	ديكاليرتو	12
30	الوطني الجامعي	75	أنثى	67	خثار	3 أسابيع	روفالترو	1
31	المواساة الجامعي	77	أنثى	75	رجفان	3 أسابيع	روفالترو	1
32	المواساة الجامعي	64	ذكر	97	رجفان	عشرة أيام	ديكاليرتو	1
33	الوطني الجامعي	81	ذكر	95	رجفان	شهر	روفالترو	1
34	الهلال الأحمر	69	ذكر	91	خثار	سنتين	روفاكلوت	24
35	دمشق	67	ذكر	83	رجفان	سنة	ريوكسابان	12
36	عيادات خارجية	64	ذكر	88	رجفان	شهر	روفالترو	1
37	الوطني الجامعي	70	ذكر	70	رجفان	6 أشهر	روفالترو	5
38	الوطني الجامعي	66	ذكر	88	رجفان	10 سنوات	روفالترو	60
39	الوطني الجامعي	63	أنثى	59	رجفان	سنة	ديكاليرتو	1
40	الوطني الجامعي	71	أنثى	50	رجفان	سنة	روفالترو	1
41	عيادات خارجية	53	أنثى	77	رجفان	5 سنوات	ريوكسابان	12
42	المواساة الجامعي	70	أنثى	68	رجفان	سنة	روفالترو	1
43	الوطني الجامعي	72	ذكر	76	خثار	3 أشهر	ديكاليرتو	3
44	الوطني الجامعي	66	ذكر	88	خثار	10 سنوات	روفالترو	60
45	المواساة الجامعي	60	أنثى	86	خثار	أربع سنوات	ريوكسابان	48
46	عيادات خارجية	27	أنثى	69	خثار	3 أسابيع	ريوكسابان	1

الرقم	المشفى	العمر	الجنس	الوزن	الاستطباب	مشخص منذ	الاسم التجاري	بدء الاستخدام (أشهر)
47	عيادات خارجية	80	أنثى	65	خثار	سنة	روفالترو	1
48	المواساة الجامعي	47	ذكر	90	خثار	سنتين	ريوكسابان	24
49	عيادات خارجية	78	ذكر	96	رجفان	سنة	روفالترو	12
50	الوطني الجامعي	59	أنثى	50	خثار	سنة	روفالترو	1
51	الوطني الجامعي	77	أنثى	81	رجفان	6 أشهر	روفالكوت	1
52	عيادات خارجية	58	أنثى	68	خثار	3 سنوات	روفالترو	12
53	المواساة الجامعي	70	أنثى	98	خثار	سنة	روفالترو	1
54	دمشق	69	ذكر	88	خثار	أسبوع	ريوكسابان	1
55	عيادات خارجية	67	أنثى	85	خثار	3 سنوات	روفالكوت	36
56	المواساة الجامعي	57	أنثى	92	خثار	شهر	روفالترو	1
57	المواساة الجامعي	72	ذكر	98	رجفان	3 سنوات	روفالترو	36
58	الوطني الجامعي	66	ذكر	62	خثار	سنة	روفالترو	12
59	دمشق	53	أنثى	58	رجفان	سنة	ديكاليرتو	12
60	المواساة الجامعي	76	أنثى	86	رجفان	6 أشهر	روفالكوت	6
61	عيادات خارجية	62	ذكر	92	خثار	3 أشهر	روفالكوت	3
62	المواساة الجامعي	69	ذكر	88	رجفان	سنتين	روفالترو	24
63	المواساة الجامعي	67	ذكر	61	خثار	3 سنوات	روفالكوت	12
64	دمشق	78	أنثى	57	خثار	5 سنوات	روفالكوت	24
65	دمشق	64	أنثى	89	رجفان	3 سنوات	ريوكسابان	36
66	المواساة الجامعي	58	أنثى	90	خثار	أسبوعين	ريوكسابان	1
67	المواساة الجامعي	61	ذكر	103	خثار	شهرين	روفالترو	2
68	الهلال الأحمر	63	ذكر	112	رجفان	سنة	روفالترو	12
69	الهلال الأحمر	74	ذكر	90	رجفان	سنتين	ديكاليرتو	24
70	عيادات خارجية	76	أنثى	94	خثار	شهر	روفالترو	1

