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

الريفاروكسابان قد لا يكون أقل فعالية من الوارفارين في علاج الخثار الوريدي الدماغي

Rivaroxaban may not be less effective than warfarin in cerebral venous thrombosis treatment

دراسة سريرية تجريبية معشاة

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض العصبية

إعداد الطالب
أحمد براء الخوام

إشراف
م. د. ياسر صالح

برئاسة
أ.م.د. محمد شحادة آغا

الدراسة النظرية

الخثار الوريدي الدماغي

خثار الجيب الوريدي المخي* هو وجودُ خثرةٍ دموية في الجيوب الوريدية الجافية التي تعمل على تصريفِ الدم من الدماغ. يَنتجُ عن هذه الحالة عددٌ من الأعراض والتي قد تشمل صداع ورؤية غير طبيعية،[5] وأيًا من أعراض السكتة مثل النوبات التشنجية وضعف الوجه والأطراف على جانبٍ واحد من الجسم وصعوبةٍ في التحدث،[6] كما قد يحدث في كبار السن تغيراتٌ في الحالة العقلية وانخفاضٌ في مستوى الوعي.[7]

يحدثُ خثار الجيب الوريدي المخي بشكلٍ شائع في حالاتٍ مُعينة، والتي تتضمن أهبة التخثر والمتلازمة الكلوية وبعض الأمراض الالتهابية المُزمنة وغيرها، كما قد يحدث الخثار مؤقتًا في الحمل والنفاس.[6] يُشخص خثار الجيب الوريدي المخي عادةً باستعمال التصوير المقطعي المحوسب ((CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي ((MRI، حيثُ تساعد هذه التقنيات على إظهار الانسداد في الجيوب الوريدية،[6] كما أنهُ قد تُجرى بعض الاختبارات والفحوصات الأُخرى لمحاولةِ تحديد السبب الأساسي للحالة.[6]

تُعالج الحالة عادةً باستعمال مضادات التخثر (وهي الأدوية التي تعمل على تثبيط تخثر الدم) مثل الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي.[8] قد تستعمل

أدوية انحلال الخثرة (إتلاف إنزيمي للخثرة الدموية) والي تستعمل نادرًا وفي حالاتٍ معينة. قد يتضاعف المرض بسبب زيادة الضغط داخل القحف، والذي قد يستدعي تدخلًا جراحيًا مثل إنشاء تحويلةٍ دماغية.[6]

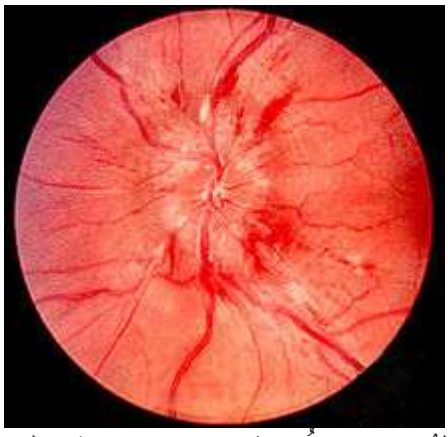
من النادر حدوث خثار الجيب الوريدي المخي، حيثُ يُقدر عدد الحالات المُصابة بين البالغين سنويًا بحوالي 3 إلى 4 حالات لكل مليون شخص، ويكون أكثر شيوعًا في العقد الثالث من العمر، وحوالي 75% من الحالات تكون في النساء بسبب استعمال حبوب منع الحمل.[3] أما في الأطفال، فيحدثُ سنويًا بمعدل 6.7 حالة لكل مليون طفل.[4]

يُعتبر الطبيب الفرنسي ريبس أول من وصفَ خثار الجيب الوريدي المخي عام 1825، ولكن هذه الحالة ظلت تُشخص بعد وفاة الأفراد حتى النصف الثاني من القرن العشرين،[9] حيثُ قام الطبيب الإنجليزي تشارلز سيموندز بتقديمِ تقريرِ سمحَ بإمكانية التشخيص السريري لخثار الجيب الوريدي المخي، بالاعتماد على علاماتٍ وأعراضٍ مُعينة، بالإضافة إلى نتائجِ البزل القطني.[10]

التسمية

خُثار الجَيب الوَريدِي المُخّي^[11] (بالإنجليزية: Cerebral venous sinus thrombosis) وتُدعى اختصارًا **CVST**، وتسمى أيضًا خثار الجيوب.

الأعراض والعلامات



صورة لقاع العين اليُمنى حيثُ يظهر فيها وذمة حليمة العصب البصري

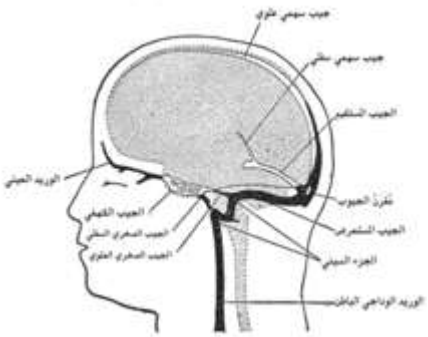
يُعاني تسعة من كل عشرةِ أشخاصٍ مُصابين بالخثار الجيبي من الصداع، والذي يزداد سوءًا على مدار عدة أيام، ولكنه قد يتفاقم فجأةً فيما يعرفُ بصداع الرعد.[6] قد يكون الصُداع العرضَ الوحيد لخثار الجيب الوريدي المخي.[5] يُعاني العديد من المرضى من أعراضِ السكتة الدماغية مثل عدم القدرة على تحريك طرفٍ واحدٍ أو أكثر، وضعفٍ في أحد جوانب الوجه، وصعوبةٍ في التحدث، كما أنَّ هذه الأعراض لا تؤثر بالضرورة على جانبٍ واحدٍ من الجسم كما هو شائعٌ في السكتة الدماغية الشريانية.[6]

يُعاني 40% من المرضى من نوباتٍ صرعية، ولكنها أكثر شيوعًا في النساء المُصابات بالخثار الجيبي في الفترة المحيطة بالولادة (قبل أو بعد الولادة)،[3] وهذه النوبات غالبًا ما تُؤَثر على جزءٍ واحدٍ من الجسم وتكون أحادية الجانب (تحدث في جانبٍ واحدٍ فقط)، ولكن أحيانًا قد تكون النوبات معممة، ونادرًا ما تؤدي لحدوث الحالة الصرعية المتَمثلة في نشاطٍ نوبي مُستمر أو متكرر لفترةٍ طويلة من الزمن.[6]

قد لا تحدث العديد من هذه الأعراض في كبارِ السن، ومن الأعراض الشائعة لكبار السن المُصابين هو حدوثُ تغيُراتٍ غير مُفسّرة في حالتهم العقلية مع انخفاضٍ في مستوى الوعي لديهم.[7]

قد يرتفع الضغط حول الدماغ مسببًا وذمةً في حليمة العصب البصري (انتفاخ في القرص البصري) والتي قد تظهر على شكل اضطراباتٍ بصرية. أما في حالات الازدياد الشديد في الضغط داخل القحف، فإنَّ مستوى الوعي ينخفض، وضغط الدم يرتفع، ويحدثُ بطء في القلب، ويتخذ المريض وضعيةً غير طبيعية.[6]

الإمراض



الأوردة والجيوب الجافوية

تُفرغ الأوردة الدماغية السطحية والعميقة محتواها في الجيوب الوريدية الجافوية، والتي بدورها تنقل الدم إلى الوريد الوداجي ومن ثم إلى القلب. في خثار الجيب الوريدي المخي تتكون الخثرات الدموية عادةً في الأوردة الدماغية والجيوب الوريدية. خثار الدم في الأوردة نفسها
يُسبب احتشاءً وريديًا، والذي بدوره يؤدي إلى تلفٍ في أنسجة الدماغ بسبب الاحتقان المؤدي لنقص التروية الدموية، مما يؤدي لحدوث وذمةٍ دماغية (وذمة وعائية المنشأ وسامة للخلايا)، كما تؤدي إلى حدوث نزيفٍ حبري صغير قد يتحول إلى ورمٍ دموي كبير. يعتبر خثار الجيوب هو الآلية الرئيسية لحدوث زيادةٍ في الضغط داخل القحف بسبب انخفاض إعادة امتصاص السائل الدماغي الشوكي ((CSF، ولكن على الرغم من ذلك، فإن هذه الحالة لا تؤدي إلى حدوث استسقاء الرأس، وذلك لأنه لا يُوجد فرق في الضغط بين أجزاءٍ مختلفة من الدماغ.[6]

تتشكل الخثارات الدموية بسبب خللٍ في التوازن بين التخثير (تكون بروتين الفايبرين الدموي غير القابل للذوبان) وانحلال الفايبرين. توجد هُناك ثلاثُ آلياتٍ رئيسية لهذا الخلل في التوازن، وهي واردة في ثالوث فيرخوف: تغيراتٌ في التدفق الطبيعي للدم، وإصابةٌ في جدار الوعاء الدموي، وتغيراتٌ في مكوناتِ الدم (فرط الخثورية). تحدث معظم حالات خثار الجيب الوريدي المخي بسبب فرط الخثورية.[6]

يُمكن أن تنفصل الخُثرة وتنتقل إلى الرئتين، مسببةً انصمامًا رئوياً (انسداد رئوي).[6][3] وقد أظهر تحليلٌ لتقارير حالاتٍ سابقةٍ أنَّ انفصال

وانتقال الخُثرة يحدثُ في حوالي 10% من الحالات، ويكون مآل هذه الحالات سيئًا جدًا.[15]

الأسباب

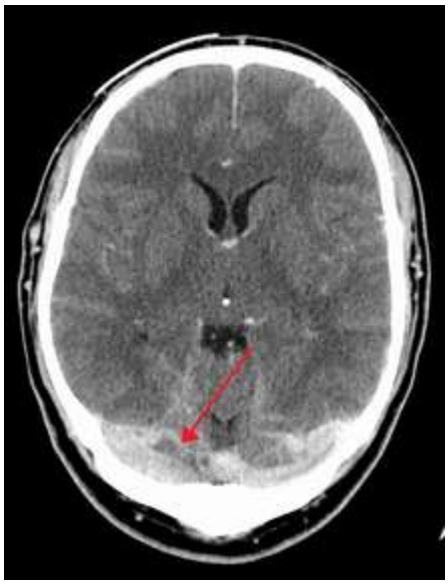
يحدثُ خثار الجيب الوريدي المخي بشكلٍ شائع في حالاتٍ مُعينة، حيثُ أنَّ 85% من المرضى لديهم عامل خطر واحد على الأقل، ومن بين عوامل الخطر:[6]

- أهبة التخثر، وهي الميلُ لحدوث تخثراتٍ دموية؛ بسبب اضطراباتٍ في التخثر، مثل: العامل الخامس لايدن، نقص بروتين (C) أو بروتين (S) أو مضاد الثرومبين، أو أيُ حالةٍ مرتبطةٍ بالتخثر.
- المتلازمة الكلوية، وهي اضطرابٌ كلوي يؤدي إلى فقد البروتين في البول.
- الأمراض الالتهابية المُزمنة، مثل داء الأمعاء الالتهابي، الذئبة الحمامية، مرض بهجت.
- الحمل والنفاس (الفترة بعد الولادة).
- بعضُ الاضطرابات الدموية، وخصوصًا كثرة الحمر الحقيقية والبيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية.
- استعمال أشكال وسائل تحديد النسل الهرمونية المحتوية على الإستروجين.
- التهاب السحايا وعداوى الأذن والأنف والحنجرة، مثل التهاب النتوء الحلمي والتهاب الجيوب.
- إصابةٌ مباشرة في الجيوب الوريدية.
- إجراءاتٌ طبية في الرأس والرقبة.
- التجفاف، وخصوصًا في الرُضع والأطفال.
- فقر الدم المنجلي.
- البيلة الهوموسيستينية.

