

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيضاء لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

طالبة الدراسات العليا: بنان إبراهيم رجب
كلية الصيدلة -
جامعة البعث

إشراف الدكتور: وليد خدام + د. فراس زريقا (مشرف مشارك)

الملخص

الخلفية:

مع ازدياد استخدام مضادات التخثر الفموية الحديثة ومن ضمنها الريفاروكسابان للعلاج والوقاية من الأحداث الخثرية، بدأ ظهور عدد من الحالات المرضية التي تشير إلى حدوث تغيرات دموية مثل نقص الصفائح، ومن هنا تأتي أهمية هذا البحث لكونه يسلط الضوء على حدوث بعض التغيرات الدموية المرتبطة بتناول الريفاروكسابان.

الطرائق:

أجريت الدراسة على 75 مريضاً (30,7% ذكور - 69,3% إناث) من المرضى المراجعين لعيادات بعض أطباء القلب في محافظة حمص ممن كان بحاجة لمضاد تخثر (الريفاروكسابان) سواء كان بشكل وقائي أو علاجي، جمعت عينات دم وريدي وأجري تعداد الدم الكامل لمتابعة حالة المرضى وذلك قبل بدء المرضى بتناول الدواء ثم بعد شهر ثم بعد شهرين من بدء العلاج ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

النتائج:

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر
الريفاروكسابان

أظهرت نتائج الاختبارات وجود تغيرات دموية لدى بعض المرضى بعد شهر من العلاج مع استمرار حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج حيث لوحظ انخفاض بتعداد الصفائح لدى 6.67% من المرضى بعد الشهر الأول من العلاج و16% من المرضى بعد الشهر الثاني من العلاج، وانخفاض بتعداد الكريات البيض لدى 8% من المرضى بعد الشهر الأول من العلاج و 13.33% من المرضى بعد الشهر الثاني من العلاج وعودة القيم لطبيعتها بعد إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج، كما أن هذه التغيرات حدثت بغض النظر عن جرعة الريفاروكسابان وجنس المريض، مع وجود علاقة مهمة إحصائياً بين انخفاض تعداد الكريات البيض والتقدم بالعمر.

الخلاصة:

تقترح الدراسة الحالية احتمال تسبب دواء الريفاروكسابان بتغيرات دموية مهمة من شأنها أن تسبب نزوفاً مهددة للحياة وهذا يشير إلى أهمية أخذ هذه التأثيرات بعين الاعتبار والمراقبة الدورية للمرضى المعالجين بالريفاروكسابان.
الكلمات المفتاحية: ريفاروكسابان، تغيرات دموية، مضادات التخثر الفموية الحديثة، نقص الصفائح

Study of the Change in Platelet and White Blood Cell Counts in Patients Treated With the Anticoagulant Rivaroxaban

Abstract

The Background;

With the increase in using the novel oral anticoagulants including Rivaroxaban for the treatment and prevention of thrombotic events, a number of conditions that indicate the occurrence of blood changes such as thrombocytopenia began to appear. Hence, the importance of this research, as it sheds light on the occurrence of some blood changes associated with taking Rivaroxaban.

Methods;

The study was conducted on 75 patients (30.7% males - 69.3% females) who were attending the cardiology clinics in Homs province and needed an anticoagulant (Rivaroxaban) whether preventive or therapeutic. Venous blood samples were collected and the complete blood count have performed to follow up on patients' condition before patients start taking the drug, after a month, two months after starting treatment, and then after a month of stopping treatment in patients who had to stop treatment.

Results;

The results of the tests showed hematologic changes in some patients after a month of treatment with these changes continuing to occur after two months of treatment. There was a decrease in platelet count in 6.67% of the patients after one month of treatment, 16% of the patients after two months of treatment, and a decrease in white blood cells count in 8% of the patients after one month of treatment and in 13.33% of patients after two months of treatment.

Normal results obtained after stopping the treatment in patients who were unable to continue the treatment. These changes occurred despite of the dose of rivaroxaban and the patient sex. There was a statistically significant relationship between decrease white blood count and advanced age.

Conclusion;

The study suggests the possibility of Rivaroxaban causing significant hematological changes that could cause life-threatening hemorrhage. This indicates the importance of taking these effects into account and regular monitoring of patients on Rivaroxaban.

Key words: Rivaroxaban, hematological changes, novel oral anticoagulants, thrombocytopenia.

مقدمة:

حتى وقت قريب كان الوارفارين والذي تمت الموافقة عليه عام 1954 هو الدواء المعتمد للوقاية من السكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني،^[1]^[2] إلى أن وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على زمرة جديدة من مضادات التخثر الفموية من ضمنها الريفاروكسابان في السنوات القليلة الماضية.

على عكس مضادات الفيتامين K لا حاجة لإجراء اختبارات روتينية لمراقبة مخاطر النزيف المتعلقة بمضادات التخثر الجديدة كما يمكن إعطاؤها بجرعات ثابتة، بالإضافة لانخفاض نسبة حدوث النزيف داخل الجمجمة بالمقارنة مع الوارفارين وهذه ميزة مهمة لأن حدوث مثل هذه النزوف تعد من أخطر المضاعفات التي يمكن أن تحدث أثناء العلاج بمضادات التخثر.^[3]

Rivaroxaban (Xarelto®): مضاد تخثر يعمل عن طريق تثبيط العامل العاشر المفعول Xa وذلك بتثبيط الموقع الفعال للعامل العاشر بشكل انتقائي (حيث يقوم هذا العامل المفعول بتحويل البروثرومبين إلى ثرومبين مما يؤدي إلى تشكل خثرة) وبالتالي يمنع تشكل الخثرة.^[4]

يستخدم:^[5]

• وقائياً:

1- من الخثار الوريدي العميق (DVT) Deep vein thrombosis والذي يمكن أن يقود الى حدوث صمة رئوية (PE) Pulmonary embolism لدى المرضى الخاضعين لتبديل مفصل الركبة أو الورك.