ALB	Bil	AST	ALT	eGFR	كرياتينين	الصفائح	الرقم
3.2	0.8	39	31	34.8	1.92	363	1
3.7	0.49	26	13	63.5	0.87	258	2
3.3	0.6	13	16	31.3	1.4	230	3
3.4	0.26	19	29	65.5	1.19	211	4
3.4	0.5	18	19	70.2	1.05	224	5
3.1	0.6	11	12	53.3	1.3	222	6
3.3	0.6	13	15	39.1	1.7	254	7
3.2	0.5	18	16	58.4	1.2	232	8
4	0.6	34	11	39.8	1.7	209	9
4.5	0.5	18	12	34.8	0.95	265	10
3.1	0.4	12	13	63.9	0.9	194	11
3.6	0.6	33	14	51.4	1.25	252	12
4.1	1.71	210	330	42.4	1.22	230	13
3.7	0.6	38	46	60.6	1.2	218	14
2.7	0.6	33	18	78.0	0.9	184	15
4.1	0.4	21	12	81.4	0.7	199	16
3.3	0.4	8	6	50.5	1.06	353	17
5.5	0.46	29	32	89.0	0.69	268	18
4.3	0.9	23	26	25.5	1.94	257	19
3.3	0.8	30	33	28.0	1.87	399	20
3.5	0.4	20	12	61.7	0.9	267	21
3.5	0.7	17	11	38.7	1.3	211	22
3.4	0.2	11	21	77.7	0.97	413	23

ALB	Bil	AST	ALT	eGFR	كرياتينين	الصفائح	الرقم
3.5	0.7	32	22	29.7	2.2	299	24
3.6	0.44	18	12	63.1	0.87	222	25
3.8	0.65	19	11	49.0	1.77	279	26
4.2	0.3	23	33	70.6	1.1	435	27
3.3	0.4	14	15	74.1	1.01	289	28
3.4	0.8	22	21	42.9	1.6	333	29
3.7	0.4	11	12	63.5	0.87	256	30
3.9	0.5	13	19	50.5	1.5	298	31
3.9	0.4	12	15	65.8	1.2	433	32
3.7	0.3	19	18	73.8	1.1	365	33
3.6	0.6	22	26	54.7	1.3	287	34
3.7	0.5	26	18	37.8	1.8	276	35
3.7	0.3	14	15	61.0	1.2	387	36
3.9	0.6	19	14	37.5	1.8	481	37
4.5	0.5	18	12	79.3	0.95	243	38
3.4	0.4	13	21	87.4	0.68	267	39
2.9	0.5	11	13	49.0	1.1	521	40
5.5	0.46	29	32	75.0	0.8	169	41
4.5	0.9	13	16	24.6	2	327	42
4	0.6	34	11	39.8	1.7	238	43
4.5	0.5	18	12	81.4	1.01	175	44
3.1	0.4	12	13	50.7	1.1	411	45
3.6	0.6	33	14	66.5	1	117	46

ALB	Bil	AST	ALT	eGFR	كرياتينين	الصفحات	الرقم
5.1	1.8	292	341	56.6	0.95	432	47
3.7	0.6	38	46	67.0	1.1	182	48
2.7	0.6	33	18	68.0	1.1	177	49
4.2	0.4	23	15	64.1	0.9	432	50
3.9	0.5	12	8	31.3	1.6	332	51
5.5	0.46	29	32	68.1	0.87	324	52
4.1	0.8	18	23	26.1	1.9	465	53
4.4	0.3	11	12	66.4	1.1	321	54
4.1	0.4	16	18	62.5	0.9	218	55
4	0.5	18	14	88.6	0.7	342	56
4.2	0.8	29	34	39.8	1.7	274	57
4.1	0.5	27	26	67.0	1.1	359	58
3.5	0.6	27	21	47.0	1.2	154	59
4.3	0.6	29	26	69.7	0.8	265	60
3.8	0.7	12	12	85.5	0.9	123	61
3.8	0.5	20	27	65.0	1.12	386	62
3.9	0.6	21	22	96.4	0.8	289	63
3.7	0.9	18	19	43.4	1.2	279	64
4.1	0.7	19	27	45.2	1.2	168	65
3.9	0.8	20	22	56.9	1	178	66
4.2	0.5	12	14	76.0	1	245	67
3.4	0.7	18	17	88.6	0.87	362	68
3.8	0.7	17	18	82.5	0.9	194	69
4.2	0.3	19	23	81.4	0.7	186	70

