

العلاقة بين المميعات من زمرة مضادات الفيتامين ك (الوارفارين-warfarin) والكثافة العظمية (ممثلة بال Z-score)

*الدكتور عبد الرزاق حسن

الملخص

مقدمة: يسمح الفيتامين ك بعملية الكريسة للجذور الغلوتامينية للبروتينات في الجسم ما ينشط عوامل التخثر. تثبط مضادات الفيتامين ك مثل الوارفارين هذه العملية. كان هدف دراستنا تقييم العلاقة ما بين جرعة الوارفارين ومدة العلاج به والكثافة العظمية (BMD) لدى المرضى الموضوعين على العلاج بالوارفارين لأسباب مختلفة.

الطرق: هذه الدراسة دراسة مقطع مستعرض تضمنت 35 مريض من العيادات الداخلية في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية. درسنا العلاقة بين الوارفارين والكثافة العظمية (BMD).

النتائج: كان هناك علاقة قوية بين مدة العلاج بالوارفارين ودرجة نقص الكثافة العظمية ولهذا قد يكون من المهم تقييم الكثافة العظمية لدى المرضى الموضوعين على علاج طويل الأمد بالوارفارين.

الكلمات المفتاحية: الوارفارين, الكثافة العظمية.

*د. عبد الرزاق حسن أستاذ مساعد في كلية الطب جامعة تشرين.

Relationship between anticoagulants (anti- vitamin K - WARFARIN) and bone mineral density (BMD) Z-SCORE

Dr. Abd al razzak HASAN*

Background:

Vitamin K allows for γ -carboxylation of glutamyl residues, a conversion that activates clotting factors and bone proteins. Vitamin K antagonists such as warfarin inhibit this process. Our goal was to quantify the association between warfarin dose, and duration of treatment and bone mineral density (BMD) in patients with warfarin treatments for several conditions.

Methods:

This was a cross sectional study, included 35 patients from internal clinics of Tishreen university hospital- lattakia. We studied the relationship between warfarin and BMD.

Results and Conclusions:

There was a strong relationship between warfarin duration of treatment and decreased bone mineral density (BMD), that is why it may be important to evaluate BMD in patients with long treatment with warfarin.

Key words :warfarin , BMD

*Assistant Professor Dr. Abd al razzak HASAN. Tishreen University, Faculty of Medicine.

العلاقة بين المميعات من زمرة مضادات الفيتامين ك (الوارفارين-warfarin)

والكثافة العظمية (ممثلة بال Z-score)

مقدمة :

الفيتامين ك هو عائلة من الفيتامينات المنحلة في الدم وتتألف هذه العائلة من 3 أفراد هي الـ (الفيتامينات ك1، ك2، ك3). المركب الأب لهذه المجموعة هو الميناديون (فيتامين ك3) وبإضافة مجموعة الألكيل لهذا الفيتامين يتحول إلى الميناكينون (فيتامين ك2)^[1]. تتواجد هذه المجموعة في النباتات الخضراء التي تعد المصدر الأساسي لها بشكل الفيلوكينون (الفيتامين ك1)، الذي يلعب دوراً في عملية التركيب الضوئي للنباتات. يتم امتصاص هذه الفيتامينات في الأمعاء عن طريق انحلالها في الدم أي أن أسوأ امتصاص الدم تعيق عملية امتصاص الفيتامين ك. تلعب الفيتامينات ك دوراً في تصنيع عوامل التخثر (2، 7، 9، 10) والبروتينات المضادة للتخثر (C,S)^[1]. وكذلك تتداخل في عملية إضافة جذر الكربوكسيل للكثير من البروتينات في الجسم ما يجعلها فعالة وظيفياً.^[1]

الفيتامين ك عامل أساسي في عملية كريسلة (إضافة جذر الكربوكسيل) حمض الغلوتاميك إلى جزيئات الغاما كاربوكسيل الغلوتاميك لبروتينات المطرق العظمي، غاما غلوتاميك كاربوكسيلاز هو أنزيم يتوسط كريسلة الغاما غلوتامات إلى جزيئات الغاما كاربوكسي غلوتاميك والفيتامين ك هو عامل مساعد في هذا التفاعل.^[1,2]

لدالبروتينات التي تخضع لعملية الكريسلة ألفة عالية للكالسيوم وهي هامة في عملية تضمين (إدغام) الكلس في المطرق العظمي خلال عملية التشكل العظمي، الاوستيوكالسين هو البروتين الأوفر من هذه البروتينات في المطرق خارج الخلوي العظمي والذي يحتوي حمض الغاما كاربوكسيغلوتاميل والذي يتم اصطناعه من قبل الخلايا البانية للعظم خلال عملية تكوين المطرق العظمي الجديد.^[2]