2- من حوادث الخثار العصيدي Atherothrombotic عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحاد (ACS) Acute coronary syndrome.

• علاجياً:

1- لإنقاص خطر حدوث سكتة دماغية Stroke والإنصمام الجهازى Systemic embolism لدى مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامى Nonvalvular atrial (NVAf) fibrillation.

2- علاج مرضى الخثار الوريدي العميق DVT والصمة الرئوية PE.

يمتلك الريفاروكسابان بداية تأثير سريعة وتبلغ التراكيز البلازمية الذروة خلال 2-4 ساعات، كما أن عمره النصفى يتراوح بين 5-13 ساعة.^[6]

إلا أن العديد من الدراسات أشارت إلى حدوث تغيرات دموية لدى المرضى المعالجين بالريفاروكسابان أثناء فترة العلاج منها قلة الصفيحات thrombocytopenia وقلة الكريات البيض leukopenia، كما تم الإبلاغ عن العديد من الحالات المرضية التي أشارت إلى تغيرات دموية محدثة بالريفاروكسابان.

فمنذ أن وافقت FDA على دواء rivaroxaban (xarelto) عام 2011 حتى أكتوبر 2018 تم الإبلاغ عن 518 حالة من قلة الصفيحات thrombocytopenia لدى المرضى مستخدمي الدواء، من ضمنها 514 حالة صنفت على أنها خطيرة كما شملت التقارير 102 حالة وفاة.^{[7][14]}

هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة التغيرات الدموية الحاصلة على خلايا الدم (الكريات البيض والصفيحات الدموية) لدى المرضى الذين يتناولون الريفاروكسابان وذلك قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان ثم بعد شهر ثم شهرين من العلاج وإعادة الاختبار اللازم بعد شهر من إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطروا إلى إيقاف العلاج.

تصميم الدراسة:

تدرج هذه الدراسة ضمن نطاق سلسلة حالات case series.

مكان الدراسة والعينات المدروسة:

أجريت الدراسة خلال الفترة الممتدة من شهر حزيران 2019 حتى شهر أيلول 2020، حيث جمعت عينات دم وريدي من 75 مريض من المرضى المراجعين لعيادات بعض أطباء القلب في محافظة حمص ممن احتاج لمضاد التخثر الريفاروكسابان سواء كان بشكل وقائي أو علاجي.

جمعت عينات الدم على أنابيب تحتوي على مانع التخثر EDTA وتم إجراء تحليل CBC على جهاز الدمويات الآلي (NIHON KOHDEN).

• معايير الاستبعاد:

- مرضى القصور الكلوي المزمن.
- مرضى الصمامات الصناعية.
- المرضى الذين يتناولون أدوية يمكن أن تؤثر على خلايا الدم مثل أدوية العلاج الكيميائي.

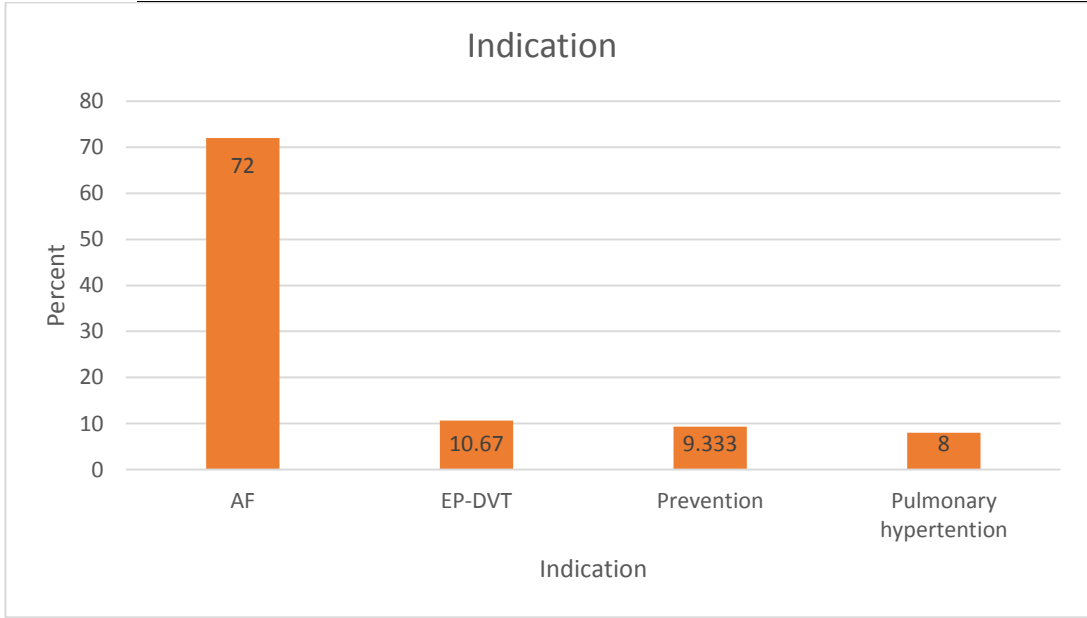
التحليل الإحصائي:

- تم استخدام برنامجي SPSS 21 ، Excel 2016.
- تم استخدام اختبار ستودنت (T test) لدراسة الفروق بين المتوسطات.
- كما تم دراسة علاقة الارتباط للمتغيرات بحساب معامل الارتباط لبيرسون.
- اعتبرت قيمة P-value ذات دلالة احصائية عند مستوى دلالة أقل من 0.05.