التشخيص

قد يُشتبه بحدوث خثار الجيب الوريدي المخي بناءً على الأعراض، فمثلًا عند حدوثِ الصداع مع علامات ارتفاع الضغط داخل القحف ومع اضطراباتٍ عصبية بؤرية، كما أنَّ الأعراض قد تُساعد في استبعادِ اضطراباتٍ أُخرى، مثلًا عند استبعاد الأسباب الأُخرى للصداع والاضطرابات العصبية مثل النزف تحت العنكبوتية.[6]

التصوير الطبي



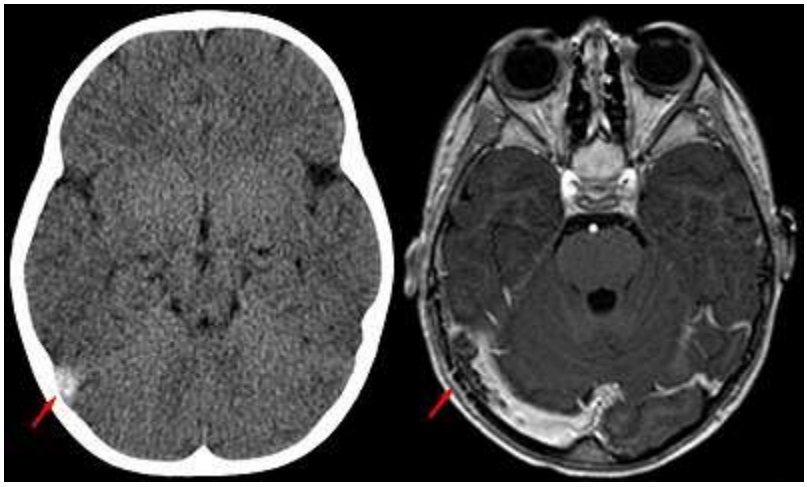
{خثار الجيب الوريدي الجافي في الجيب المستعرض. هو هنا أكبر في اليمين من اليسار

تُوجد العديد من إجراءات التصوير العصبي التي تُساعد في اكتشاف خثار الجيب المخي. قد تكون الوذمة الدماغية والاحتشاء الوريدي ظاهرةً في أي طريقة تصوير، أما للكشف عن الخثرة نفسها، فإنَّ التصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) يُعتبران التقنيات الأكثر شيوعًا لذلك، حيثُ يستخدم كلاهما أنواعًا مختلفة من المواد المظللة لإظهار صورة الوريد، والتي تساعد في إظهار الأوردة حول الدماغ.[6]

يمتلكُ التصوير المقطعي المُحوسب بالمادة المظللة في الطور الوريدي (التصوير الوريدي المقطعي المحوسب) معدلَ اكتشافٍ للحالات يتجاوز التصوير بالرنين المغناطيسي في بعض الأحيان. يجرى الفحص عبر حقن مادةٍ مُشعةٍ معتمة في أحد الأوردة (غالبًا في الذراع)، ثُم يترك لبعضِ الوقت كي يتسنى لمجرى الدم حمل المادة إلى الأُوردة الدماغية، وعند هذه اللحظة يُجرى التصوير. تبلغ حساسية التصوير حوالي 75-100% (أي يكشف عن 75-100% من الخثرات الموجودة)، كما أنَّ نوعيته حوالي 81-100% (أي يكون إيجابيًا زائفًا في 0-19% من الحالات) ، يُمكن لنا في أول أسبوعين ملاحظة علامة دلتا الفارغة (Empty delta sign) والتي قد تختفي في المراحل المُتأخرة.[16]

يَستخدم تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسي نفس الأُسس، ولكن التصوير بالرنين المغناطيسي يُستعمل كطريقةٍ للمسح. يمتلك التصوير بالرنين المغناطيسي ميزةً بأنهُ أفضل في اكتشاف الأضرار التي لحقت بالدماغ نفسه نتيجةً للضغط المُتزايد على الأوردة المسدودة، ولكنه غير متوافرٍ بسهولة في العديد من المُستشفيات، كما أنَّ تفسير نتائجه عادةً ما يكون صعبًا.[16]

قد يُساعد التصوير الوعائي الدماغي على إظهار الخُثرات الصغيرة والتي قد لا تظهر في التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي، كما أنَّ الأوردة المسدودة قد تظهر بمظهر لولبي (مثل اللولب أو مبرام انتزاع سدادة الفلين)،[6] وفضلاً عن ذلك، فإنَّ التصوير الوعائي الدماغي يتطلب ثقب الشريان الفخذي ثم دفع مسبار رفيع في داخله عبر الأوعية الدموية حتى يصل الدماغ، حيثُ تُحقن مادة ظليلة على الأشعة السينية، ولذلك فإنَّ التصوير الوعائي الدماغي يُجرى فقط في حال كانت نتائج جميع الفحوصات الأُخرى غير واضحة أو عندما يكون هُناك حاجة لإعطاء علاجات أُخرى خلال نفس الإجراء.



خثار في الجيب الوريدي. **على اليسار** صورة بالتصوير المقطعي المحوسب دون استعمال مادةٍ مظللة. **على اليمين** صورة بالرنين المغناطيسي في الزمن الأول الموزون مع استعمال مادةٍ مظللة.

D-dimer

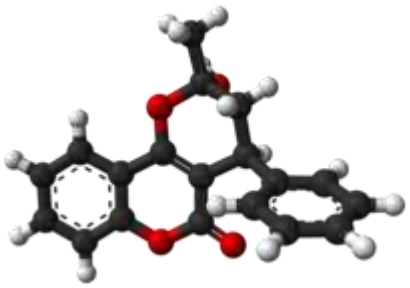
هناك علاقةٌ بين اختبار الدم ديمر-دي وخثار الجيب الوريدي المخي،[17] ولكن هذه العلاقة ليست قوية بما يكفي لاستبعاد التشخيص من خلالها،[17] حيثُ أشارت دراسةٌ أجريت عام 2004، أنَّ اختبار ديمر-دي والذي يُستخدم في تشخيصِ أشكالٍ أُخرى من الخثار، أظهر سلوكًا غير طبيعي (فوق 500 ميكروغرام/لتر) عند استخدامه في تشخيص 34 مريضًا مُصابًا بخثار الجيب الوريدي المخي من أصل 35 مريضًا، كما أنه يُظهر حساسية حوالي 97.1%، ونوعية حوالي 91.2%، ولكن القيمة التكهنية السلبية حوالي 99.6% مُقابل قيمة تكهنية إيجابية 55.7%، وأيضًا يرتبط مستوى ديمر-دي مع مدى تخثر الدم.[18] أظهرت دراسةٌ لاحقة أنَّ 10% من المرضى المؤكد إصابتهم بالخثار كان لديهم مستوًى طبيعي من ديمر-دي.[19]

فحوصاتٍ أخرى

في معظمِ المرضى يكون السبب المباشر لخثار الجيب الوريدي المخي ليس واضحًا بسهولة. تحديد مصدر العدوى أمر بالغٌ في الأهمية، ومن الشائع

إجراء فحص للأشكال المختلفة من أهبة التخثر (الإستعداد لتشكيل خثرات دموية).[6]

العلاج



صورة ثُلاثية الأبعاد لجزيء الوارفارين، وهو مضاد تخثر يستعمل لعلاج خثار الجيب الوريدي المركزي

أُجريت دراساتٌ مُتعددة للتحقق من استعمال مضادات التخثر لإيقاف تكون الخثرات الدموية في خثار الجيب الوريدي المخي. قبل إجراء هذه التجارب، كان هُناك قلقٌ أنَّ استعمالها قد يؤدي إلى زيادة النزيف في مناطقِ صغيرة بالدماغ، إلا أنَّ الدراسات أظهرت أنَّ هذا الأمر لا أساس له من الصحة.[20] تُوصي إرشادات الممارسة السريرية الآن باستعمال الهيبارين أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي في العلاج الأولي للحالة، ثُم يليه الوارفارين، بشرط أن لا يكون هُناك أي مخاطر نزفية أُخرى قد تجعل هذه العلاجات غير مُناسبة.[3][21][22] لا يُشجع بعض الخبراء على استعمال مضادات التخثر إذا كان هُناك نزيفٌ واسع، حيثُ يوصى في هذه الحالة بتكرار التصوير الطبي بعد 7 إلى 10 أيام، فإذا انخفض حجم النزيف، يُمكن البدء باستعمال مضادات التخثر، أما إذا لم ينخفض فإنهُ لا يمكن استعمال مضادات التخثر.[23]

رسم توضيحي لكيفية إجراء البزل القطني

تعتمدُ مدة العلاج بالوارفارين على الظروف والأسباب الكامنة للحالة. إذا كان حدوث الخُثار مرتبطًا بظروفٍ مؤقتة (مثل الحمل)، فإنَّ استعماله لمدة 3 شهور يكون كافيًا، أما إذا كانت الحالة غير مُبررة ولكن لا أسباب واضحة لها أو يوجد شيءٌ طفيف من أهبة التخثر، فإنهُ ينصح باستمرار العلاج من 6 إلى 12 شهرًا. إذا كان هُناك اضطرابٌ شديدُ كامن خلف الخثار، فإنَّ العلاج بالوارفارين قد يستمر إلى أجلٍ غير مُحدد.[3]

