



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

تقييم الفائدة العلاجية للمشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي عند مرضى ذات الرئة المشفوية

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا
د. فياض سليمان المحمد ناصر

بإشراف
المُدَرِّس الدكتور
حسام البردان

2024 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأتني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكثبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمةُ الجداول
VI	قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ
VII	قائمة الاختصاراتِ
VIII	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
16	الباب الثاني: القسم النظري
17	الفصل الأول: مقدّمة عن ذاتِ الرئةِ المشفويَّةِ
17	1-1- مقدّمة
18	1-2- تعاريف
19	1-3- الوبائيات
21	1-4- الأمراضِ
22	1-5- الإنذار
23	1-6- العواملُ المرضيةُ
25	1-7- العواملُ المرضيةُ المقاومةُ للأدويةِ المتعدّدة
29	الفصل الثاني: تشخيصُ ذاتِ الرئةِ المشفويَّةِ
29	2-1- نظرةُ عامّةٌ على التشخيصِ
30	2-2- طرائقُ التصويرِ
36	2-3- التشخيصُ السببيُّ الميكروبيولوجيُّ
38	2-4- الواسماتُ الحيويَّةُ
38	2-5- اختباراتُ التشخيصِ الجزيئي
39	الفصل الثالث: علاجُ ذاتِ الرئةِ المشفويَّةِ
39	3-1- العلاجُ التجريبيُّ
42	3-2- أنظمةُ العلاجِ التجريبي
49	3-3- العلاجُ الموجّهُ بنتائجِ الزرعِ
51	3-4- مدّةُ العلاجِ
51	3-5- التحويلُ إلى الصّادّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ

52	الفصل الرابع: الكولستين الإنشافي في علاج ذات الرئة المشفوية
52	4-1- الصادات الحيوية الإنشافية
54	4-2- مقدمة عن الكولستين
56	4-3- الفوائد المحتملة للكولستين الإنشافي
57	4-4- الجرعة والإعطاء
58	4-5- تقنية الإرداد
62	الباب الثالث: القسم العملي
63	الفصل الأول: هدف البحث وطريقته إجرائه
63	1-1- هدف البحث
63	1-2- خلفية البحث وأهميته
65	1-3- مناهج البحث وأدواته
72	الفصل الثاني: نتائج البحث
72	2-1- الخصائص القاعدية لمرضى البحث
74	2-2- مقارنة خصائص المرضى وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين
81	2-3- خصائص العلاج بالكولستين
83	2-4- التحاليل المخبرية
85	2-5- نتائج علاج ذات الرئة
90	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية
95	الفصل الرابع: الخلاصة، والمحددات، والتوصيات
95	4-1- الخلاصة
95	4-2- المحددات
96	4-3- التوصيات
97	المراجع
105	الملاحق
107	Abstract

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
27	عوامل الخطر لمقاومة الأدوية المتعددة والوفيات في HAP	1
30	حرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS)	2
34	طرائق الحصول على عينات الجهاز التنفسي السفلي	3
68	حرز تقويم القصور العضوي المتسلسل (SOFA)	4
72	توزع مرضى البحث وفقاً للجنس	5
72	توزع مرضى البحث وفقاً لنوع ذات الرئة المشفوية	6
73	توزع مرضى البحث وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين	7
64	مقارنة متوسط العمر وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين	8
75	مقارنة نوع ذات الرئة المشفوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين	9
76	مقارنة الأمراض المرافقة بين مجموعتي العلاج بالكولستين	10
77	مقارنة أسباب القبول في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين	11
77	مقارنة متوسط حرز SOFA قبل العلاج وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين	12
78	مقارنة الجراثيم المعزولة بين مجموعتي العلاج بالكولستين	13
79	مقارنة توزع الحالة المناعية بين مجموعتي العلاج بالكولستين	14
80	مقارنة استخدام الصادات الحيوية الجهازية الأخرى غير الكولستين	15
81	مقارنة متوسط الجرعة اليومية من الكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث	16
82	مقارنة متوسط مدة العلاج بالكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث	17
83	مقارنة متوسط التحاليل المخبرية بين مجموعتي البحث	18
83	مقارنة متوسط التحاليل قبل وبعد العلاج بالكولستين الوريدي لوحده	19
84	مقارنة متوسط التحاليل قبل وبعد العلاج بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي	20
85	مقارنة توزع تحقيق الشفاء السريري بين مجموعتي العلاج بالكولستين	21
86	مقارنة توزع حدوث الوفاة في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين	22
87	مقارنة متوسط مدة الإقامة في المستشفى بين مجموعتي البحث	23
88	مقارنة توزع حدوث السمية الكلوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين	24
89	مقارنة توزع حدوث السمية العصبية بين مجموعتي العلاج بالكولستين	25
94	مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية	26