النتائج:

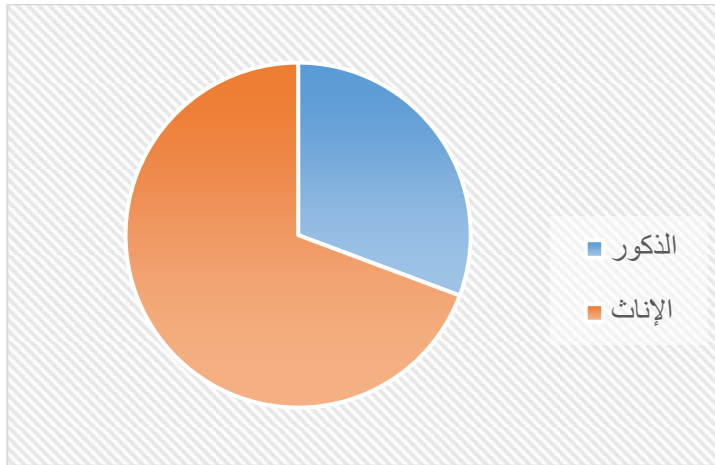
شملت الدراسة 75 مريضاً يتناولون الريفاروكسابان لاستطبابات مختلفة (الشكل 1):

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 1: توزيع عينة الدراسة وفقاً للاستطباب.

- وكان متوسط أعمار المرضى 4 ± 59 سنة منهم 30,7% ذكور، 69,3% إناث.



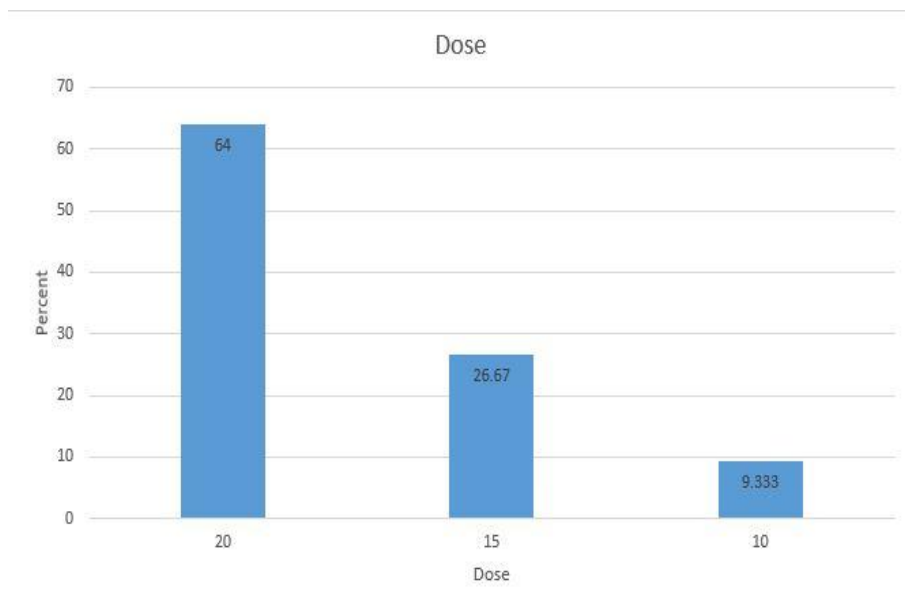
الشكل 2: يوضح توزيع المرضى حسب الجنس.

- وكان لديهم حالات مرضية مختلفة كما هو موضح في الجدول (1).

جدول 1: يبين وصفاً لمرضى العينة والحالات المرضية المرافقة.

الخصائص	النسبة المئوية %
العمر	4 ± 59.84
الذكور	% 30.7
ارتفاع التوتر الشرياني	% 81.3
اضطراب شحوم المصل	% 69.3
الداء السكري	% 53.3
التدخين	% 22.7
سوابق CAD	% 25.3
قصور القلب	% 38.7

- اختلفت جرعة الريفاروكسابان حسب الاستطباب، فكانت الجرعة لدى مرضى التهاب الوريد الخثري والصفحة الرئوية 15 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أسابيع ثم يعطى المريض 20 ملغ مرة واحدة يومياً، والجرعة في مرضى الرجفان الأذيني 20 ملغ مرة واحدة يومياً والجرعات الوقائية 10 ملغ مرة واحدة يومياً الشكل (3).



الشكل 3: يوضح النسبة المئوية للمرضى حسب جرعة الريفاروكسابان المتناولة.

- أجريت مجموعة تحاليل دموية للمرضى قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان لتحديد القيم القاعدية لديهم وكان وسطي قيم كل منها قريب من القيم المرجعية المعروفة وفق طريقة التحليل المعتمدة وتم اختبار الفروق بين قيم هذه التحاليل عن القيم المرجعية يوضح الجدول (2) نتائج هذه الاختبارات واختبار الفروق.

جدول 2: يوضح نتائج الاختبار قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان.

P	Refernce value	Std. Deviation	Mean	
0.21	4000-11000	1027	6648.51	WBC
0.26	150-400	65.36	291.57	PLT

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

- ونلاحظ أن قيمة P أكبر من 0.05 مما يدل على عدم وجود فرق جوهري أي أن العينة لم يكن فيها تغير مرضي هام في قيم التحاليل قبل بدء العلاج مما يلغي أي دور للأدوية التي يتناولها المريض بالنسبة للمؤشرات المدروسة.
- وتمت دراسة التغيرات التي طرأت على قيم التحاليل بعد شهر من العلاج ثم بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان.

- دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من العلاج بالريفاروكسابان: تم اعادة الاختبار بعد شهر من العلاج ويوضح الجدول (3) متوسط قيم هذه المتغيرات.

جدول 3: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهر من العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1340.38	5962.21	WBC
74.93	243.33	PLT

تمت دراسة أهمية هذه التغيرات الحاصلة بعد شهر من العلاج بالريفاروكسابان باستخدام اختبار ستينودنت T بمقارنة متوسط العينات بعد شهر من العلاج مع متوسط القيم القاعدية قبل بدء العلاج كما هو موضح في الجدول (4) حيث نلاحظ انخفاض تعداد الصفيحات وكريات الدم البيضاء بشكل مهم عن قيمها القاعدية مع قيمة $P < 0.001$ يعني ذلك أن الريفاروكسابان أدى إلى إحداث تغيرات هامة على عناصر الدم.

جدول 4: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من العلاج.

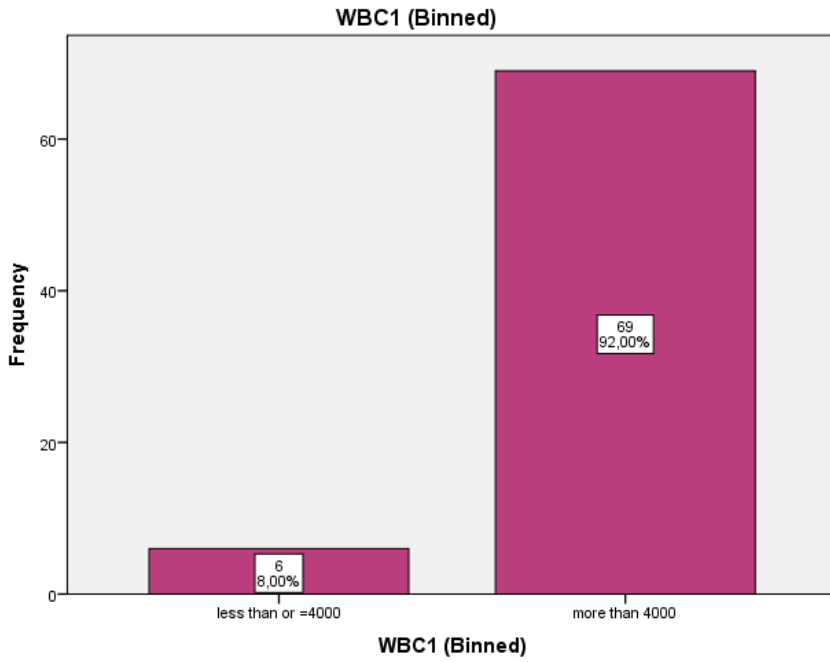
P	Mean- Dif	St-D	t-value	التحاليل المقارنة
<0.001	1245.613	1348.215	5.388	WBC0 - WBC1
<0.001	60.947	65.155	5.406	PLT0 - PLT1

W تمثل تعداد الكريات البيض قبل بدء العلاج. PLT0 تعداد الصفيحات قبل بدء العلاج.

شير الرقم 1 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهر من العلاج.

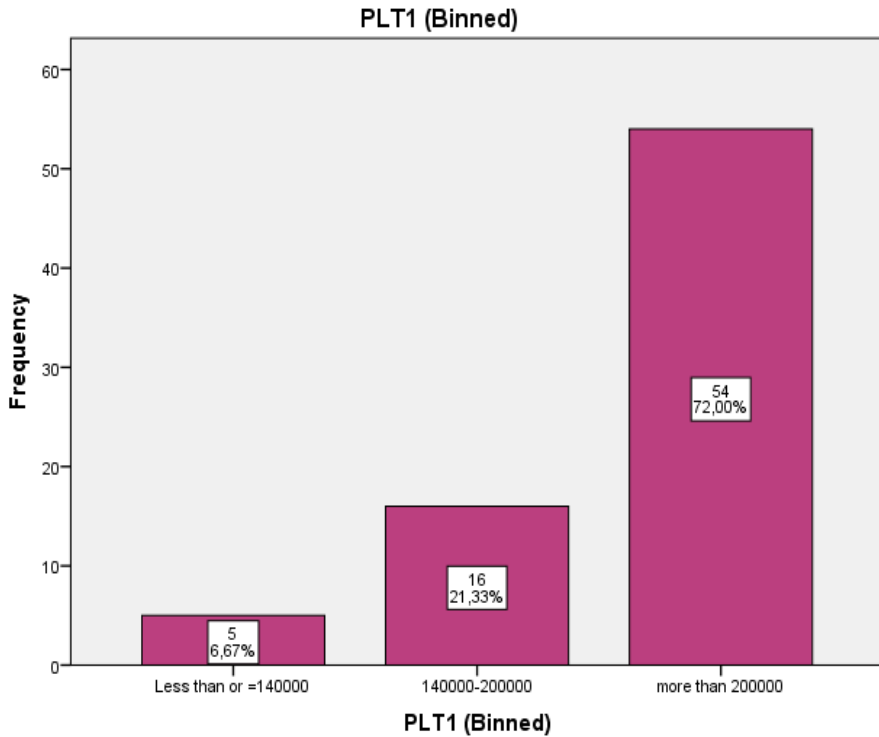
- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الكريات البيض أقل أو يساوي 4000 خلية/ميكرولتر بعد الشهر الأول من العلاج 8% من المرضى (n=6) كما هو موضح في الشكل (4).

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 4: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الكريات البيض بعد الشهر الأول من العلاج.

- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الصفيحات الدموية أقل أو يساوي 140 الف خلية /ميكرو لتر بعد الشهر الأول من العلاج 6.67% من المرضى (n=5) كما هو موضح في الشكل (5).



الشكل 5: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الصفيحات بعد الشهر الأول من العلاج.

- دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان:

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

تم إعادة الاختبار بعد شهرين من العلاج ويوضح الجدول (5) متوسط قيم هذه المتغيرات.

جدول 5: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهرين من العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1424.33	5402.89	WBC
79.96	230.63	PLT

وبدراسة أهمية هذه التغيرات الحاصلة بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان باستخدام اختبار ستودنت T كما هو موضح في الجدول (6) نلاحظ انخفاض تعداد الصفيحات والكريات البيض بشكل مهم عن قيمها القاعدية مع قيمة $P < 0.001$ أي استمرار حصول هذه التغيرات بعد شهرين من تناول الريفاروكسابان.

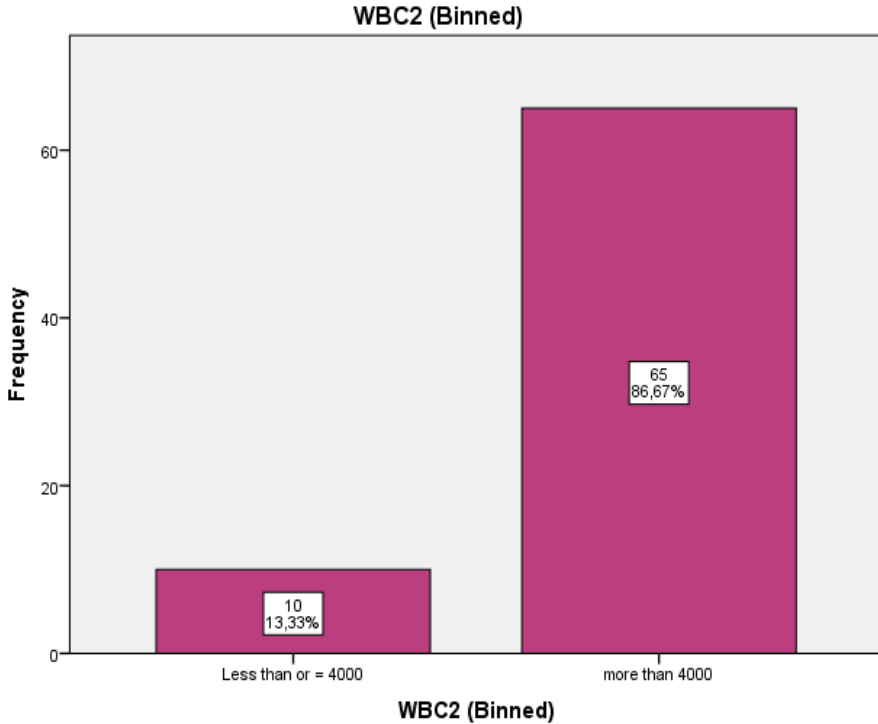
جدول 6: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهرين من العلاج.

P	Mean-Dif	St-D	t-value	التحليل المقارنة
<0.001	686.293	1103.004	8.001	WBC0 - WBC2
<0.001	48.240	55.001	6.836	PLT0 - PLT2

تمثل تعداد الكريات البيض قبل بدء العلاج. PLT0 تعداد الصفيحات قبل بدء العلاج.

يبر الرقم 2 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهرين من العلاج.

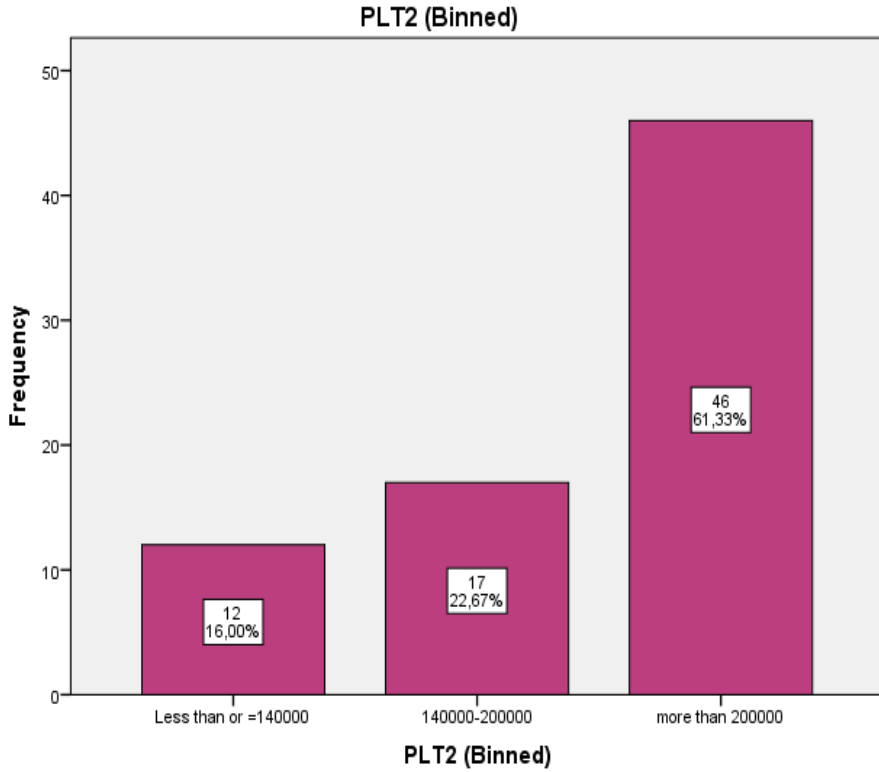
- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الكريات البيض أقل أو يساوي 4000 خلية/ميكرو لتر بعد الشهر الثاني من العلاج 13.33% (n=10) كما هو موضح في الشكل (6).