اقترح سابقاً أن عوز الفيتامين ك عندما يترافق بارتفاع مستويات الاوستيوكالسين غير الخاضع لعملية الكريسلة في المصل يترافق بشكل ملحوظ بزيادة معدل الكسور الترقية ما جعله في بعض البلدان خياراً علاجياً في ترقق العظام (اليابان).^[2]

يترافق نقص مستويات الفيتامين ك بسبب العوز الغذائي أو بسبب استخدام مضادات الفيتامين ك (الوارفارين) مع ارتفاع في عيار الاوستيوكالسين المصلي غير الخاضع لعملية الكريسلة. ترافق الارتفاع في مستويات الاوستيوكالسين مع عوز في الفيتامين ك غير مترافق مع تطاول في زمن البروترومين مما يوحي بأن مستويات أوستيوكالسين المصل غير الخاضع للكريسلة تمثل مشعراً أدق لمستويات الفيتامين ك.^[2]

حتى وقت قريب كان الوارفارين ومضادات الفيتامين ك الأخرى الزمرة الوحيدة من الممعيات الممكن إعطائها عن طريق الفم وذلك لإتقاص خطر الخثار لدى مرضى الرجفان الأذيني والصمامات الصناعية والحوادث الخثارية السابقة وعلى أي حال فان استخدام هذا الدواء يتطلب مراقبة متكررة بالتحاليل المخبرية بسبب خطورة النزف بفعل حدوده العلاجية الضيقة مما يشكل خطورة جوهريّة وينقص من مطاوعة استخدام الدواء.[3,4,5]

يؤثر الوارفارين(مضاد الفيتامين ك) على عملية الكريكسلة لجزيئات حمض الغلوتاميك للبروتينات التي تعتمد على الفيتامين ك ولذلك بالضبط يسبب الفشل في عملية اصطناع عوامل التخثر(2،7،9،10) يؤدي نقص الفيتامين ك أو معاكسته بالوارفارين إلى نقص أو عدم كريسلة الاوستيوكالسين وهذا الشكل من الاوستيوكالسين لا يندمج في المطرق العظمي ولكنه يطلق وبشكل تام في الدوران بالنتيجة فان نقص الفيتامين ك قد يكون مرتبطا بنقص الكثافة المعدنية للعظم.[1,2,4,5,6]

هناك 3 بروتينات عظمية أساسية تعتمد على الفيتامين ك وهي الاوستيوكالسين وبروتينات المطرق الخلوي الغلوتميني والبروتين النوعي الموقف للنمو 6. هذه البروتينات الثلاثة تلعب دورا مركزيا في الحفاظ على قوة العظم وتنشيط التكالسات الوعائية (التي تشجع عند مرضى المستخدمين الوارفارين) وتنظيم النمو الخلوي على التوالي.[3,4,5,7]

بالمقابل فان الوارفارين يمنع تفعيل بروتينات المطرق الخلوي الغلوتامينية والبروتين الموقف للنمو 6 لذلك فان الاستخدام المديد للوارفارين قد ارتبط بزيادة معدل حدوث الكسور الترقية وبناءً على ذلك فقد ربط الوارفارين بنقص الكثافة المعدنية للعظم.[3,7]

كما أن الاستخدام المديد للوارفارين يترافق بزيادة مستويات الاوستيوكالسين المصلي غير الخاضع للكريكسلة وهو مشعر للهدم معتمد على الفيتامين ك،وزيادة مستويات جزيئات التفعيل النووية المسؤولة عن تفعيل الكاسرات وبالتالي زيادة فعالية الهدم،سجل انخفاض لمستويات البروتينات السابقة بعد العلاج بالفيتامين ك.[2,4,5,7]

إذاً فان الفيتامين ك هو عامل أساسي في كريسلة بروتينات المطرق العظمي وانخفاض مستويات الفيتامين ك قد يترافق مع نقص الكثافة العظمية والقضية هي هل العلاج المديد بوارفارين الصوديوم كمضاد تخثر فموي والذي ينافس الفيتامين ك ويتسبب في نقص الكثافة العظمية هو موضع جدل هدفنا في هذه الدراسة هو تقييم أثر الوارفارين على الكثافة العظمية.