قائمة الأشكال والرسوم البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	المناطق الشائعة للدراسة في التصوير الصدوي للرئة	33
2	العلامات الشائعة في التصوير الصدوي للرئة	34
3	دور التصوير المقطعي المحوسب للصدر في تشخيص ذات الرئة المشفوية	35
4	خوارزمية العلاج التجريبي لذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP)	47
5	خوارزمية العلاج التجريبي لذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP)	48
6	رسم لمواقع وضع أجهزة الإرداذ بالنسبة لإدارة المنفسة	61
7	توزع مرضى البحث وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين	73
8	مقارنة الجراثيم المعزولة بين مجموعتي العلاج بالكولستين	78
9	مقارنة توزع تحقيق الشفاء السريري بين مجموعتي العلاج بالكولستين	85
10	مقارنة حدوث الوفاة في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين	86
11	مقارنة توزع حدوث السمية الكلوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين	88

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AB	air bronchogram	الارتسائم القصبي الهوائي
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	التقويم الفزيولوجي الحاد والصحة المزمنة
ARDS	acute respiratory distress syndrome	متلازمة الكرب التنفسي الحاد
ATS	American Thoracic Society	للجمعية الأمريكية لأمراض الصدر
BAL	bronchoalveolar lavage	الغسالة القصبيّة السخية
CAP	community-acquired pneumonia	ذات الرئة المكتسبة في المجتمع
CDC	Centers for Disease Prevention and Control	مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها
CFU	colony forming units	وحدات تشكيل المستعمرة
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score	حرز الإنتان الرئوي السريري
CRP	C-reactive protein	البروتين التفاعلي C
CT	computed tomography	التصوير المقطعي المحوسب
CXR	chest X-ray	الأشعة السينية للصدر
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	الأكسجة الغشائية خارج الجسم
ESBL	extended-spectrum beta-lactamase	بيتا لاكتاماز ممتد الطيف
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	الجمعية الأوروبية لعلم الميكروبيولوجيا السريرية والأمراض الانتانية
HAP	hospital-acquired pneumonia	ذات الرئة المكتسبة في المستشفى
HCAP	health care-associated pneumonia	ذات الرئة المرتبطة بالرعاية الصحية
ICU	intensive care unit	وحدة العناية المركزة
IDSA	Infectious Diseases Society of America	الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية
MDR	multidrug-resistant	المقاومة للأدوية المتعددة
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسلين
MSSA	methicillin-sensitive Staphylococcus aureus	العنقوديات المذهبة الحساسة للميثيسلين
NIPPV	non-invasive positive pressure ventilation	التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي
PL	pleural line	الخط الجنبي
PSB	protected specimen brush	العينات المحمية بالفرشاة
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	جرز تقويم القصور العضوي المتسلسل
SPC	subpleural consolidation	التكثف تحت الجنب
TLAL	tissue-like appearance of the lung	مظهر يشبه الأنسجة في الرئة
VAP	ventilator-associated pneumonia	ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة
WBC	white blood cells	كريات الدم البيضاء

المُلخَص

الخلفية: ذات الرئة المشفوية سببٌ شائعٌ للمراضة والوفيات المرتبطة بالمستشفى في جميع أنحاء العالم. قادت الانتشار الكبير لذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) إلى إعادة استخدام الكولستين.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية وسلامة مشاركة الكولستين الإنشافي والكولستين الوريدي مع الكولستين الوريدي وحده في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

المواد والطرائق: كانت هذه دراسة حشدية استقبلية للبالغين المصابين بذات الرئة المشفوية الذين تلقوا الكولستين الوريدي لوحده أو بالتشارك مع الكولستين الإنشافي في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، سوريا خلال الفترة ما بين تشرين الأول 2022 وتشرين الأول 2023. كانت نقطة النهاية الأولية هي الشفاء السريري في نهاية العلاج. وشملت نقاط النهاية الثانوية الوفيات داخل المستشفى، وطول مدة الإقامة في المستشفى، والسمية العصبية، والسمية الكلوية.