- الشكل 6: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الكريات البيض بعد الشهر الثاني من العلاج.

- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الصفيحات أقل أو يساوي 140 ألف خلية/ميكرو لتر بعد الشهر الثاني من العلاج 16% من المرضى (n=12) كما هو موضح في الشكل (7).

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 7: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الصفائح بعد الشهر الثاني من العلاج.

• دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم للمرضى بعد إيقاف الريفاروكسابان:

تم اجراء دراسة للمرضى الذين تم إيقاف العلاج لديهم بالريفاروكسابان بسبب التأثيرات الدموية وكان عددهم 12 مريضاً (8 مرضى حصل لديهم نقص خلايا شامل و 4 مرضى حصل لديهم تغيرات بتعداد الخلايا الدموية دون أن ينطبق عليهم التعريف المعتمد لنقص الخلايا الشامل)، وتوضح الجداول (7)(8)(9) متوسط قيم نتيجة الاختبار بعد الشهر الأول ثم بعد الشهر الثاني من العلاج ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لـ 12 مريضاً الذين اضطروا لإيقاف العلاج بالريفاروكسابان على التوالي.

جدول 7: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد الشهر الأول من العلاج للمرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1400.405	4532.33	WBC1
43.900	171.50	PLT1

جدول 8: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهرين من العلاج للمرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1779.563	3685.33	WBC2
32.399	133.67	PLT2

جدول 9: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهر من إيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
924.292	5741.00	WBCN
23.606	224.83	PLTN

ويوضح الجدول (10) التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من إيقاف العلاج. ونلاحظ أن فرق المتوسطات ذو قيمة موجبة لكل من الـ WBC, PLT وذلك يدل على ارتفاع بتعداد كريات الدم البيضاء والصفائح مع قيمة P أقل من 0.05 مما يعني الأهمية الاحصائية لهذا الارتفاع.

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر
الريفاروكسابان

جدول 10: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من إيقاف العلاج.

P	Mean-Dif	St-D	t-value	
<0.001	2055.667	1580.584	4.505	WBCN - WBC2
<0.001	91.167	28.152	11.218	PLTN - PLT2

WBCN تمثل تعداد كريات الدم البيض بعد شهر من إيقاف العلاج. PLTN تعداد الصفائح بعد شهر من إيقاف العلاج.

يشير الرقم 1 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهر من العلاج.

بينما يشير الرقم 2 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهرين من العلاج.

• دراسة العلاقة بين جرعة الريفاروكسابان مع التغيرات الحاصلة على عناصر الدم:

درست علاقة الارتباط بين هذين المتغيرين بالاستعانة بمعامل الارتباط بيرسون كما هو موضح في الجدول (11).

جدول 11: يوضح علاقة الارتباط بين جرعة الريفاروكسابان مع التغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

P	قيمة معامل الارتباط مع جرعة الريفاروكسابان	الانحراف المعياري للفرق	
0.06	-0.23	1103.004	WBCD
0.227	-0.13	55.001	PLTD

WBC تمثل الفرق بين تعداد الكريات البيض في نهاية الشهر الأول و تعداد الكريات البيض إيقاف العلاج. PLTD الفرق بين تعداد الصفيحات في نهاية الشهر الأول وتعداد صفيحات بعد إيقاف العلاج.

ملاحظة: تم اختيار قيم المؤشرات في نهاية الشهر الأول من العلاج لتعبر عن قيم هذه المؤشرات أثناء العلاج.

نلاحظ أن قيمة معامل الارتباط للفرق الحاصل في كل من تعداد الـ WBC-PLT قبل وبعد العلاج مع جرعة الريفاروكسابان كان سلبي (-0.13, -0.23) أي كلما زادت الجرعة كلما انخفض تعداد الصفيحات والبيض لكن قيمة P أكبر من 0.05 أي أن هذا الارتباط غير مهم احصائياً وبالتالي لا يوجد علاقة بين زيادة جرعة الريفاروكسابان وانخفاض تعداد عناصر الدم المدروسة.

• دراسة العلاقة بين العمر والتغيرات الحاصلة المدروسة:

درست علاقة الارتباط بين عمر المريض والتغيرات الحاصلة في تعداد عناصر الدم ومؤشرات التخثر بالاستعانة بمعامل الارتباط بيرسون كما هو موضح في الجدول (12)

جدول 12: يوضح علاقة الارتباط بين عمر المريض والتغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

الانحراف المعياري للفرق	قيمة معامل الارتباط مع P
-------------------------	--------------------------

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

0.007	-0.310	1103.004	WBCD
0.136	-0.147	55.001	PLTD

لوحظ أن هناك ارتباطاً مهماً بين انخفاض تعداد الـ WBC والعمر أي كلما ازداد العمر كلما كان انخفاض تعداد الكريات البيض أكبر حيث كانت قيمة معامل الارتباط سلبية مع قيمة $P < 0.05$.

ولم يلاحظ وجود ارتباط بين العمر وتعداد الصفيحات حيث قيمة P أكبر من 0.05 لكل منها وبالتالي النتيجة غير مهمة احصائياً.

نستنتج: كلما زاد العمر ازداد احتمال حدوث انخفاض في تعداد كريات الدم البيضاء نتيجة العلاج بالريفاروكسابان.