آليات عمل الوارفارين على مستوى البنية العظمية :

من المعروف أن الوارفارين يمنع عملية الكريكسلة لعوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين ك من خلال تثبيطه لمرجعة الفيتامين ك وعملية ارجاع الفيتامين ك المؤكسد في الخلية الكبدية. بشكل مشابه فان البانيات العظمية تحتوي هذه الإنزيمات والمعروف بأنها تخلق (تصنع) البروتينات العظمية اعتبارا من الحمض الأميني الغلوتامين. بروتين المطرق العظمي الغلوتاميني هذا هو بروتين افرازي وزنه قرابة الـ 10 آلاف كيلو دالتون يحتوي خمس جزيئات من الحموض الأمينية المعتمدة على الفيتامين ك، الكريوكسي غلوتاميك وتم تسميتها تيمنا بذلك البروتينات الغلوتامينية للمطرق العظمي. هذه البروتينات الموجودة في المطرق العظمي خارج الخلوي ترتبط بقوة للهيدروكسي أباتيت بارتباط يتطلب جزيئات الكاربوكسيغلوتاميك وأول ما تظهر في العظم في طور التكلس في الوقت الذي يعتقد أن النضوج المعدني يحدث للهيدروكسي أباتيت.^[2,3,4,5]

يرتبط اعتلال استقلاب الفيتامين ك بنقص في عملية الكريكسلة التي تحدث للبروتين العظمي غير الكولاجيني الاوستيوكالسين والذي يعتبر أساسيا بشكله الخاضع لعملية الكريكسلة لعملية التكون العظمي الطبيعية.^[2,3,4,5,7] يتكون الاوستيوكالسين البشري الخاضع لعملية الكريكسلة من 3 جزيئات من البروتين الغلوتاميني العظمي والتي تمتلك ألفة عالية لشاردة الكالسيوم الموجودة في جزيئة الهيدروكسي أباتيت. على الرغم من كون دور الاوستيوكالسين في الاستقلاب العظمي يبقى غير مفهوماً بشكل كامل فإنه ومن المؤكد أنه يربط الكالسيوم ويشكل تقريبا 80 % من مجمل البروتين الغلوتاميني العظمي في العظم الطبيعي.^[2,7]

يثبط الوارفارين عملية كريكسلة بروتينات المطرق العظمي ومن دون هذه العملية لن تتمكن بروتينات المطرق من الارتباط بالهيدروكسي أباتيت . التفسير الأهم لحقيقة كون الوارفارين يسبب نقص في بروتينات المطرق العظمية الغلوتامينية في العظم هي بأنه يثبط تكون أو إفراز هذه البروتينات من الخلايا البانية.^[2,4,5]

أظهرت دراسة أجراها سايمون ورفاقه على الفئران أن العلاج بوارفارين الصوديوم بجرعات متفاوتة وفعالة سريريا زاد عدد الخلايا الكاسرة و أنقص عدد و فعالية الخلايا البانية هذه الموجودات التي تعكس أثر الوارفارين قابلة للمقارنة مع الآثار الناجمة عن العلاج بالستيروئيدات القشرية والهيبارين على العظم.^[4,8]

وجد الباحثون انخفاضا في عيار الفيتامين ك في البلازما لدى النساء اللواتي يراجعن بانخفاض في الكثافة العظمية مقارنة بتلك اللواتي راجعن مع كثافة عظمية سوية. إنَّ خطورة كسور الورك لدى النساء مع مستويات بلازمية عالية من الاوستيوكالسين غير الخاضع لعملية الكريكسلة أعلى من اللواتي لديهم مستويات منخفضة منه. وعلى ذلك فان العلاج بالفيتامين ك قد يكون مساعدا في عملية الوقاية من خسارة الكتلة العظمية التالية لسن اليأس وينقص معدل حصول الكسور الفقرية.^[4,7,8]

لا تزال القضية حول إن كان العلاج المديد بالوارفارين يتسبب بنقص في الكثافة العظمية موضع جدل حتى تاريخه تم إجراء العديد من الدراسات التي أعطت نتائج متناقضة إلى حد كبير بحيث أن هذه الدراسات في بعض منها وجدت نقص في الكثافة العظمية وزيادة في معدل الكسور^[10,11]، وبعضها رصد زيادة في معدل الكسور فقط، لكن

البعض الأخرى لم يجد علاقة بين العلاج طويل الأمد بالورفارين وما بين الكسور بأي شكل من الأشكال [12,13], وجدت إحدى الدراسات زيادة في معدل حدوث الكسور لدى المرضى الموضوعين على الورفارين لأمد طويل وبخاصة كسور الأضلاع والكسور الفقرية. [11]