الرقم	PT	aPTT	anti Xa trough	anti Xa peak	الجرعة	المضاعفات النزفية	الحوادث الخثرية
1	33	55.1	39	390	20	كدمات	0
2	15.5	30.5	19	255	2*15	0	امتداد الخثار
3	16.8	33.1	19	327	20	0	0
4	14.9	36.2	52	288	2*15	رعاف خفيف	0
5	33	55.1	46	501	20	نزف خفي	0
6	16.8	32	22	144	15	0	0
7	19	37.6	35	298	20	نزوف نقطية	0
8	16.4	32.9	9	241	20	0	0
9	17	35.5	19	503	20	كدمات	0
10	15.2	39.4	22	169	15	0	0
11	15.9	30	15	285	20	0	0
12	17.3	30	14	76	15	0	0
13	24	41.6	79	371	20	كدمات	0
14	17.5	32.2	14	104	20	0	0
15	14.2	37.2	8	123	15	0	خثار جيوب وريدية
16	14.4	31	16	238	15	0	0
17	17.4	38.3	80	392	20	0	0
18	14.4	40.5	10	145	20	0	0
19	17.8	40.9	40	290	20	0	0
20	17	35.5	61	310	20	نزف كبير	0
21	16	30	21	217	2*15	0	0
22	17	31.1	35	199	15	0	0
23	14	33.2	23	399	2*15	0	0

الرقم	PT	aPTT	anti xa trough	anti Xa peak	الجرعة	المضاعفات النزفية	الحوادث الخثرية
24	20.1	41	33	424	20	كدمات	0
25	16	33.7	17	234	2*15	0	0
26	18.9	31.5	20	242	20	0	0
27	15.5	34.5	78	371	2*15	رعاف خفيف	0
28	37.4	50.3	55	387	20	نزف خفي	0
29	18.2	31.9	52	283	20	براز زفتي	0
30	16	29	19	167	15	0	0
31	16.8	33.6	32	351	2*15	0	0
32	18.8	39.9	67	430	2*15	براز زفتي	0
33	38	39.3	61	490	2*15	نزف عيني	0
34	17	33.5	16	144	15	0	0
35	20.7	40	29	444	20	كدمات	0
36	16.1	31.3	22	244	20	0	0
37	24	41.6	37	472	20	كدمات	0
38	18.3	30	46	299	20	كدمات	0
39	15.3	31.2	12	216	15	0	0
40	28.9	77.8	47	428	20	نزف خفي	0
41	14.4	39	10	117	20	0	0
42	15.7	38.2	33	278	20	0	0
43	18.2	31.9	36	612	20	نزف خفي	0
44	15.2	39.1	15	184	15	0	0
45	15.9	30	10	113	15	0	0
46	17.3	30	10	111	20	0	0

الرقم	PT	aPTT	anti Xa trough	anti Xa peak	الجرعة	المضاعفات النزفية	الحوادث الخثرية
47	20.7	40	42	333	20	كدمات	0
48	17.1	32.4	13	178	20	0	0
49	16.6	33.3	5	166	15	0	خثار جيوب وريدية
50	16.2	34.7	14	164	15	0	0
51	20.5	35.6	52	399	20	كدمات	0
52	14.4	40.4	24	210	20	0	0
53	19.1	39	38	296	20	0	0
54	18.3	34	36	233	2*15	0	0
55	16.6	32.4	27	256	20	0	0
56	18.4	35.1	28	361	2*15	كدمات	0
57	19.3	35.8	42	211	20	0	0
58	15.4	35	16	173	15	0	0
59	16.1	36.7	22	386	20	كدمات	0
60	19.5	39.2	18	237	20	0	0
61	14	30	31	267	20	0	0
62	18.3	30	49	433	20	كدمات	0
63	15.6	32.5	33	158	20	0	0
64	20.3	35.8	18	384	20	كدمات	0
65	17.5	33.5	7	189	20	0	0
66	20.6	37.4	37	393	2*15	رعاف وكدمات	0
67	16.4	38	41	212	20	0	0
68	16.9	33.5	6	174	20	0	0
69	18.4	36	73	198	20	0	0
70	17.5	30	11	156	20	0	0