• دراسة العلاقة بين الجنس والتغيرات الحاصلة المدروسة:

بدراسة العلاقة بين الجنس والتغيرات الحاصلة في المؤشرات المدروسة باستخدام معامل الارتباط بيرسون لم يتبين وجود أية علاقة كما هو موضح في الجدول (13) حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05 لكل المتغيرات.

جدول 13: يوضح علاقة الارتباط بين جنس المريض والتغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

المشعر	قيمة معامل الارتباط مع الجنس	P
PLT-D	0.12	0.3
WBC-D	-0.09	0.4

مناقشة النتائج:

شاع استخدام مضادات التخثر الفموية الحديثة NOACs ومن ضمنها ريفاروكسابان في السنوات القليلة الماضية للعلاج والوقاية من الأحداث الخثرية، ومع زيادة الاستخدام بدء ظهور العديد من الحالات المرضية التي تشير إلى حدوث تغيرات دموية.

حيث بينت نتائج بحثنا حدوث تغيرات دموية لدى المرضى بعد شهر من تناول ريفاروكسابان واستمر حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج حيث أن النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات بعد الشهر الأول من العلاج بريفاروكسابان كانت 6.67%، كما كانت النسبة المئوية للمرضى بعد الشهر الثاني من العلاج 16%.

وبعد إيقاف العلاج عادت القيم للمجال الطبيعي، هذه النتيجة متوافقة مع ما جاء في العديد من الحالات المبلغ عنها في عدة بلدان، يبين الجدول (14) خمس حالات لمرضى حصل لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات وذلك بعد العلاج بريفاروكسابان. [8][9][10][11]

جدول 14: يوضح خمس حالات لمرضى حدث لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات بعد العلاج بالريفاروكسابان

الحالة	عمر الدراسة (تقريباً) عدد	الصفحة الترددية	والكرات الصفحات، بالعرض المالحظ ومضاد التخثر الريفاروكسابان
الحالة (1)	75 عام	ذكر	7.3 x 10 ⁴ /ميكرو لتر وذلك في اليوم الثالث من تناول الدواء
الحالة (2)	66 عام	ذكر	1 x 10 ³ /ميكرو لتر
الحالة (3)	70 عام	ذكر	30 x 10 ³ /ميكرو لتر
الحالة (4)	76 عام	انثى	2 x 10 ³ /ميكرو لتر
الحالة (5)	39 عام	أنثى	35 x 10 ³ /ميكرو لتر وذلك بعد 6 أسابيع من تناول الدواء

مع العلم أن هؤلاء المرضى لم يكن لديهم أي اضطرابات خلوية غير قلة الصفائح وبمجرد إيقاف ريفاروكسابان لوحظ ارتفاع تعداد الصفائح بشكل تدريجي، وهذا يوافق نتائج دراستنا حيث ارتفع تعداد الصفائح بعد إيقاف العلاج بريفاروكسابان.

- كما أظهرت نتائج دراسة نشرت عام 2019 والتي أجريت على عدد من مرضى الرجفان الأذيني والذين عولجوا بمضادات التخثر من ضمنهم مرضى المعالجين بالريفاروكسابان

كان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم أهمية قلة الصفائح أو كثرة الصفائح عند مرضى الـ AF الذين عولجوا بمضادات التخثر الفموية الحديثة NOACs او بالوارفارين، تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات:

Plt منخفض: اقل من 150 الف/ميكرو لتر

Plt طبيعي: 150-450 الف/ميكرو لتر

Plt مرتفع: > 450 الف/ميكرو لتر (تمت المتابعة لمدة 40,6 أشهر).

فكان عدد المرضى الذين حصل لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات 1617 مريض وشكلت نسبتهم 11% من المرضى. (12)

- كما أظهرت دراسة أخرى نشرت عام 2019 شملت 5215 مريض مصابون بالرجفان الأذيني ويتناولون مضادات التخثر (من ضمنهم 379 مريض يتناول الريفاروكسابان) بينت نتيجة الدراسة انتشاراً مرتفعاً نسبياً لانخفاض تعداد الصفيحات لدى المرضى (11,4% أي 592 مريض). (13)

والذي جاء متوافقاً مع نتيجة دراستنا وهذا يؤكد إدراج الريفاروكسابان ضمن قائمة الأدوية المسببة لانخفاض في تعداد الصفيحات.

يمكن تفسير هذا الانخفاض بتعداد الصفيحات من خلال عدة آليات أولية لنقص الصفيحات المحدث بالريفاروكسابان:

- كبح إنتاج الصفيحات الدموية أو السمية المباشرة لتكون الصفيحات في نقي العظم.
- بلعمة الصفيحات او زيادة استهلاك الصفيحات.
- زيادة التدمير المناعي للصفيحات. (8)

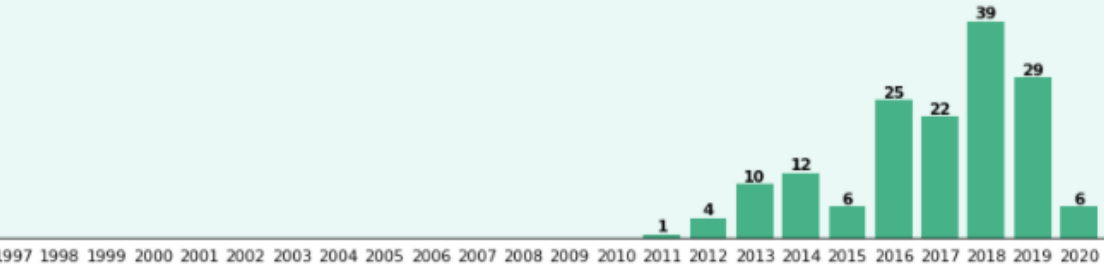
لذلك يجب مراقبة التغيرات في تعداد الصفيحات بعناية في بداية العلاج بالريفاروكسابان والذي يترافق مع خطر عالي لحدوث نزوف مهددة للحياة وخاصة للمرضى المسنين.