بما أن عملية الكريكسلة ضرورية لتدخل البروتينات المعتمدة على الفيتامين ك في المطرق المتكلس من المرجح أن العظام ذات القولية العظمية السريعة هي من سيحدث فيها نقص حاد في بروتينات المطرق الغلوتامينية والتي تعتمد على الفيتامين ك بعد تثبيط عملية الكريكسلة بالورفارين ولذلك فإن الورفارين سيكون لديه أثر أكثر وضوحا على الهيكل العظمي المحوري على عكس الهيكل العظمي المحيطي (الخاضع لتأثير الوزن والجاذبية بألية متعاكسة مقارنة بالعظم المحيطي غير المتعلق بها) كون جزيئات البروتين هذه سيتم استهلاكها أكثر في هذه المواقع. كانت النتيجة في دراسة جديدة متعددة المراكز وشملت عددا كبيرا من المرضى متخالفة مع الانتباه لكون انخفاض الكثافة العظمية أشد في عظم الكعبرة ولم تلحظ الدراسة انخفاضا في الكثافة العظمية للعمود الفقري أو الورك. [2,12,13]

قياس الكثافة العظمية: (بطريقة الـ ((DEXADUAL-ENERGY X -RAY ABSORPTIOMETRY)))

مرتكزة على تخفيف الحزم الشعاعية X (أو غاما Gamma) من خلال عبورها لمنطقة معينة في الجسم المفحوص. تستخدم جرعة قليلة جداً من الأشعة المؤينة التي يتم من خلالها رسم صورة للهيكل العظمي من خلال عبور هذه الأشعة للمناطق غير المتمعدنة وارتدادها عن المناطق الحاوية للمعدن (أملاح الكلس).

تفسير نتائج قياس الكثافة العظمية:

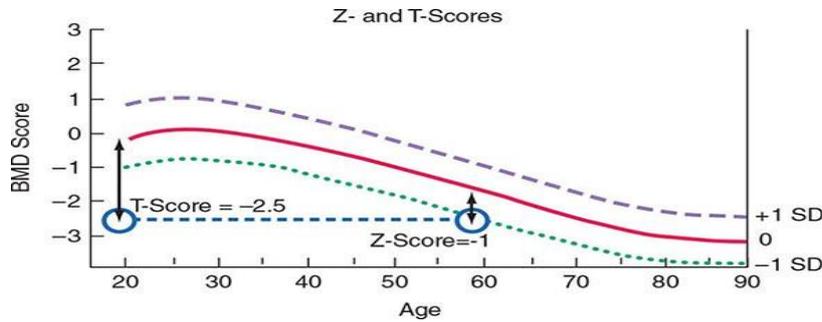
يعبر عن القيم المقاسة بـ غ/سم². وتقارن بعد ذلك مع مخططات لقياس الكتلة العظمية:

1- الـ **T-SCORE**: مقارنة الكثافة العظمية للشخص المريض مع المتوسط الحسابي للكثافة العظمية عند

مجموعة سكانية من الشباب البالغين الأصحاء من الجنس والعرق نفسه **"قيمة الكثافة العظمية"**.

2- الـ **Z-SCORE**: هي مقارنة الكثافة العظمية للمريض مع المتوسط الحسابي للكثافة العظمية عند الأشخاص

الأصحاء من العمر والجنس والعرق نفسه **"الكثافة العظمية السوية للعمر"** (WHO).



شكل (1) مخطط الكثافة العظمية

أهمية هذه الدراسة والهدف منها:

حتى وقت قريب كان الوارفارين هو المميع الفموي الوحيد وتنوعت استخداماته في الوقاية من الخثار وفرط الخثارية وعلاج بعض الحالات. يعتبر الوارفارين، حتى في وقتنا الحالي، من المميعات الفموية الواسعة الاستخدام ويتمتع بأفضلية في بعض الآفات القلبية حتى على الزمر الحديثة من المميعات الفموية. في حين تشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن الوارفارين يترافق بانخفاض في الكتلة العظمية (مترجماً بانخفاض الكثافة المعدنية للعظم في الطرق التقليدية للقياس -DEAX) لذلك قمنا بتصميم هذه الدراسة لتحديد العلاقة ما بين العلاج المديد بالوارفارين (مضاد الفيتامين ك) وانخفاض الكثافة المعدنية للعظم لدى المرضى المعالجين به، والبحث في إمكانية وجود نقص الكثافة المعدنية وعلاقتها بالجرعة أو مدة الاستخدام أو الجنس أو العمر. وذلك لمتابعة مرضى العلاج بالوارفارين من ناحية خسارة الكتلة العظمية والعلاج الوقائي أو العلاج في مراحل باكرة.