Using of Anti Xa Activity Assay For Monitoring of Rivaroxaban Therapy and Prediction of Its Bleeding or Thrombotic Complications.

Abstract:

Background and aim of the study: In the last decade, direct oral anticoagulants have emerged as an alternative to vitamin K antagonists for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, as well as in the treatment and prevention of venous thromboembolism. The most widely used drug in this group is rivaroxaban. These drugs are characterized by the fact that they can be administered in fixed doses and there are no recommendations for routine monitoring of coagulation function in patients taking them. However, many studies have shown the importance of determining the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants when excessive or insufficient anticoagulant action is suspected, such as in cases of renal or hepatic failure, severe overweight or underweight, etc., to avoid bleeding or thromboembolic events. For this purpose, several tests have been used, varying in their correlation with serum levels of the drug, anticoagulant activity, and relevant clinical findings. This study aims to evaluate the importance of monitoring rivaroxaban levels (as a direct oral anticoagulant) by measuring the anti-factor Xa activity assay in a population of patients prescribed rivaroxaban (nonvalvular atrial fibrillation patients and venous thromboembolism

patients), and to study the association between the results of this assay and bleeding complications or thrombotic events.

Methods: Samples were collected from 70 patients with nonvalvular atrial fibrillation and venous thromboembolism treated with rivaroxaban for at least one month at doses of: 15 mg once daily, 15 mg twice daily and 20 mg once daily between June 2022 and October 2023. After obtaining their informed consent and filling out the study questionnaire form, samples were taken from the patients at the specified times, peak and trough times. Laboratory tests were performed : anti-factor Xa activity assay, basic coagulation tests PT and aPTT and other tests. After that, the patients were monitored for 6 months to record the occurrence or absence of bleeding or thrombotic complications during treatment.

Results: Among the patients, there were 25 patients who had bleeding during treatment (35.7%) and 3 patients who had thrombosis (4.2%). Analysis of anti-Xa test results showed that the measured rivaroxaban concentration was higher in bleeding patients compared to non-bleeding patients at both peak and trough times ($P < 0.0001$), as well as for PT and aPTT tests, with a correlation between their results and the anti-Xa test results at peak time. While the results of thrombotic patients were significantly lower compared to non-thrombotic patients at trough time only ($P = .0465$). anti-Xa, PT and aPTT tests at peak time showed no statistically significant difference between the two groups of patients. Based on the ROC curve analysis of the tests, the sensitivity,

specificity, positive and negative predictive values of the statistically significant tests were calculated.

Conclusion: Peak and trough anti-Xa testing during treatment with rivaroxaban at the studied doses is useful in predicting bleeding complications as well as peak PT and aPTT tests, but for thrombotic complications, the studied tests do not seem to be useful in predicting them except for anti-Xa assay at trough time. A larger study is needed to determine whether previous results can be used to give recommendations for performing the studied tests during treatment and their frequency in monitoring patients treated with rivaroxaban.

Keywords: nonvalvular atrial fibrillation (AF), venous thromboembolism (VTE), direct oral anticoagulants (DOACs), rivaroxaban, anti-factor Xa activity assay.

2025

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Laboratory Medicine



Using of Anti Xa Activity Assay For Monitoring of Rivaroxaban Therapy
and Prediction of Its Bleeding or Thrombotic Complications.

Scientific research prepared to obtain PhD degree in Immunology and Laboratorial

Hematology

Department of Laboratory Medicine

Prepared by : dr. Mohammad Rida Al-mouwannes

Supervised by: Prof. Tahani Ali

2025