كما بينت نتائج بحثنا حدوث انخفاض بتعداد الكريات البيض حيث كانت النسبة المئوية للمرضى الذين حصل لديهم انخفاض بتعداد الكريات البيض بعد الشهر الأول من العلاج 8%، وكانت النسبة المئوية بعد الشهر الثاني من العلاج 13.33%، وعودة القيم ضمن المجال الطبيعي بعد إيقاف العلاج.

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر
الريفاروكسابان

- وبناءً على تقارير صادرة عن إدارة الدواء والغذاء الأمريكية FDA والتي يتم تحديثها بانتظام، تم من خلالها الدلالة على قلة كريات الدم البيض عند الأشخاص الذين يتناولون دواء ريفاروكسابان وخاصة بالنسبة للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عام الشكل (8).

Trend of "Leukopenia in Xarelto" reports



الشكل 8: يوضح عدد التقارير المقدمة سنوياً لنقص الكريات البيض المحدث بالريفاروكسابان.

حيث شملت 154724 مريضاً ممن يتناولون ريفاروكسابان، ظهر انخفاض تعداد البيض لدى 148 مريضاً وشكل المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 60 عام نسبة 76,58% كما أن 35,81% من المرضى كان يعاني من قلة الصفيحات. (15)

هذا ما يدعم نتائج دراستنا حيث ظهر انخفاض بتعداد الكريات البيض لدى عدد من مرضى الدراسة كما ازداد انخفاض التعداد مع التقدم بالعمر (العلاقة طردية بين انخفاض تعداد البيض والتقدم بالعمر).

الاستنتاجات:

- (1) حدوث تغيرات دموية لدى المرضى المعالجين بالريفاروكسابان بعد شهر من العلاج مع استمرار حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج لدى بعض المرضى.
- (2) عودة القيم إلى طبيعتها وذلك بعد إيقاف العلاج بالريفاروكسابان.

(3) لا توجد علاقة ارتباط بين انخفاض تعداد الكريات البيض والصفائح وزيادة الجرعة.
المقترحات والتوصيات:

- (1) الأخذ بعين الاعتبار هذه التأثيرات الجانبية عند وصف الريفاروكسابان للمريض.
- (2) المراقبة الدورية للمريض تفادياً لحدوث نزوف مهددة للحياة خلال فترة العلاج بالريفاروكسابان.
- (3) الأخذ بعين الاعتبار عمر المريض عند وصف الدواء.
- (4) متابعة البحث في هذا المجال على عدد أكبر من المرضى وإجراء دراسات تتعلق بالبحث عن أسباب التغيرات المرضية.

References:

- 1- HICKS T, STEWART F , EISINGA A, (2016)- NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. **Open heart**, 3(1).
- 2- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2013)- Antithrombotic agents for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. **CADTH Technol Overy**, 3, e3202.
- 3- BITAR Y. D. S. L, NETO M. G., LIMA FILHO J. A., PEREIRA L. V., TRAVASSOS K. S. O., AKRAMI K. M., ... & DURAES A. R. (2019)- Comparison of the new oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. **Drugs in R&D**, 19(2), 117-126.
- 4- PERZBORN E , ROEHRIG S, STRAUB A , KUBITZA D , MUECK W & LAUX V. (2010)- Rivaroxaban :a new oral factor Xa inhibitor. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, 30(3), 376-381.
- 5- MUECK W, STAMPFUSS J, KUBITZA D, & BECKA M. (2014)- Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. **Clinical pharmacokinetics**, 53(1), 1-16.
- 6- MUECK W, SCHWERS S, & STAMPFUSS J. (2013)- Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. **Thrombosis journal**, 11(1), 10.
- 7- COMPTON K, CONNOLLY K, BRYG R, Xarelto Serious Side Effects .Drugwatch, [July 10, 2020].
Available at:
<https://www.drugwatch.com/xarelto/side-effects/>
- 8- MIMA Y, SANGATSUDA Y, YASAKA M, WAKUGAWA Y, NAGATA S, & OKADA Y. (2014)- Acute thrombocytopenia

- after initiating anticoagulation with rivaroxaban. **Internal Medicine**, 53(21), 2523-2527.
- 9- POP M. K., FAROKHI F., & IDUNA L. (2018)- Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. **The American journal of emergency medicine**, 36(3), 531-e1.
- 10-HE X. Y., & BAI Y. (2020)- Acute thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, 8(5), 928.
- 11-TIĞLIOĞLU M., AKYOL P, SAĞLAM B, ARAS M. R., ÖZTÜRK H. B. A., YILDIZ A, & ALBAYRAK M. (2020)- Thrombocytopenia due to rivaroxaban: A rare adverse effect. **Transfusion and Apheresis Science**, 102883
- 12-MICHOWITZ Y, KLEMPFNER R, SHLOMO N, GOLDENBERG I, & KOREN-MICHOWITZ M. (2019)- Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. **PloS one**, 14(11), e0224709.
- 13-Pastori D, Antonucci E, Violi F, Palareti G, & Pignatelli P. (2019) -Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. **Journal of the American Heart Association**, 8(21), e012596
- 14-. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). FDA Adverse Events Reporting System (FAERES) Public Dashboard. Retrieved from <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
- 15-Will you have leukopenia with xarelto?, eHealthMe[November 15,2020]. Available at: <https://www.ehealthme.com/ds/xarelto/leukopenia/>

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر
الريفاروكسابان