المرضى والطرائق:

قمنا بتركيب دراسة حالات بشكل مضبوط للكثافة العظمية لدى المرضى الموضوعين على علاج مديد بالوارفارين مقارنة بالخط المتوسط للكثافة المعدنية لأمثالهم في العمر والجنس والعرق بالاعتماد على مقياس (Z-score) حسب منظمة الصحة العالمية. مع الأخذ بعين الاعتبار الجرعة ومدة الاستخدام ودرجة التميع متمثلة بقيمة زمن البروتروميين وقيمة واحدة التميع الدولية (INR). تم جمع البيانات لـ 35 مريض مراجع للعيادات الداخلية في قسم الأمراض الباطنة بمشفى تشرين الجامعي بجامعة تشرين-اللاذقية خلال عام 2017م، وتم تدوين المعلومات المتعلقة بالمريض من ناحية الاسم والعمر والجنس والسوابق المرضية والجراحية والدوائية واستطباب التميع ومدته وحال وجود اختلاطات سابقة في أثناء العلاج (فرط تميع أو نزف....). تم استبعاد المرضى الموضوعين على علاج دوائي يتداخل بالاستقلاب العظمي، مرضى الداء السكري، مرضى القصور الكلوي، الكبدي، اضطرابات الغدة الدرقية، جارات الدرق، النخامي، الكظر، المرضى المصابون بالخباثات وكذلك المرضى المقعدون. كذلك استبعد من الدراسة المرضى ممن هم فوق سن الـ 80 عاماً و النساء مع سن ضهي باكر فيزيولوجي أو مرضي. شملت الدراسة 35 مريض (20 أنثى , 15 ذكر). وكان استطباب التميع كالتالي (16 مريض رجفان أذيني، 13 مريض تبديل صمام صناعي، 6 مريض خثار وريد عميق (DVT). تراوحت أعمارهم بين 50 و 80 سنة بوسطي عمري (64.2 سنة). تم إجراء التحاليل المخبرية: البروتين الالتهابي (CRP)،وظائف الكلية (اليوريا والكرياتينين)،الخمائر الكبدية، سكر الدم،كلس الدم، فوسفور الدم، الفوسفاتاز القلوية، ألبومين المصل، البروتين الكلي، حمض البول، زمن البروتروميين، ودرجة التميع حسب وحدة التميع الدولية. يبين الجدول (1) القيم الوسطية للأعمار وتوزعهم حسب الجنس والقيم الوسطية للتحاليل المخبرية.

جدول (1) يبين متوسط أعمار المرضى وتوزعهم حسب الجنس مع القيم الوسطية للتحاليل المخبرية

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| متوسط العمر | 64.2 سنة |
| النساء | 20 (57.2%) |
| الرجال | 15 (42.8%) |
| استطباب التمييز | رجفان أذيني |
| | تبديل صمام |
| | خثار وريدي عميق |
| القيم الوسطية للتحاليل المخبرية | |
| فوسفور | 3.3 |
| حمض البول | 4.8 |
| كالمسيوم | 8.95 |
| ALT | 19.29 |
| AST | 24.26 |
| GLU | 95.93 |
| CRP | 3.65 |
| UREA | 28.66 |
| CREA | 0.99 |
| T PRO | 6.67 |
| ALBUMIN | 3.70 |
| INR | 2.49 |
| PT | 32% |

توزع المرضى على ثلاث مجموعات حسب جرعة الوارفارين وذلك باعتبار الجرعة (2.5 أو 5 أو 7.5 مغ) يبين الجدول (2) توزع المرضى وفق الجرعة.