النتائج: شملت الدراسة 109 مرضى: تلقى 42 مريضاً الكولستين الوريدي والإنشافي معاً وتلقى 67 مريضاً الكولستين الوريدي لوحده. كانت الخصائص القاعدية متماثلة بين المجموعتين. تحقق الشفاء السريري في 27 (64.3%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً وفي 30 (44.8%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده ($P=0.047$). كان معدل الوفيات داخل المستشفى (46.3% مقابل 35.7%، $P=0.277$) أعلى في المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده، ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً. حدثت السمية الكلوية في 21% من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً وفي 26.8% من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده ($P=0.521$).

الاستنتاج: يمكن اعتبار الكولستين الإنشافي علاجاً مساعداً للكولستين الوريدي لعلاج المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

الكلمات المفتاحية: الكولستين، إنشافي، وريدي، ذات رئة، مقاومة الأدوية المتعددة

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

ذات الرئة المشفوية (nosocomial pneumonia) هي حدثية التهابية رئوية من أصل إنتاني تكون غائبة في وقت دخول المستشفى، تتطور ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (hospital-acquired pneumonia) (HAP) بعد مرور أكثر من 48 ساعة والتي لا يبدو أنها كانت في فترة الحضانة وقت قبول المريض. تُعد ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (ventilator-associated pneumonia) (VAP) مجموعة فرعية مهمة من ذات الرئة المشفوية والتي تتطور لدى المرضى الخاضعين للتثبيبات الرغامي الموضوعين على التهوية الآلية لأكثر من 48 ساعة^[1]. تؤثر VAP على 10 إلى 20% من المرضى الذين يتلقون التهوية الآلية لأكثر من 48 ساعة، وتمثل أكثر من 80% من حالات ذات الرئة المكتسبة في وحدة العناية المركزة. لكلا النوعين من ذات الرئة أهمية كبيرة سريرياً، ليس فقط بسبب ارتفاع معدل المراضة والوفيات^[2]، ولكن أيضاً بسبب تأثيرهما على نوعية الحياة، وزيادة الإنفاق، والاستهلاك العالي لموارد الرعاية الصحية^[3].

في السنوات الأخيرة، مع التطبيق السريري واسع الانتشار للصادات الحيوية واسعة الطيف وضعف السيطرة على الإنتانات المشفوية، زاد معدل المقاومة الجرثومية عاماً بعد عام، الأمر الذي أصبح مشكلة عالمية خطيرة. على وجه الخصوص، زاد معدل اكتشاف الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (multidrug-resistant) (MDR) زيادة سريعة، ما يُشكل تحدياً كبيراً للعلاج السريري المضاد للإنتان^[4]. من بينها، تعد الكليبسيلا الرئوية المقاومة للكاربابينيم، والراكدة البومانية (Acinetobacter baumannii) المقاومة للكاربابينيم، والزائفة الزنجارية (Pseudomonas aeruginosa) المقاومة للكاربابينيم خطيرة على وجه الخصوص، وفي غياب الأدوية الفعالة المضادة للجراثيم، يمكن أن يصل معدل الوفيات إلى 45-50%^[5] [6].

تعدُّ ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) وباءً متزايداً على مدى العقود العديدة الماضية وترتبطُ بزيادة كبيرة في معدلاتِ المراضة، والوفيات، وتكاليفِ الرعاية الصحية^[7]. هذا، إلى جانبِ الخياراتِ العلاجية المحدودة للعواملِ المُمرضة سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة قيد التطوير حالياً، دفع الأطباء إلى إعادة النظر في الصَّاد الحيوي كولستين (colistin) كعلاجٍ أخيرٍ نظراً إلى نشاطه المُحتَمَل ضدَّ هذه السُّلالاتِ المقاومة^[8].

ينتمي الكولستين إلى زمرة البوليميكسينات (polymyxins) التي عُزلت لأول مرة من جراثيم *Bacillus Colistinum* في عام 1949^[9]. البوليميكسينات هي زمرة من الصَّادات الحيوية عديدة الببتيد والتي تتضمنُ خمسة مركَّباتٍ كيميائيةٍ مُختلفة (البوليميكسينات A، B، C، D، E). استُخدمَ اثنانٍ فقط منهم، بوليميكسين B وبوليميكسين E (الكولستين)، في الممارسة السريرية. يرتبطُ الكولستين بغشاءِ الخلية الجرثومية سلبية غرام، ما يؤدي إلى انحلالِ الغشاءِ وخروجِ المحتوياتِ داخلِ الخلية والموتِ الخلوي في النهاية^[10]. معظمُ الجراثيم سلبية غرام حسَّاسةٌ للكولستين، بما في ذلك السُّلالاتِ المقاومة للأدوية المتعددة من الكليسيلا الرئوية، والزائدة البومانية، والزائفة الزنجارية، والإشريكية القولونية. ومع ذلك، فإنَّ أنواعَ المتقلبة (*Proteus*)، وأنواعَ النيسرية، وأنواعَ السَّرائية (*Serratia*)، وكذلك الجراثيم اللاهوائية، مقاومةٌ للكولستين^[11].