قد يُوصف استعمال انحلال الخثرة (إزالة الخثرة الدموية باستعمال أدوية مُفكِكَة للخثرة)، ويكون استعمالها إما جهازيًا بحقنةٍ في الوريد أو مباشرةً في الخُثرة خلال التصوير الوعائي. أَوصت إرشادات 2006 للاتحاد الأوروبي للجمعيات العصبية أنَّ انحلال الخثرة يُستعمل فقط في المرضى الذين تسوء حالتهم على الرغم من استعمال العلاج المُناسب والكافي معهم، وفي نفس الوقت تم تقييمهم للتأكد من عدم وجود أسبابٍ أُخرى تؤدي إلى تدهور حالتهم. لا يُوجد أيُ إرشادٍ واضح إلى أي الأدوية أو طرق إعطاء الدواء هو الأكثر فعالية عند الاستعمال. يُعتبر النزيف داخل الدماغ أو في المناطق الأُخرى من الجسم مصدر القلق الأكبر حول استخدام طريقة حل الخثرة.[3] لا تُقدم الإرشادات الأمريكية أي توصياتٍ حول استعمال انحلال الخثرة، مما يُشير أنَّ الأمر يحتاج إلى المزيد من البحث.[22]

قد تكونُ هناك حاجةٌ لعلاج حالة الارتفاع في الضغط داخل القحف، فإذا كان هذا الارتفاع شديدًا أو مُضعفاً للرؤية ، فإنه قد يحتاج لبزلٍ قطني تفريغي (إزالة الكمية الزائدة من السائل الدماغي الشوكي)، أو لإعطاء أدوية مثل الأسيتازولاميد، أو لإجراء تدخلٍ جراحي عصبي مثل نَوفَذَةِ غمد العصب البصري أو إجراءِ تحويلةٍ دماغية.[6] قد تُستعمل مضادات الاختلاج في حالاتٍ مُعينة لمنع حدوث النوبات التشنجية،[3] وهذه الحالات تتضمن المشاكل العصبية البؤرية (مثل عدم القدرة على تحريك أحد الأطراف) والتغيُرات البؤرية في نسيجِ الدماغ والتي تظهر بالأشعة المقطعية المحوسبة أو التصوير بالرنين المغناطيسي. لا تُوجد حتى الآن أدلةٌ كافية لدعم أو تفنيد استعمال مضادات الاختلاج كتدبيرٍ وقائي.[24]

مآل المرض

أُبلغ في عام 2004 عن أول دراسةٍ شاملة واسعة النطاق حول التاريخ الطبيعي والمآل طويل الأمد لهذا المرض، حيثُ أظهرت أنَّ 16 شهرًا من المُتابعة أدت إلى الشفاء التام في 57.1% من المرضى، أما 29.5%/2.9%/2.2% على الترتيب كان لديهم عللُ أو أعراضٌ طفيفة/متوسطة/شديدة، كما أنهُ توفيَ 8.3% من المرضى. أظهرت الدراسة أيضًا أنَّ العلل الشديدة أو الوفاة حدثت بنسبةٍ أكبر في الأشخاص الذكور، والذين تزيدُ أعمارهم عن 37 عامًا، والمُتظاهرين بغيبوبة أو اضطرابٍ في الحالة النفسية أو نزيفٍ داخل المخ أو خثارٍ في الجهاز الوريدي المخي العميق أو عدوى في الجهاز العصبي المركزي أو لديهم سرطان.[2] في عام 2006 أُجريت مراجعةٌ منهجية لتسع عشرة دراسة، حيثُ أظهرت أنَّ معدل الوفاة يكون حوالي 5.6% خلال العلاج في المستشفيات من أصل مجموع 9.4%، كما أنَّ 88% من الناجين يتعافون كليًا أو شبه كلي. بعد عدة أشهر قد يحدث إعادة استقناء (recanalization) للخثرة في ثلثي الحالات. أما مُعدل تكرار حدوث الحالة مُنخفض (حوالي 2.8%).[25]

يكون مُعدل الوفاة مرتفعًا عند الأطفال المُصابين بخثار الجيب الوريدي المخي،[26] كما أنَّ مآل المرض يكون سيئًا في حال حدوث نوباتٍ تشنجية أو وجودِ دليلٍ تصويري على حدوث احتشاءٍ وريدي مرافق.[4]

الانتشار

حسب علم الوبائيات، فإنهُ من النادر حدوث خثار الجيب الوريدي المخي، حيثُ يُقدر عدد الحالات المُصابة بين البالغين سنويًا بحوالي 3 إلى 4 حالات لكل مليون شخص. يحدث خثار الجيب الوريدي المخي في جميع الفئات العمرية، إلا أنَّه يزداد شيوعًا في العقد الثالث من العمر، كما أنَّ 75% من الحالات تكون في الإناث،[3] أي أنَّ النساء تتأثرن أكثر من الرجال بنسبة 1:3.[27] على الرغم من أنَّ دراساتٍ قديمة ذكرت عدم وجودِ فرقٍ في معدل الإصابة بين الرجال والنساء، إلا أنَّ الدراسات اقترحت أنَّ استعمال حبوب منع الحمل في النساء هو المؤدي إلى حدوث اختلاف في معدل الإصابة بين الجنسين.[6] وجدَ تقريرٌ في عام 1995 من السعودية أنَّ ضعف معدل الإصابة قد يحدث، بما نسبته 7 حالات لكل 100,000 شخص؛ بسبب انتشار مرض بهجت في الشرق الأوسط، والذي يزيد من خطر حدوث خثار الجيب الوريدي المخي.[28]

أظهر تقريرٌ في عام 1973 أنَّ خثار الجيب الوريدي المخي يُمكن العثور عليه في 9% من جميع الحالات أثناء تشريح الجثة (فحص الجسم بعد الموت)، كما أنَّ العديد من هذه الحالات تكون لأشخاصٍ كبارٍ في السن ولديهم أعراضٌ عصبية في الفترة التي سبقت وفاتهم، وأيضًا الكثيرُ منهم كانوا يعانون من قصورٍ قلبي مُصاحب.[29]

أشارت دراسةٌ كندية في عام 2001 أنَّ خثار الجيب الوريدي المخي في الأطفال يحدث سنويًا بمعدل 6.7 حالة لكل مليون طفل، كما أنَّ 43% تحدث في حديثي الولادة (أقل من شهرٍ واحد)، و10% في السنة الأولى من عمر الطفل. 84% من حديثي الولادة يكونون مرضى بالفعل، معظمهم لديهم جفاف أو مضاعفات ما بعد الولادة.[4]

لمحة تاريخية :

يُنسب أولُ وصفٍ لخثار الجيوب والأوردة الدماغية إلى الطبيب الفرنسي ريبس، والذي في عام 1825 لاحظ خثارًا في الجيوب السهمية والأوردة الدماغية في رجلٍ كان لديه نوباتٍ تشنجية وهذيان.[30] ظلَّ خثار الجيب

الوريدي المخي من الحالات التي تُشخص بعد الوفاة حتى النصف الثاني من القرن العشرين،[9] ففي أربَعينات القرن العشرين، قدم الطبيب الإنجليزي تشارلز سيموندز وآخرون تقريرًا سمحَ بإمكانية التشخيص السريري لخثار الجيب الوريدي المخي، بالاعتماد على علاماتٍ وأعراضِ مُعينة، بالإضافة إلى نتائجِ البزل القطني.[10][31]

حدثت تطوراتٌ لاحقة على تشخيص خثار الجيب الوريدي المخي في الأشخاص الأحياء مع دخولُ التصوير الوريدي عام 1951،[32] والتي ساعدت أيضًا في تمييز خثار الجيب الوريدي المخي عن فرط الضغط داخل القحف مجهول السبب،[33] والذي يمتلك علاماتٍ وأعراضِ مشابهة في كثيرٍ من الحالات.[9]

يعودُ الفضل إلى طبيب النساء البريطاني ستانسفيلد في إدخال مضاد التخثر الهيبارين عام 1942، والذي أصبح يُستعمل مؤخرًا في علاج خثار الجيب الوريدي المخي.[9][10] أُجريت تجاربٌ سريرية في تسعينيات القرن العشرين ساعدت على إنهاء القلق السائد حول استعمال مضادات التخثر في معظم حالات خثار الجيب الوريدي المخي.[3]

حالات ملحوظة

في 29 سبتمبر 1950، تُوفي الطيار البريطان جيرالد لوكسلي نتيجةً لإصابته بحالةٍ شديدة من خثار الجيب الوريدي المُخي.[34]

في 30 ديسمبر 2012، نُقلت هيلاري كلينتون (وزير الخارجية الأمريكية ذات السبع والستين عاماً في حينها) إلى المُستشفى، لإجراء علاج لها بمضادات التخثر، وذلك لإصابتها بخثارِ وريدي في الجيب المستعرض الأيمن، والذي يقع عند قاعدة الدماغ. اكتُشفت النوبة الخثارية عند هيلاري كلينتون بعد إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي لمتابعة حالة ارتجاج الدماغ التي أصابتها قبل أسبوعين ونصف عند سقوطها على إثر معاناتها من التهابٍ معدي معوي.[35]

انظر أيضًا

المراجع

1. ^ معرف أنطولوجية المرض: http://www.disease-ontology.org/?id=DOID:3572 — تاريخ الاطلاع: 15 مايو 2019: CC0 — الرخصة
2. ↑ أ ب ت *Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F (2004). "Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)". Stroke.* ***35*** *(3): 664–70. doi:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26. PMID 14976332. مؤرشف من الأصل في 2 فبراير 2009.*
3. ↑ أ ب ت ث ج ح خ د ذ ر *Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. (2006). "EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis". Eur. J. Neurol.* ***13*** *(6): 553–9. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01398.x. PMID 16796579.*
4. ↑ أ ب ت ث *deVeber G, Andrew M, Adams C, et al. (أغسطس 2001). "Cerebral sinovenous thrombosis in children". N. Engl. J. Med.* ***345*** *(6): 417–23. doi:10.1056/NEJM200108093450604. PMID 11496852.*
5. ↑ أ ب *Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG (2005). "Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases". J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* ***76*** *(8): 1084–7. doi:10.1136/jnnp.2004.056275. PMC 1739763. PMID 16024884. مؤرشف من الأصل في 3 فبراير 2009.*
6. ↑ أ ب ت ث ج ح خ د ذ ر ز س ش ص ض ط ظ ع غ *Stam J (2005). "Thrombosis of the cerebral veins and*

sinuses". N. Engl. J. Med. ***352*** *(17): 1791–8. doi:10.1056/NEJMra042354. PMID 15858188. في 14 فبراير 2020 الأصل مؤرشف من.*