جدول (2) توزع المرضى وفق الجرعة

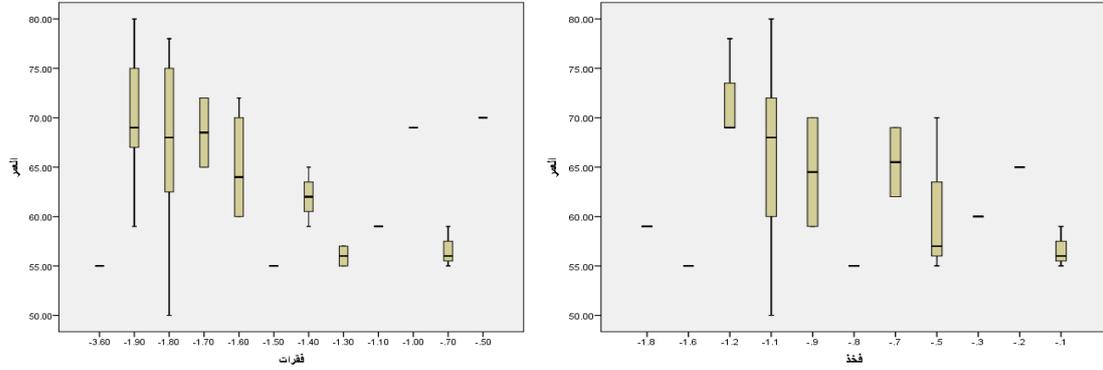
| | |
|--------|------------|
| الجرعة | عدد المرضى |
| 2.5 | 5 |
| 5 | 23 |
| 7.5 | 7 |

كان وسطي مدة الاستخدام للذكور 15 سنة وللإناث 17 سنة. يبين الجدول (3) المدة الوسطية للعلاج وفق المجموعات.

جدول (3) المدة الوسطية للعلاج وفق المجموعات

| | |
|-----------------|---------------------------|
| جرعة الوارفارين | متوسط مدة العلاج بالسنوات |
| 2.5 | 13 |
| 5 | 17 |
| 7.5 | 15 |

تم إجراء قياس الكثافة العظمية للمرضى بتقنية الـ DEXA على مستوى عنق الفخذ والفقرات القطنية والاعتماد على مقارنة القيم مع القيم للأشخاص المماثلين في العمر والجنس والعرق (Z-score). تم تدوين النتائج. يبين الشكل (2) توزع المرضى حسب قيم الكثافة العظمية على مستوى عنق الفخذ والفقرات القطنية.



شكل (2) توزع المرضى حسب قيم الكثافة العظمية على مستوى عنق الفخذ والفقرات القطنية

كانت القيمة الوسطية للكثافة المعدنية للعظم لدى الإناث والذكور كما في الجدول التالي جدول (4):

جدول (4) القيمة الوسطية للكثافة المعدنية للعظم لدى الإناث والذكور

| Z score | | |
|---------|-------|------|
| فقرات | فخذ | |
| -1.84 | -1.09 | أنثى |
| -1.39 | -0.60 | ذكر |

النتائج:

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS نسخة 25 اعتماداً على اختبار t-student's للعينات المستقلة. بالنسبة للعلاقة ما بين العلاج بالورفارين ونقص الكثافة العظمية، تبين وجود علاقة على الشكل التالي:

1. تبين بدراسة العلاقة ما بين الجرعة ونقص الكثافة العظمية عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين الجرعة والكثافة العظمية للفقرات القطنية وعنق الفخذ ضمن حدود الجرعة المدروسة (2.5 حتى 7.5 مغ).
2. لم نجد بدراسة العلاقة ما بين العمر وأثر الورفارين على الكثافة العظمية اختلاف في أثر الورفارين بشكل مستقل عن الجرعة أو المدة أي لا علاقة هامة إحصائياً ما بين عمر المريض وما بين درجة انخفاض الكثافة أثناء التميع.

3. تبين بدراسة العلاقة ما بين مدة استخدام الورفارين وبين الكثافة العظمية وجود علاقة هامة إحصائياً بين

مدة استخدام الورفارين والكثافة العظمية على مستوى الفقرات القطنية وعنق الفخذ.

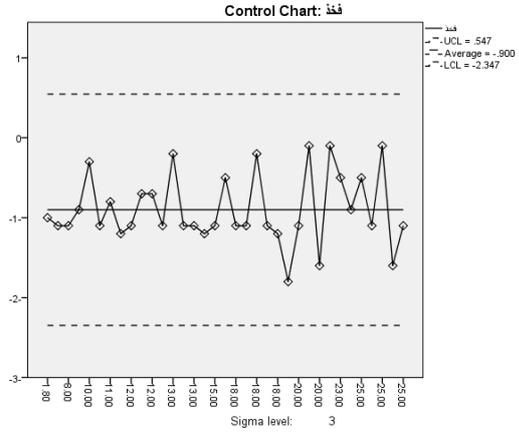
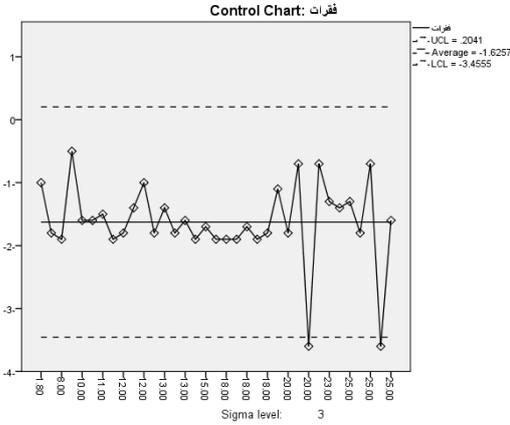
يظهر الجدول (5) الدراسة الإحصائية والنتائج وفق اختبار t-student's للعينات المستقلة.