ثانياً: المشكلة البحثية

على الرغم من أنَّ الكولستين الوريدي قد استُخدمَ على نطاقٍ واسعٍ كعلاجٍ إنقاذيٍّ في تدبيرِ ذاتِ الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة، إلَّا أنَّ بُنيتهُ مُتعددة الكاتيونات/المُحبَّة للماء تحدُّ من اختراقه لبرانشيم الرئة خاصةً في حالاتِ المفرزاتِ الرئوية الغزيرة ووذمة الرئة^[12]. إضافةً إلى ذلك، فإنَّ السُّمية الكلوية المُحتَمَلة بسببِ ضعفِ الوظيفة الكلوية الاحتياطية لدى المرضى المُسنِّين والتفاعلاتِ الضارة ذاتِ السُّمية العصبية للبوليميكسينات هي عواملٌ رئيسيةٌ تحدُّ من تطبيقها السريري على نطاقٍ واسعٍ^[13]. يوفِّرُ الطَّريقُ الإنشافيُّ اختراقاً نسخياً عالياً مع حدٍّ أدنى من

الانتشار الجهازي. وبالتالي، يعمل الكولستين الإنشاقى نظرياً على تحسين الفعالية السريرية مع تقليل التأثيرات الجانبية الجهازية ومقاومة الصادات الحيوية^[14].

استُخدم الكولستين الإنشاقى بنجاح على مدى العقود القليلة الماضية في المرضى الذين يعانون من التليف الكيسي^[15]، ومع ذلك، فإن البيانات متضاربة وقليلة نسبياً حول فعاليته وسلامته كعامل مساعد للكولستين الوريدي في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية. فضلاً عن ذلك، لم تُنشر أي دراسة مقارنة حتى الآن في الجمهورية العربية السورية لتقييم سلامته وفعاليته في مرضى ذات الرئة المشفوية.

ثالثاً: التساؤلات

هل توجد فائدة علاجية في إضافة الكولستين بشكله الإنشاقى بالتزامن مع إعطائه بالطريق الوريدي في علاج مرضى ذات الرئة المشفوية المسببة بعصيات سلبية غرام مقاومة للأدوية المتعددة وحساسية على الكولستين؟

هل تعد إضافة الكولستين الإنشاقى إلى الكولستين الوريدي آمنة من ناحية السمية الكلوية والسمية العصبية؟

رابعاً: هدف البحث

الهدف الرئيسي: تحديد تأثير إضافة الكولستين الإنشاقى إلى البروتوكول العلاجي لذات الرئة المشفوية على معدل الوفيات في المستشفى، ومدة الاستشفاء، وحدوث الشفاء السريري.

الأهداف الثانوية: دراسة التأثيرات السمية (الكلوية والعصبية) لإضافة الكولستين الإنشاقى، وتحديد نسبة الوفيات بذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام MDR، وتحديد أشيع الجراثيم سلبية غرام MDR المتهمة بإحداث ذات الرئة المشفوية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي).

خامساً: أهمية البحث

أبلغت الدراسات الوبائية عن ارتفاع معدل الإصابة بذات الرئة المشفوية بالجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة بنسبة 15% إلى 24%^[16]، وقد توصلت دراسة العبء العالمي للمرض (Global Burden of Disease) لعام 2018 إلى أن ما يقرب من 2.3 مليون مريض في مختلف أنحاء العالم يموتون سنوياً بسبب ذات الرئة المشفوية بالجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة^[17]. لذلك، فإن البحث عن وسائل فعالة في علاج ذات الرئة المشفوية، وتقويم فعالية الوسائل المستخدمة قد يكون مفيداً في تخفيض نسبة الوفيات وفترة الاستشفاء. من ناحية أخرى، فإن استخدام الكولستين الإنشافي في علاج ذات الرئة المشفوية مكلف مادياً، ولا يأتي بدون تأثيرات جانبية سلبية، ومن هنا تأتي أهمية تقويم فعاليتها.