7. ↑ أ ب *Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F (2005). "Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients". Stroke.* ***36*** *(9): 1927–32. doi:10.1161/01.STR.0000177894.05495.54. PMID 16100024.*
8. ^ *Al Rawahi, B; Almegren, M; Carrier, M (September 2018). "The efficacy and safety of anticoagulation in cerebral vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis". Thrombosis Research.* ***169****: 135–139. doi:10.1016/j.thromres.2018.07.023. PMID 30056293.*
9. ↑ أ ب ت ث *Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P (1 مارس 1985). "Cerebral venous thrombosis--a review of 38 cases". Stroke.* ***16*** *(2): 199–213. doi:10.1161/01.str.16.2.199. PMID 3975957. (PDF) 2010 الأصل مؤرشف من 8 نوفمبر في.*
10. ↑ أ ب ت *Stansfield FR (1942 أبريل). "Puerperal cerebral thrombophlebitis treated by heparin". Br. Med. J.* ***1*** *(4239): 436–438. doi:10.1136/bmj.1.4239.436. PMC 2164893. PMID 20784169.*
11. ^ *"التظاهرات الرئيسية لمرض الجهاز العصبي-السبات". www.mediall1.com. الأصل مؤرشف من 8 في أغسطس 2017. 29 أبريل 2019 اطلع عليه بتاريخ.*
12. ^ *"ترجمة (Dural sinus thrombosis) على موقع القاموس". www.alqamoos.org. الأصل مؤرشف من 14 في أبريل 2020. 29 أبريل 2019 اطلع عليه بتاريخ.*

13. ^ " مقاربة علاجية لخثار الجيب الكهفي، إيفارمابيديا". epharmapedia.com. في 11 الأصل مؤرشف من 2020 يناير 2019 أبريل 29 اطلع عليه بتاريخ.
14. ^ &field_magal=All "ترجمة (superior sagittal sinus thrombosis) تحقق من قيمة "على موقع القاموس | مسار = أرشيف (مساعدة). www.alqamoos.org. مؤرشف 2020 الأصل من فبراير 14 في 2019 أبريل 29 اطلع عليه بتاريخ.
15. ^ Diaz JM, Schiffman JS, Urban ES, Maccario M (1992). "Superior sagittal sinus thrombosis and pulmonary embolism: a syndrome rediscovered". Acta Neurol. Scand. **86** (4): 390–6. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb05106.x. PMID 1455986.
16. ↑ أ ب Smith R, Hourihan MD (2007). "Investigating suspected cerebral venous thrombosis". BMJ. **334** (7597): 794–5. doi:10.1136/bmj.39154.636968.47. PMC 1852020. PMID 17431266. مؤرشف من الأصل 2009 فبراير 4 في.
17. ↑ أ ب Smith, E; Kumar, V (2018 يونيو). "BET 1: Does a normal D-dimer rule out cerebral venous sinus thrombosis (CVST)?". Emergency Medicine Journal. **35** (6): 396–397. doi:10.1136/emermed-2018-207777.1. PMID 29784833.
18. ^ Kosinski CM, Mull M, Schwarz M (2004). "Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis?". Stroke. **35** (12): 2820–5. doi:10.1161/01.STR.0000147045.71923.18. PMID 15514174. مؤرشف من الأصل 2010 مارس 16 في.
19. ^ Crassard I, Soria C, Tzourio C (2005). "A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients". Stroke. **36** (8): 1716–

9. doi:10.1161/01.STR.0000173401.76085.98. PMID 16020765. مؤرشف من الأصل في 18 نوفمبر 2009.
20. ^ Coutinho, Jonathan; de Bruijn, Sebastiaan Ftm; Deveber, Gabrielle; Stam, Jan (2011-08-10). "Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis". Cochrane Database of Systematic Reviews (8): CD002005. doi:10.1002/14651858.CD002005.pub2. ISSN 1469-493X. PMID 21833941.
21. ↑ أ ب Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. (مارس 2006). "Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline". Circulation. **113** (10): e409–49. doi:10.1161/01.STR.0000199147.30016.74. PMID 16534023. مؤرشف من الأصل في 8 يونيو 2011.
22. ^ Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM (سبتمبر 2008). "How I treat rare venous thromboses". Blood. **112** (13): 4818–23. doi:10.1182/blood-2008-07-165969. PMID 18805965.
23. ^ Price, Michelle; Günther, Albrecht; Kwan, Joseph SK (21 أبريل 2016). "Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis". Cochrane Database of Systematic Reviews. **4**: CD005501. doi:10.1002/14651858.cd005501.pub4. PMID 27098266.

24. ^ *Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W (2006). "Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review". Blood.* ***108*** *(4): 1129–34. doi:10.1182/blood-2005-12-4795. PMID 16609071.*
25. ^ *Jackson, BF; Porcher, FK; Zapton, DT; Losek, JD (2011 سبتمبر). "Cerebral sinovenous thrombosis in children: diagnosis and treatment". Pediatr. Emerg. Care.* ***27*** *(9): 874–80, quiz 881–3. doi:10.1097/PEC.0b013e31822c9ccc. PMID 21926891.*
26. ^ W. Hacke: *Neurologie*. 13. Auflage. Springer-Verlag, 2010, ISBN 978-3-642-12381-8, S. 240 ff.
27. ^ *Daif A, Awada A, al-Rajeh S, et al. (1 يوليو 1995). "Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia". Stroke.* ***26*** *(7): 1193–5. doi:10.1161/01.str.26.7.1193. PMID 7604412.* *في 10 أكتوبر 2010 الأصل مؤرشف من.*
28. ^ *Towbin A (1 1973 مايو). "The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: its frequency and relation to age and congestive heart failure". Stroke.* ***4*** *(3): 419–30. doi:10.1161/01.str.4.3.419. PMID 4713031.* *في 2 فبراير 2009 (PDF) الأصل مؤرشف من.*
29. ^ *Ribes MF (1825). "Des recherches faites sur la phlebite". Rev. Med. Fr. Etrang.* ***3****: 5–41.*
30. ^ *Symonds CP (1940 سبتمبر). "Cerebral thrombophlebitis". Br. Med. J.* ***2*** *(4158): 348–52. doi:10.1136/bmj.2.4158.348. PMC 2179068. PMID 20783290.*
31. ^

32. ^ *Ray BS, Dunbar HS (سبتمبر 1951). "Thrombosis of the dural venous sinuses as a cause of pseudotumor cerebri". Ann. Surg. **134** (3): 376–86. doi:10.1097/00000658-195113430-00009. PMC 1802934. PMID 14869026.*

33. ^ *"www.thegazette.co.uk" (PDF). مؤرشف الأصل من (PDF) 2017 فبراير 2 في.*

34. ^ *Paul Richter. "Hillary Clinton expected to make full recovery from blood clot". Los Angeles Times. مؤرشف من الأصل 2013 يناير 24 في. اطلع عليه بتاريخ 1 يناير 2013.*

الدراسة العملية

مقارنة بين الريفالوكسابان والوارفارين في علاج الخثار الوريدي الدماغي
دراسة سريرية تجريبية معشاة

المقدمة :

خثار الجيوب الوريدية القحفية والأوردة الدماغية أو الخثار الوريدي الدماغي هو نمط نادر من النشبات الدماغية ذو إنذار حسن ويمثل ما نسبته حوالي 1% من الحوادث الدماغية الوعائية [1] ، عادةً ما يصيب المجموعات العمرية الأقل سناً برجحان نسبي عند النساء مقارنةً بالرجال ، وتُقَدَّر معدلات الإصابة السنوية للمرض في المجتمع بحدود 3-5 حالات من كل مليون من السكان[2.3].

لا تزال الآلية المرضية للخثار الوريدي الدماغي غير واضحة تماماً ، وذلك يُعزى جزئياً للتغايرية التشريحية العالية للجملة الوريدية الدماغية بالإضافة إلى نُدرة الدراسات التجريبية على الحيوانات في هذا الصدد ؛ ولكن يُعتقد بأن إعاقة الجريان الوريدي الدماغي ونقص إمتصاص السائل الدماغي الشوكي قد يؤدي إلى ارتفاع في الضغط داخل القحف يرافقه أحياناً أذية برنشيمية تكون مسؤولة عن التظاهرات السريرية المرافقة للحدثية الخثارية [4].

ولا تختلف عوامل الخطورة المحرضة للخثار الوريدي الدماغي كثيراً عن مثيلاتها في بقية أنحاء الجسم ، وتشير الإحصائيات الوبائية إلى أن الأُهبة الخثارية الموروثة أو المكتسبة والمعالجات الهرمونية مثل حبوب منع الحمل وحالات ما حول الوضع تتربع في أعلى قائمة المسببات الأكثر تواردا في المجتمع [2.5].

ويُعد الصداع هو أشيع التظاهرات السريرية للخثار الوريدي الدماغي حيث تشير الإحصائيات إلى أن أكثر من 90% من المصابين يعانون منه [3]، ولكن من النادر أن يكون هو العرض الوحيد إلا في 15% فقط من الحالات [6]،

بالتالي يجب أن يثير ترافق الصداع مع عرض عصبي مركزي بؤري الشك بوجود الخثار الوريدي خاصةً عند أصحاب الخطورة الخثارية العالية[3].

إن تشخيص الخثار الوريدي الدماغي قد يمثل تحدياً سريرياً للطبيب الممارس وذلك بالنظر إلى التنوع الكبير في المسببات وعوامل الخطر وفي ضوء الطيف الواسع للعلامات والأعراض الناتجة عنه بالإضافة إلى أن التظاهرات الشعاعية له كثيراً ما تكون مُلتبسة ، إلا أن الرنين المغناطيسي المعزز بالحقن وبعض الأزمنة الإضافية الخاصة مثل Gradient Recalled Echo GRE قد تساعد في وضع التشخيص بدقة عالية [5].