جدول (5) الدراسة الإحصائية والنتائج وفق اختبار student's t- للعينات المستقلة

| Source | Dependent Variable | Type III Sum of Squares | Df | Mean Square | F | Sig. |
|-----------------|--------------------|-------------------------|----|-------------|--------|------|
| Corrected Model | فخذ | 5.978 ^a | 21 | .285 | 7.676 | .000 |
| | فقرات | 11.975 ^b | 21 | .570 | 4.004 | .007 |
| Intercept | فخذ | 1.447 | 1 | 1.447 | 39.022 | .000 |
| | فقرات | 3.944 | 1 | 3.944 | 27.694 | .000 |
| مدة | فخذ | .002 | 1 | .002 | .055 | .000 |
| | فقرات | .009 | 1 | .009 | .060 | .000 |
| الجرعة | فخذ | 1.910 | 2 | .955 | 25.748 | .818 |
| | فقرات | 3.245 | 2 | 1.622 | 11.391 | .810 |
| العمر | فخذ | 1.916 | 13 | .147 | 3.975 | .009 |
| | فقرات | 3.539 | 13 | .272 | 1.911 | .128 |
| العمر * الجرعة | فخذ | 1.167 | 5 | .233 | 6.291 | .004 |
| | فقرات | 3.931 | 5 | .786 | 5.521 | .006 |

a. R Squared = .925 (Adjusted R Squared = .805)

b. R Squared = .866 (Adjusted R Squared = .650)



الشكلين (4,3): يظهران توزيع قيمة Z score حسب مدة العلاج بالوارفارين

الجدول (6): مقارنة بين مدة العلاج بالوارفارين وقيمة Z score

| Z score | | عدد المرضى | |
|---------|-------|------------|--------------------------|
| فقرات | فخذ | | |
| -1.80 | -1.10 | 1 | أقل أو يساوي خمس سنوات |
| -1.46 | -0.74 | 5 | أكبر من خمس حتى 10 سنوات |
| -1.64 | -0.90 | 12 | أكبر من 10 وحتى 15 سنة |
| -1.97 | -0.94 | 10 | أكبر من 15 وحتى 20 سنة |
| -1.67 | -0.83 | 7 | أكبر من 20 وحتى 25 سنة |
| -1.71 | -0.90 | 16.23 | المتوسط |
| .000 | .000 | | P-value |

المناقشة:

تبين من خلال التحليل الإحصائي أن العامل الأهم في حدوث انخفاض الكثافة العظمية للمرضى المميعين بالوارفارين هو مدة العلاج بالوارفارين وليس هناك علاقة ما بين الجرعة وحدث نقص الكثافة العظمية فيمكن القول أن لا علاقة للجرعات بحدوث انخفاض الكثافة العظمية أو بشدتها. وهذا يمكن تفسيره من خلال الآلية التي يعمل بها الوارفارين من خلال تثبيط عملية كريسلة جزيئات حمض الغلوتاميك للبروتينات التي تعتمد على الفيتامين ك لذلك بالضبط يحدث فشل في عملية اصطناع عوامل التخثر.^[1,2,5] يتسبب الوارفارين بنقص أو عدم كريسلة الاوستيوكالسين وهذا الشكل من الاوستيوكالسين لا يندمج في المطرق العظمي ولكنه يُطلق وبشكل تام في الدوران، هذه الحديثة غير متعلقة بالجرعة لأن عملية التثبيط هذه تحدث حتى على قيم زمن بروترومين دون المستوى العلاجي مما يعني أن الوارفارين وبشكل مستقل عن جرعته يسبب نقصاً في مستويات الاوستيوكالسين الخاضع لعملية الكريسلة وبالتالي نقص في مستوياته ضمن العظام واضطراب في عملية التمعدن، هذا الأمر متفاوت بين مريض وآخر ولا يمكن ربطه بشكل مباشر بالجرعة لكن يمكن ربطه بالمدة من خلال الحدوث المتعدد لنقص الكريسلة هذه ما يقود لنقص مزمن في الاوستيوكالسين الخاضع للكريسلة وبالتالي اضطراب في البناء الكولاجيني ونقص في عملية إدغام الكلس في البنى البروتينية المتعلقة وبشدة بتوافر الاوستيوكالسين الخاضع للكريسلة [3,4,6,7,10].