وعلى الرغم من ضعف جودة الأدلة العلمية حول ماهية التدبير الأمثل للخثار الوريدي الدماغي إلا أن الإجماع العلمي يدور حول ضرورة التمييع العلاجي الباكر للمريض عبر الهيبارينات ويتبع ذلك التحول إلى التمييع الفموي عادةً بالوارفارين لفترة لاحقة تبعاً لحالة المريض وشدة الأهبة الخثارية التي يمتلكها وهل كان الخثار لديه محرضاً بعامل مؤقت يمكن اجتنابه أم أنه قد وقع دون محرضٍ واضح [3.5].

ويُعتقد أن التمييع لربما يوقف تمدد الخثار، ويسمح لآليات إعادة التقني أن تتفعل، وقد يُقلل من تطور حوادث خثارية أخرى [3].

يُعد دواء "ريفاروكسابان" واحداً من المثبطات الفموية المباشرة لعوامل التخثر ، حيث إنه يُبطل بشكل انتقائي وعكوس فعالية العامل العاشر في شلال التخثر وهو أحد الأركان الرئيسة في الحدثية الخثارية ، ويتصف الدواء بتوافر حيوي ممتاز وحرائك دوائية معروفة تماماً وقابلة للتوقع في جسم العضوية مما يجعل من مراقبة فعالية تأثيره أمراً غير ضروري في معظم الحالات. وقد حصل هذا الدواء فعلاً على موافقات الاستعمال السريري في كثيرٍ من الاستطبابات كمميع مُلائم بديل عن الوارفارين يُستخدم بجرعة فموية ثابتة دون الحاجة للمراقبة المخبرية [7].

إلا أن استخدام الريفاروكسابان في علاج مرضى الخثار الوريدي الدماغي لم يُدرس بشكل جيد إلا في القليل من الحالات الفردية غير المقارنة [8,9] ولذلك فإن هذه الدراسة RWCVT قد هدفت لملئ تلك الفجوة.

الطرائق :

إن هذه الدراسة هي دراسة تجريبية مفتوحة متعددة المراكز قد أُجريت في عدد من المشافي المرجعية في دمشق بين عامي 2017 و 2020 ، حيث تم تقييم جميع المرضى المراجعين المشتبهين بتشخيص الخثار الوريدي الدماغي إن كانوا محققين لمعايير الإدخال إلى الدراسة وهي : العمر 14 سنة أو أكثر ويَزِن 50 كغ أو أكثر ولديه تشخيص مؤكد شعاعياً للخثار الوريدي الدماغي عبر الرنين بتقنياته المختلفة أو الزمن الوريدي للطبقي المحوري أو عبر التصوير الظليل المباشر للأوردة الدماغية ، وليس لديهم أي من معايير الاستبعاد والتي وضِعَت لتمثل الحالات التي يكون فيها إحدى الدوائين على الأقل غير آمنٍ للاستعمال وهي :

1. وجود سبب قطعي يحظر استخدام المميعات،
2. حالات القصور الكلوي المتقدم حينما تكون التصفية الكلوية دون 30 ملم/د ،
3. حالات الحمل أو الإرضاع عند التعشية ،
4. الحاجة الملحة لاستخدام مميع آخر).

تلقى جميع المرضى معالجة مميعة عبر الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي ولعدة أيام ، وعند تمكُّن المريض من التحول إلى المميع الفموي وحين يكون البزل القطني بعد ذلك غير متوقع ، حينها قمنا فإخضاع جميع المرضى لعملية التعشية عند تلك النقطة باستخدام تطبيق خاص معتمد في العمليات الحاسوبية [10] لهذا الغرض نهايته تقسيم المرضى إلى مجموعتي معالجة (W أو R). حيث تلقى المرضى في المجموعة (W) جرعات مضبوطة من الوارفارين بحيث يبقى مشعر درجة التمييع INR لديهم بين (2-3) ، في حين

تلقى المرضى في مجموعة (R) جرعة ثابتة وهي 20 مغ من الريفاروكسابان إذا كانت التصفية الكلوية لديهم فوق 50 ملم/د وجرعة 15 مغ إن كانت التصفية لديهم بين (30-50) ، مع اعتماد مدة 6 أشهر من المتابعة في كلا المجموعتين.

وقد تلقى جميع المرضى الذي ثبت أن لديهم وجود ارتفاع في الضغط داخل القحف جرعة 1000 مغ يومياً من دواء أسيتازولامايد مقسمة على جرعتين ولمدة أسبوعين على الأقل وهي تُخفض تدريجياً حسب الحاجة. علماً أنم جميع التدابير العلاجية الضرورية الأخرى مثل (مضادات الاختلاج ، الصادات الحيوية ، مثبطات المناعة) قد قُدمت بالتساوي لجميع المرضى من المجموعتين.

حصائل الدراسة Outcome measures :

الحصائل الأولية للدراسة كانت التحسن السريري والاعتمادية على الذات في الخدمة الشخصية.

وقد تم استخدام مشعر "Sinus Venous Thrombosis Severity Scale (SVTSS)" للتقييم السريري لمرضى الخثار الوريدي الدماغي ، وهو مشعر قد استُخدِم في أول دراسة تجريبية تمت على مرضى الخثار الوريدي و id التي قارنت في ذلك الوقت بين الهيبارين غير المجزأ والدواء الغفل [11]، ولكي نتجنب الانحياز الشخصي أو التقييم غير الموضوعي أثناء جمع البيانات فقد تم وضع تعاريف مفصلة لكل بند من بنود المشعر

العلامة	الصداع	العلامات البؤرية	الاختلاجات	درجة الوعي
0				
1	قليلاً	اضطراب حسي عابر أو أصغري		
2	متوسط	خزل حركي عابر أو أصغري		
3	شديد	خزل حركي خفيف	اختلاجات غير متتالية بدون حالة صرعية	
4		خزل حركي متوسط	اختلاجات متتالية أو حالة صرعية	
5		خزل حركي شديد أو شلل تام		تخليط أو نُفاس
6				وسن
7				ذهول
8				سبات
9				وفاة

حيث تم تقييم شدة الصداع بناءً على مشعر الألم الوظيفي Functional Pain Scale[12] والذي يعتمد على مدى تحمل الألم ودرجة إعاقته للأعمال والوظائف اليومية الفاعلة والمنفعلة .

وقد تم أيضاً وضع تعاريف تفصيلية لتقييمات الإصابة البؤرية حيث عُرِّفت الأعراض العابرة بأنها الأعراض التي تستمر لأقل من 24 ساعة ، والخزل

الخفيف بأنه الضعف البسيط الذي لا يمكن أن يُدرك إلا من خلال المقارنة مع الطرف المقابل السليم ، والخزل المتوسط هو الضعف الجلي لكن بقوة قادرة على مقاومة الجاذبية ، والخزل الشديد هو الضعف الشديد الذي لا يستطيع معه المريض تحريك الطرف المصاب عكس الجاذبية ، وقد تم إلحاق الإصابات البؤرية الأخرى كإصابات الأعصاب القحفية في التقييم حيث اعتُبِرت الإصابات الطفيفة التي بالكاد أن تُدرَك من العلامات البؤرية الخفيفة والإصابات الجلية الواضحة من العلامات البؤرية المتوسطة والتي تصبح شديدة حينما تؤدي إلى عجزٍ في الوظيفة ، وقد استُثني من التقييم إصابة العصب القحفي السادس والذي اعتُبِرت إصابته دائماً علامة بؤرية خفيفة مهما كانت درجة الإصابة أو العجز الوظيفي لاختلاف الآلية المرضية ، وفي حال وجود عدة إصابات بؤرية فإن التقييم يكون تبعاً للإصابة الأشد.

فيما تم اعتبار الاختلاج هو الاختلاج السريري والمشاهد حصراً وقد اعتُبِرت نوبة واحدة كافية للبدء بالمعالجة المضادة للاختلاج طوال فترة المتابعة.

وقد تم الاعتماد على قاموس دورلاند الطبي الموسوعي المصور بنسخته 32 لوضع التعاريف لدرجات اضطراب الوعي الحاصلة.

تم استخدام مشعر بارثال [13] لتقييم درجة الاعتمادية على الذات وهو مشعر مكون من 100 نقطة موزعة في 10 مجالات للفعالية الوظيفية اليومية وهي (* الطعام، * الاستحمام، * العناية الشخصية، * اللباس، * ضبط الخروج، * ضبط التبول، * الاستنجاء، * النهوض من الجلوس، * التنقل عبر المشي، * صعود السلالم).

بينما كانت الحصائل الثانوية للدراسة هي :

- عودة الضغط داخل القحف للسواء، حيث تمت عملية تقييم وجود ارتفاع للضغط داخل القحف إما بشكل مباشر من خلال قياس عمود السائل عبر البزل القطني وقد تم اعتماد أي قيمة تفوق 250 ملم ماء

على أنها إيجابية ، أو بشكل غير مباشر عن طريق تقييم وجود وذمة في حليمة العصب البصري عبر فحص قعر العين والذي تم اعتبار الدرجة الثانية منها حسب مشعر فرايسن Frisen Scale [14] هي الحد الفاصل للإيجابية تلافياً لأخطاء التقييم الذاتي.

- تطور اختلاطات كبرى للتمييع وهي:

  - النزف العرضي داخل القحف: والذي تم تعريفه بأنه أي تطور لنزف حديث داخل القحف أو تفاقم لنزف موجود سابقاً أدى إلى اتساع في حجمه بأكثر من الثلث على التصوير الطبي وأدى ذلك إلى تراجع بنقطة واحدة أو أكثر على مقياس رانكن المعدل [15] لدرجة العجز.
  - النزف الكبير خارج القحف: والذي يعرف تِبَعاً لمعايير الجمعية الدولية للخثار والإرقاء (ISTH) [16] بأنه النزف الجلي الذي أدى إلى انخفاض الخضاب لدرجتين على الأقل أو نقل لوحدتي كريات حمراء مركزة أو حصل في مواضع حساسة مثل (داخل العين أو داخل القناة الفقرية أو داخل المفصل أو ضمن العضلات وأدى إلى متلازمة الحجرات أو النزف التاموري أو النزف خلف البريتوان) أو الذي أدى إلى الوفاة.

- الحاجة إلى تغيير جرعة المميع خلال المتابعات اللاحقة.

وقد تم جمع البيانات من المرضى مباشرةً ومن ذويهم ومن سجلاتهم الطبية ، وكان كل مريض يخضع للتقييم من قبل طبيبين على الأقل تابعين للفريق البحثي لضمان الموضوعية في قياس وتوثيق البيانات.

النتائج :

لقد تم جمع 71 مريض لديه خثار وريدي دماغي مستوفٍ لشروط الدخول في الدراسة (49 أنثى و 22 ذكر) ، العمر الوسيط للعينة هو 27 سنة.

الجيب الوريدي الأكثر إصابةً هو الجيب السهمي العلوي عند (46 مريض ، 64.7%) تأتي بعده الجيوب المستعرضة (الأيمن : 32 مريض ، 45% | الأيسر : 27 مريض ، 38%) ، وقد سُجلت 4 حالات من الخثار الوريدي القشري المعزول (5.6%).

وقد اعتُبِر الخثار محرضاً عند (41 مريض ، 57.7%) ، حيث كانت أكثر العوامل المحرضة تسجيلاً هي : حبوب منع الحمل عند (30 مريضة ، 42.2%) و ما حول الولادة عند (8 مريضة ، 19.5%) و انتانات القحف عند (3 مرضى ذكور و 1 مريضة أنثى ، 9.7%) ؛ بينما اعتُبِر الخثار غير محرضاً عند (30 مريض ، 42.2%) وكانت هذه المجموعة متوازنة بين الجنسين (16 أنثى و 14 ذكر).

عند القبول :

كان جميع المرضى يعانون من الصداع وقد اعتُبِر الصداع متوسطاً أو شديداً عند (62 مريض ، 85%) منهم.

وقد سُجِّلت علامات عصبية بؤرية عند (48 مريض ، 67.6%) وكان الخزل الشقي أشيعها حيث سُجِّل عند (37 مريض ، 77%).

وقد تم توثيق وجود اختلاج سريري عند (38 مريض ، 53.5%) ومعظمهم (29 مريض ، 76.3%) كانت اختلاجاته متكررة أو أنها قد أدخلت المريض في حالة صرعية.

وقد اضطرب الوعي عند (32 مريض ، 45%) ووصل الحال عند (6 مريض ، 8,4%) إلى السبات العميق.

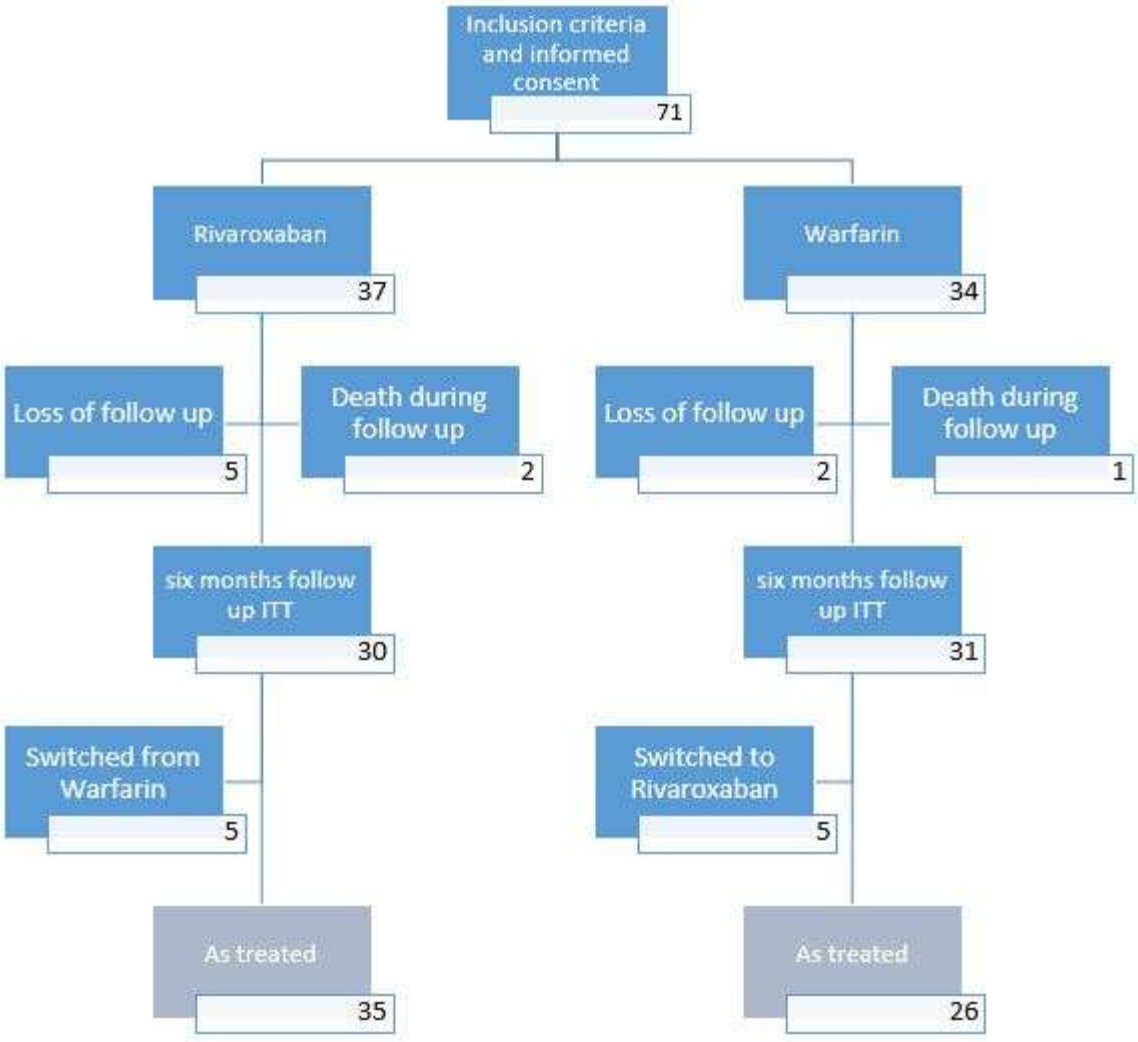
لقد كان متوسط ومجال الثقة عند الفاصلة 95% الخاصة بمشعر SVTSS هو (9.42 {8.34 – 10}) بينما كان متوسط ومجال الثقة عند الفاصلة 95% الخاصة بمشعر بارثال هو (59.5 {51.47 – 67.53}).

لقد تم التثبت بدليل موضوعي على وجود ارتفاع ضغط داخل القحف عند (47 مريض ، 66.2%).

وقد أظهر التصوير الطبي وجود نزف داخل القحف عند (23 مريض ، 32.4%).

لقد كان الوسيط لعدد أيام التجسير بالهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي هو 7 أيام وهذه المدة كانت أخفض بشكل هام إحصائياً في مجموعة مرضى الريفاروكسابان (5.5 أيام) مقابل (10 أيام) في مجموعة مرضى الوارفارين ، وقد انعكس ذلك على انخفاض ملموس وهام إحصائياً لفترة الاستشفاء عند مرضى مجموعة الريفاروكسابان.

خلال فترة الـ 6 أشهر من المتابعات اللاحقة للمرضى :

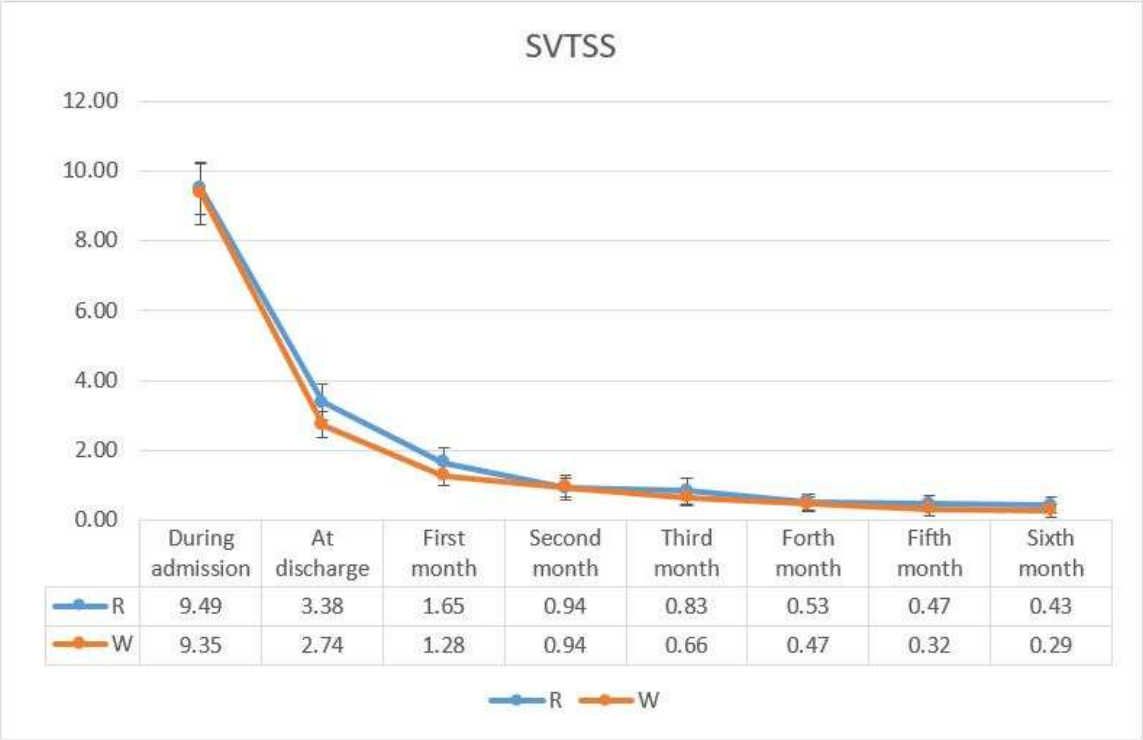


ثلاثة مرضى قد توفوا باكراً في الشهر الأول من المتابعة (اثنين منهم لأسباب ورمية و حالة الثالثة قد خُرِّجت من المشفى بحالة سبات للعناية التمريضية في المنزل).

وقد فقدنا متابعة 7 مرضى (5 منهم مباشرةً بعد التخريج و حالة سادسة في الشهر الثالث وأُخرى سابعة في الشهر الخامس من المتابعة) ، بينما استمر (61 مريض ، 85.9%) في المتابعة مع الفريق البحثي حتى نهاية الشهر السادس.