تبين من خلال الدراسة الإحصائية كذلك وجود علاقة هامة إحصائياً ما بين العمر ونقص الكثافة العظمية على مستوى الفخذ وهو ما يمكن تفسيره بنقص الكثافة العظمية نتيجة التقدم بالعمر (الترقق نمط II). كذلك تبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين جداء العمر بالجرعة ونقص الكثافة العظمية.

الاستنتاجات والتوصيات :

1. يؤدي العلاج بالوارفارين بالجرعات الدوائية المؤدية لدرجة التميع العلاجية إلى نقص الكثافة العظمية وبشكل خاص على مستوى الفقرات.
2. مدة العلاج بالوارفارين (بالجرعات الدوائية المؤدية لدرجة التميع العلاجية) لها الدور الأكبر في نقص الكثافة العظمية الحاصل.
3. نوصي بناءً على هذه الدراسة بقياس الكثافة العظمية بشكل دوري للمرضى المميعين بالوارفارين سنوياً.

المراجع:

- 1- **Steven M. Plaza, and Davis W. Lamson**, *Alternative Medicine Review, Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis*, Volume 10, Number 1, 2005.
- 2- Zahra REZAIYAZDI, HomaFALSOLEIMAN, Mohammad KHAJEHDALUEE, Masoud SAGHAFI and Elham MOKHTARI-AMIRMAJDI. *Reduced bone density in patients on long-term warfarin. International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12: 130–135. ORIGINAL ARTICLE.
- 3- SayakaNambaMinako Yamaoka-Tojo , TakehiroHashikata , Yuki Ikeda , Lisa Kitasato , Takuya Hashimoto et al. *Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis*, *BBA Clinical* 4 (2015) 76–80. journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/bba-clinical/> . ScienceDirect.
- 4- AseelHadiAbdulameer, Syed Azhar Bin Syed Sulaiman, Muhamad Bin Sk Abdul Kader. *An Assessment of Osteoporotic Conditions among Users and Non-Users of Warfarin: A Case-Control Study*. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017 Mar, Vol-11(3): OC21-OC24. Original Article. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23829.9483.
- 5- Brian F. Gage, MD, MSc; Elena Birman-Deych, MS; Martha J. Radford, MD; David S. Nilasena, MD, MSPH, MS; Ellen F. Binder, MD. *Risk of Osteoporotic Fracture in Elderly Patients Taking Warfarin, Results From the National Registry of Atrial Fibrillation 2*, (REPRINTED) *ARCH INTERN MED*/VOL 166, JAN 23, 2006. www.archinternmed.com. 2006 American Medical Association.
- 6- Tomasz Zapolski, AndrzejWysokiński. *Safety of pharmacotherapy of osteoporosis in cardiology patients*. *Cardiology Journal*, 2010, Vol. 17, No. 4, pp. 335–343 , ISSN 1897–5593. REVIEW ARTICLE. Medical University of Lublin.
- 7- Claudine Woo, PhD MPH, Linda L. Chang, PharmD, Susan K. Ewing, MS, and Douglas C. Bauer, MD. *Single-point Assessment of Warfarin Use and Risk of Osteoporosis in Elderly Men* 2008 July 56(7): 1171–1176. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01786.x. *J Am Geriatr Soc*. Author manuscript; available in PMC 2009 September 28.
- 8- Simon RR, Beaudin SM, Johnston M, Walton KJ, Shaughnessy SG. *Long-term treatment with sodium warfarin results in decreased femoral bone strength and cancellous bone volume in rats*. *Thrombosis Res*. 2002;105:353–58.
- 9- K. Ferrière R. Rizzoli . *Anticoagulants et risqué d'ostéoporose* , *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32325
- 10- Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. *Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin : Results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2.. Arch Intern Med* 2006;166: 241-6.
- 11- Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. *Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture*. *Arch Intern Med* 1999;159:1750-6.
- 12- . Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR . *Warfarine use and risk for osteoporosis in elderly women*. *Ann Intern Med* 1998;128:829-32.
- 13- Pilon D, Castilloux AM, Dorais M, Le Lorier J . *Oral anticoagulants and the risk of osteoporotic fractures among elderly*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13: 289-94.