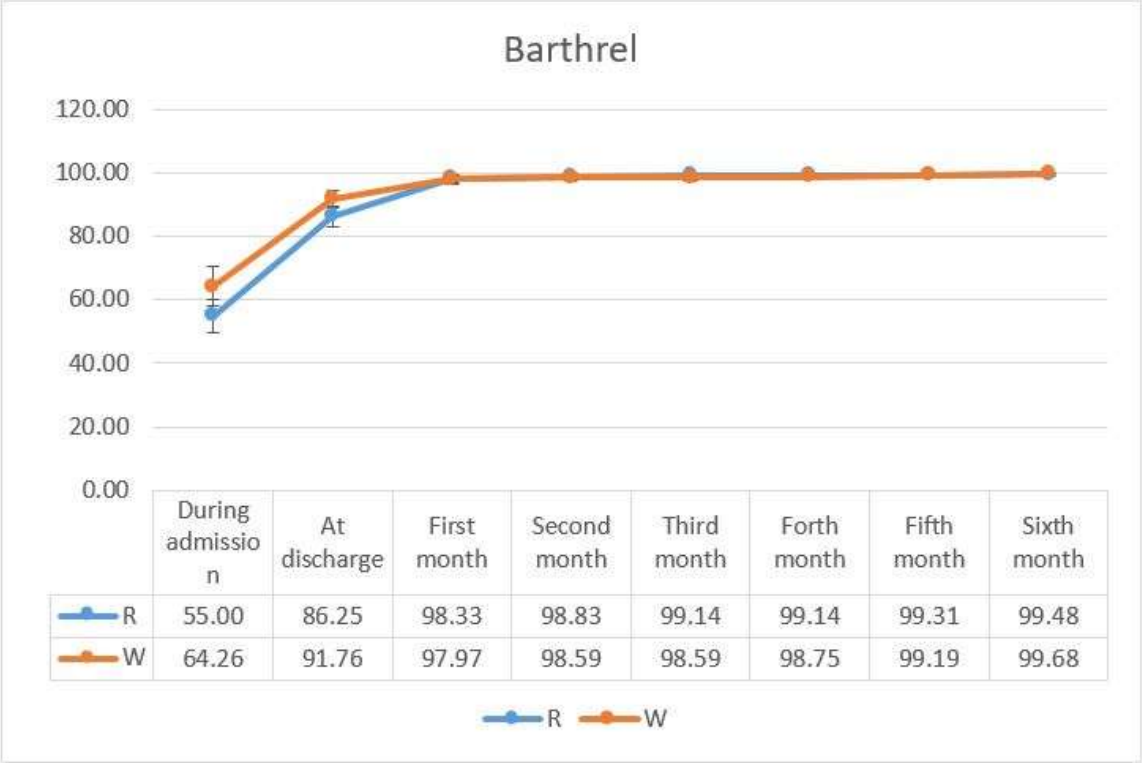
خمسة مرضى قرروا خلال المتابعة تغيير المميع من الوارفارين إلى الريفاروكسابان ، ثلاثة منهم قد وصلوا إلى الشفاء الكامل قبل التحول والحالتين المتبقيتين وصلوا إلى الشفاء الكامل في الشهر التالي.

وقد لوحِظ تراجع مضطرد في مشعر SVTSS عند مرضى كلا المجموعتين :



	During admission	At discharge	First month	Second month	Third month	Forth month	Fifth month	Sixth month
R	9.49	3.38	1.65	0.94	0.83	0.53	0.47	0.43
W	9.35	2.74	1.28	0.94	0.66	0.47	0.32	0.29

وتحسن مضطر في مشعر بارثل عند مرضى كلا المجموعتين :



وقد عاد الضغط داخل القحف إلى سواءه عند مرضى كلا المجموعتين :

ومن الجدير بالذكر هنا بأن ما يقرب من ثلثي المرضى الذين كانوا يعانون من ارتفاعٍ في الضغط داخل القحف قد عاد فعلاً إلى السواء بنهاية الشهر الأول منً المتابعة ، في حين أن ثلاثة مرضى قد تم تركيب شنت دماغي بريتواني لهم (مريض من مجموعة الريفاروكسابان في القبول الأولي ومريضين من مجموعة الوارفارين في الشهر الثالث من المتابعة) ، وإن جميع المرضى قد عاد الضغط داخل القحف لديهم إلى السواء في نقطة ما قبل نهاية الشهر الرابع من المتابعة.

جميع تلك المشعرات السابقة قد تحسنت بشكل متوافق ومنسجم بين المجموعتين العلاجيتين في الدراسة دون أي فوارق إحصائية عند أي نقطة

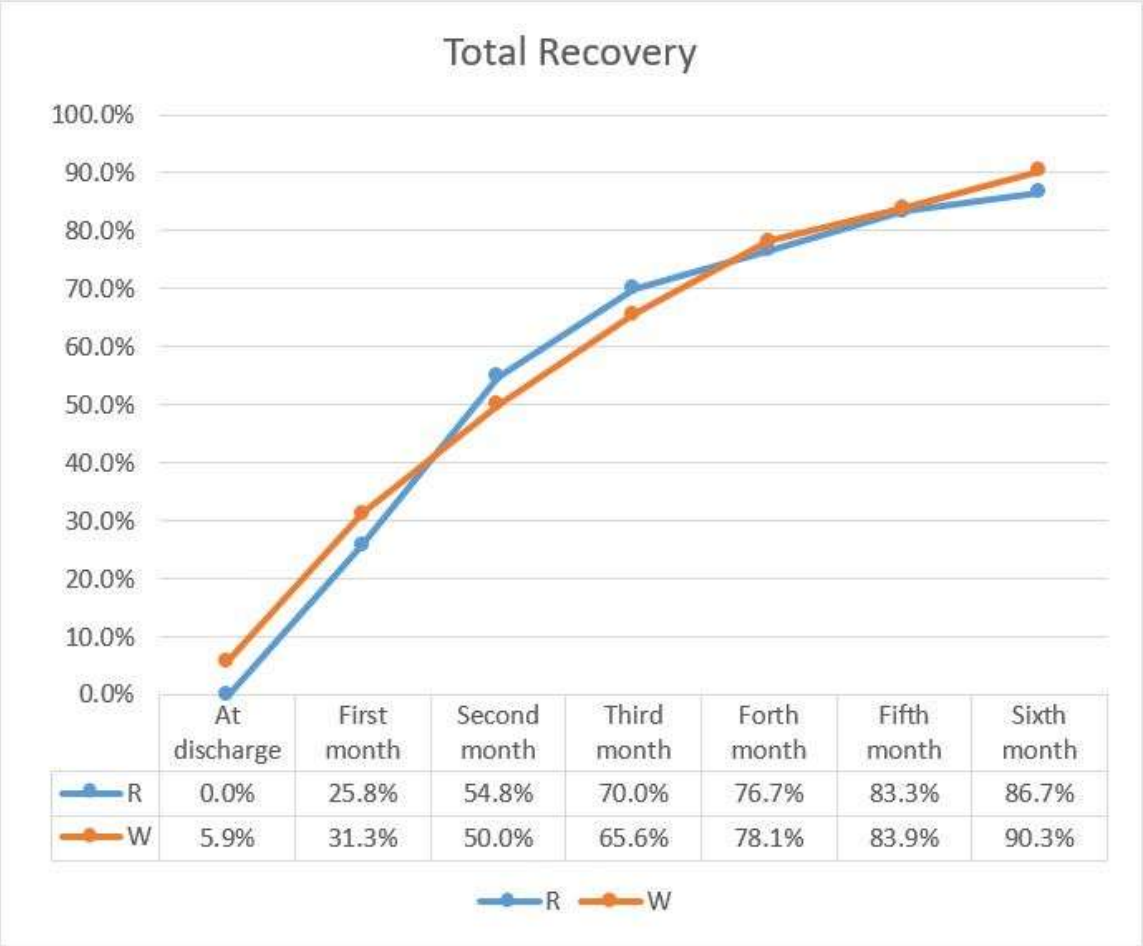
من نقاط المتابعة سواءً باستخدام منهج "القصد الأولي للمعالجة" أو منهج "المعالجة الفعلية" أثناء عملية التحليل الإحصائي.

وقد تم توثيق حالتي نزف كبير خارج القحف عند مريضين منفصلين من مجموعة الوارفارين دون تسجيل أي حالات مماثلة في مجموعة الريفاروكسابان ، بينما لم يتم تسجيل أي حالة للنزف الدماغي العرضي أو أي حالة لعودة الخثارات داخل أو خارج القحف عند أيٍ من مرضى الدراسة.

ولقد تم تعديل جرعة الدواء المميع 107 مرات أثناء المتابعات اللاحقة عند (26 مريض) جميعهم ينتمون إلى مجموعة الوارفارين وهم يمثلون (78.8%) من مرضى المجموعة ، في حين لم يتم تعديل جرعة المميع عند أي مريض من مجموعة الريفاروكسابان ولم تكن هنالك أي حاجة لاستخدام جرعات غير 20 مغ في اليوم عند جميع مرضى المجموعة.

في نهاية فترة المتابعة :

لم يصل (7 مرضى ، 11.4%) للشفاء التام ، ثلاثة منهم بسبب عقابيل إصابة في العصب البصري واثنين منهم تطورت لديه شقيقة مزمنة ومريضة أخرى قد بقي لديها عقابيل إصابة في العصب القحفي الثالث المحرك العيني ومريض أخير كان يعاني قبل الخثار من إعاقة ذهنية وحركية عميقة منذ الطفولة ولم يتمكن من العودة بعدها إلى وضعه القاعدي وقد استُبعِد هذا المريض الأخير من التقييم الإحصائي لمشعر بارثل كونه يمثل قيمة متطرفة.



الجدول الأول : الخصائص القاعدية للمرضى				
المتغير	جميع	Rivaroxab	Warfarin	P value
الجنس				0.304
ذكر	22 (31)	9 (24.3)	13 (38.2)	
أنثى	49 (69)	28 (75.7)	21 (61.8)	
العمر (ناصف)	27	29.5	26	0.048

سير تطور المرض				
حاد [<48h]	10 (14.1)	4	6	
تحت حاد [48h-30d]	54 (76.0)	29	25	
مزمن [>30d]	7 (9.9)	4	3	
SVTSS (ناصف)	9	10	8	0.548
ارتفاع الضغط داخل القحف	47 (66.2)	27 (73)	20 (58.8)	0.022
النزف داخل القحف	23 (32.4)	12 (32.4)	11 (32.4)	1.00
Barthel index (ناصف)	60	50	67.5	0.109
LMWH in days (ناصف)	7	5.5 (0 –	10 (4 –	0.003
(ناصف) البقاء في المشفى	10	8	13	0.022

المناقشة :

بحدود ما نعلم ، فإن هذه الدراسة تقدم أول تقرير يحتوي بيانات وبائية عن مرضى الخثار الوريدي الدماغي في سوريا ، وهي قد تختلف قليلاً عن الواقع الوبائي كون البيانات قد جُمعت من المرضى بعد نقطة التعشية ، وهذا يعني أن هنالك مرضى آخرون لم يتم تأكيد تشخيصهم أو توفوا قبل تأكيد التشخيص أو كانت أحد معايير الاستبعاد تنطبق عليهم مثل وجود الحمل أو الإرضاع ، وهذا بدوره قد انعكس بانخفاض طفيف في نسبة إصابة النساء إلى الرجال (1|2.22) مقارنة ببعض الدراسات العالمية الأخرى [17]، وقد ظهرت معدلات

الشفاء التام أعلى وحالات الوفاة المرتبطة بالخثار أقل من مثيلاتها العالمية [5] كون الدراسة لم تشمل من توفي في المستشفى قبل نقطة التعشية.

ومن المثير للاهتمام أن الجيب السهمي العلوي هو الجيب الأكثر إصابة عند ثلثي المرضى ومن غير الشائع أن يلتبس التشخيص فيه ومن النادر جداً أن يحصل فيه عسر تصنع خلقي كما بقية الجيوب الأخرى ولذلك أهمية تشخيصية مساعدة في وضع التشخيص الصحيح [18].

أكثر من نصف المرضى كان لديه سبب واضح وجلي محرض للخثار وهذا بدوره قد يكون مساعداً في وضع التشخيص لكنه يملك أهمية كبرى عند النساء أكثر من الرجال كون ثلثي المرضى الرجال لم يكن لديهم عامل محرض واضح للخثار.

على الرغم من أن جميع المرضى قد عانوا من الصداع عند القبول إلا أن ثلثهم لم يكن لديه دليل موضوعي على اتفاع الضغط داخل القحف ، مما يدعو للاعتقاد بوجود آليات مرضية أخرى تتوسط الصداع غير ارتفاع الضغط وقد يكون للجهاز الحسي الوعائي التابع للعصب القحفي الخامس مثلث التوائم دور محوري في ذلك [19] استجابةً لحدثية التهاب الوريد الخثري داخل القحف.

إن هذه الدراسة هي أول دراسة تجريبية سريرية معشاة تقارن بين الريفاروكسابان والوارفارين في علاج مرضى الخثار الوريدي الدماغي ، إلا أن دراسةً أخرى حديثة سبقتها تدعى RE-SPECT CVT [20] قد قارنت الدابيغاتران – وهو أحد المميعات الفموية المباشرة المضادة للعامل الثاني المفعل في شلال التخثر – مع الوارفارين وقد خَلُصَت إلى أن كلا الدوائين آمنين وفعالين في منع عودة الخثارات عند مرضى الخثار الوريدي الدماغي ؛ وفي دراستي مراقبة راجعة بهدف تقييم دور المميعات الفموية المضادة بشكل مباشرة لعوامل التخثر في علاج الخثار الوريدي الدماغي ومقارنتها مع الوارفارين كان في مجموعهما 25 مريض تمت معالجتهم بدواء ريفاروكسابان وقد كانت النتائج فيهما تقترح أن الدواء قد يكون بديلاً ملائماً عن الوارفارين[21,22].

وإن هذه الدراسة التي قمنا بها قد أظهرت أيضاً أن الدوائين متماثلين بالفعالية بالنظر إلى أن مشعراتنا السريرية قد تحسنت بشكل متساير في كلا المجموعتين ، وهذا بدوره ينسجم مع معظم الدراسات الأخرى التي تقارن بين هذين الدوائين باستطبابات أخرى، في المقابل فإن استعمال دواء ريفاروكسابان قد يمتلك جوانب إيجابيات إضافية سريرية أخرى هامة مثل أنه قد يُقلل من فترة الاستشفاء ولا يحتاج للمتابعة المخبرية وتعديل الجرعة في معظم الأحوال وقد يكون أكثر أماناً أثناء الاستخدام مقارنة بالوارفارين بالنظر إلى أنه لم تسجل أي اختلاطات نزفية كبرى لدى مجموعة المرضى الذين تناولوه أثناء المتابعات اللاحقة ، وإن لهذه الإيجابيات أدلة أخرى تدعمها من دراسات تجريبية سابقة أجريت على أعداد أكبر من المرضى لكن باستطبابات علاجية أخرى [23,24,25].

وبالرغم من أن مريضين من مجموعة الريفاروكسابان لم تستدعي حالتهم الصحية تلقي أية جرعات من الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي إلا أن الباحثين في هذه الدراسة لا يمكنهم اقتراح أي من الدوائين المدروسين كمعالجة وحيدة مباشرةً بعد تشخيص الخثار الوريدي الدماغي.

المحددات :

بسبب صعوبات التواصل ومحدودية الإمكانيات وضعف الاهتمام في البحث العلمي ضمن المؤسسات الطبية في سوريا فإننا لم نتمكن من جمع بيانات وبائية عن مرضى الخثار الوريدي الدماغي الذين لم تشملهم الدراسة.

وبسبب صعوبات لوجستية ومخاطر تتعلق بسلامة المرضى فإن هذه الدراسة لم يكن ممكناً لها أن تخضع للتعمية السريرية.

وبالنظر إلى ندرة توارد الخثار الوريدي الدماغي في المجتمع فإنه من المقبول جمع عدد محدود من المرضى إلا أن ذلك قد ينعكس سلباً على قوة

الدليل العلمي فيما يتعلق ببعض نتائج هذه الدراسة مثل النسب الحقيقية لاختلاطات التمييع.

الخلاصة :

هذه الدراسة قد أظهرت أن عقار الريفاروكسابان هو بديل ملائم وآمن لعقار الوارفارين كمميع فموي يمكن استخدامه في التمييع اللاحق بعد الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي عند مرضى الخثار الوريدي الدماغي.

المراجع :

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42:1158
2. Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35:664
3. Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. Continuum (Minneap Minn). 2014 Apr;20(2 Cerebrovascular Disease):335-51
4. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. Cerebrovasc Dis 2004; 18:179
5. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et alCerebral venous thrombosis: a practical guidePractical Neurology 2020;20:356-367
6. Crassard I, Bousser MG. Headache in patients with cerebral venous thrombosis [in French]. Rev Neurol (Paris) 2005;161(6Y7):706Y708

7. Sarich, T. C., Peters, G., Berkowitz, S. D., Misselwitz, F., Nessel, C. C., Burton, P., Cook-Bruns, N., Lensing, A. W.A., Haskell, L., Perzborn, E., Kubitza, D., Moore, K. T., Jalota, S., Weber, J., Pan, G., Sun, X., Westermeier, T., Nadel, A., Oppenheimer, L. and DiBattiste, P. M. (2013), Rivaroxaban: a novel oral anticoagulant for the prevention and treatment of several thrombosis-mediated conditions. Annals of the New York Academy of Sciences, 1291: 42–55. doi: 10.1111/nyas.12136
8. Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis – first experience in seven patients. Stroke 2014 Aug;45(8):2469-71
9. Anticoli S, Pezzella FR, Scifoni G, et al. Treatment of Cerebral Venous Thrombosis with Rivaroxaban. J Biomedical Sci. 2016, 5:3
10. https://www.randomizer.org/
11. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis [published correction appears in Lancet. 1991;338:958]. Lancet. 1991;338:597–600

12. Gloth, FM III, Scheve, AA, Stober, CV, Chow, S, Prosser, J. (2001). The Functional Pain Scale: reliability, validity and responsiveness in an elderly population. Journal of the American Medical Directors Association, 2 (3):110-114
13. Mahoney FI, Barthel DW. Md State Med J. 1965 Feb;14:61-5
14. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: A staging scheme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45:13-18
15. Rankin J. Scott Med J. 1957 May;2(5):200-15
16. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. J Thromb Haemost 2005;3:692–4
17. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. Stroke 2009;40:2356–61.
18. Han K, Chao AC, Chang FC, Hsu HY, Chung CP, Sheng WY, Chan L, Wu J, Hu HH. Diagnosis of Transverse Sinus Hypoplasia in Magnetic Resonance Venography: New Insights Based on Magnetic Resonance Imaging in Combined Dataset of Venous Outflow Impairment Case-Control Studies: Post Hoc Case-Control Study. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(10):e2862.

doi: 10.1097/MD.0000000000002862. PMID: 26962781; PMCID: PMC4998862.

19. Fábio A. Nascimento, Marília Grando Sória, Vanessa Rizelio, Pedro A. Kowacs, "Cerebral Venous Thrombosis with Migraine-Like Headache and the Trigeminovascular System", Case Reports in Neurological Medicine, vol. 2016, Article ID 2059749, 3 pages, 2016. https://doi.org/10.1155/2016/2059749

20. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(12):1457–1465. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2764

21. Lurkin A, Derex L, Fambrini A, Bertoletti L, Epinat M, Mismetti P, Dargaud Y. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. Cerebrovasc Dis. 2019;48(1-2):32-37. doi: 10.1159/000502454. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31480062.

22. Powell M, Tremolet de Villers K, Schwarz K, Case D, Trujillo T. A Single-Center Retrospective Evaluation of the Use of Oral Factor Xa Inhibitors in Patients With Cerebral Venous Thrombosis. Annals of Pharmacotherapy. August 2020. doi:10.1177/1060028020952749

23. Matsuo H, Prins M, Lensing AW, Fujinuma EW, Miyamoto Y, Kajikawa M. Shortened length of hospital stay with rivaroxaban in patients with symptomatic venous thromboembolism in Japan: the J-EINSTEIN pulmonary embolism and deep vein thrombosis program. Curr Med Res Opin. 2015 Jun;31(6):1057-61. doi: 10.1185/03007995.2015.1037728. Epub 2015 May 11. PMID: 25851062.
24. Wayne L. Chandler, MD, Anticoagulation Without Monitoring, American Journal of Clinical Pathology, Volume 140, Issue 5, November 2013, Pages 606–607, https://doi.org/10.1309/AJCPE8CWKOVG4AGX
25. SAFETY AND EFFICACY OF RIVAROXABAN COMPARED WITH WARFARIN IN END-STAGE RENAL DISEASE WITH ATRIAL FIBRILLATION: A META-ANALYSIS Hafez Abdullah, Waqas Ullah, Munnam Jafar, Smitha Narayana Gowda, Yasar Sattar and M. Chadi Alraies