سادساً: مناهج البحث وأدواته

تصميم البحث: دراسة حشدية استقبلية (Prospective Cohort) في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق ما بين شهري تشرين الأول 2022 وتشرين الأول 2023. أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى المقبولون في أقسام الإسعاف، ووحدات العناية المركزة، والشعب الداخلية، في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين والذين طُوروا ذات رئة مشفوية (HAP أو VAP)، والذين أظهرت نتائج الزرع الجرثومي لديهم إصابتهم بجراثيم سلبية غرام مقاومة للأدوية المتعددة وحساسة على الكولستين، والذين تلقوا في علاجهم الكولستين الوريدي أو الكولستين الوريدي والإنشافي معاً لمدة لا تقل عن 48 ساعة.
- العمر 18 سنة وما فوق.
- موافقة المريض أو ذويه.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تلقوا الكولستين لمدة ≥ 48 ساعة.
- المرضى الذين تلقوا الكولستين بشكلٍ تخبريٍّ دون إجراء زرع جرثومي.
- المرضى الذين أظهرت نتائج الزرع لديهم إصاباتٍ بجراثيمٍ إيجابيةٍ غرام، أو كانت نتائج الزرع عقيمةً أو فطريةً.
- المرضى الذين توفوا لأسبابٍ أخرى غير ذات الرئة أو اختلاطاتها.
- المرضى الذين لديهم مصدرٌ إنتانيٌّ واضحٌ غيرٌ مسيطرٍ عليه قد يكون مسؤولاً عن عدم تراجع المشعرات الإنتانية.
- الحوامل.
- المرضى الذين لديهم سوابق توسع كيسي.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا أو ذوبهم الموافقة).

طريقة العمل:

جُمعت البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميع المرضى (أو ذوبهم عند الضرورة) على درايةٍ تامةٍ بالدراسة وقد أُخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية (مدرجة ضمن ملاحق البحث).

❖ جمع البيانات:

قام الباحثون في هذه الدراسة بتوثيق البيانات من خلال التواصل المباشر مع المريض أو ذوبه والعودة إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس

- الأمراضُ المرافقةُ
- سببُ القبولِ في المستشفى قبلَ تطوُّرِ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ
- نوعُ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ (HAP أو VAP)
- الحالةُ المناعيةُ
- بياناتُ الزرعِ الجرثومي لعيناتِ الجهازِ التنفسي بما في ذلك الجراثيمُ المعزولةُ وحساسيةُّ الصَّادَاتِ الحيويةِ
- الصَّادَاتُ الحيويةُ الأخرى غير الكولستين المُستخدمةُ بشكلٍ متزامنٍ للمريض
- جرعاتُ الكولستين ومُدَّةُ استخدامهِ
- التَّقْوِيمُ المخبريُّ قبلَ البدءِ بالعلاجِ بالكولستين: تعدادُ الكرياتِ البيضِ (white blood cells)
- البروتين التفاعلي C (C-reactive protein) (CRP)، الكرياتينين
- التَّقْوِيمُ المخبريُّ عندَ الانتهاءِ من العلاجِ بالكولستين: تعدادُ الكرياتِ البيضِ (WBC)، البروتين التفاعلي C (CRP)، الكرياتينين
- جرُّرُ تقويمِ القصورِ العضوي المُتسلسلِ (Sequential Organ Failure Assessment) (SOFA) عندَ البدءِ بالعلاجِ بالكولستين

❖ تعريفاتُ البحثِ:

تشخيصُ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ: شُخِّصت ذاتُ الرئةِ بناءً على وجودِ ارتشاحٍ رئويٍّ جديدٍ بالإضافةِ إلى اثنين على الأقلٍّ ممَّا يلي [7]:

- بدايةٌ جديدةٌ للحمى
- زيادةٌ في عددِ كرياتِ الدَّمِ البيضاءِ
- مفرزاتٌ قصبيةٌ قيحيةٌ
- انخفاضٌ في الأكسجة

عُرِفَت ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) على أنها ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من دخول المستشفى، والتي لا يبدو أنها كانت في فترة الحضانة في وقت قبول المريض. في حين عُرِفَت ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) على أنها ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من التنبيب الرغامى، تتضمن VAP أيضاً ذات الرئة المكتسبة في المستشفى التي تحدث في غضون 48 ساعة من نزع الأنبوب الرغامى [17].

اعتُبرت العوامل المُمرضة مقاومةً للأدوية المتعددة (MDR) إذا كانت غير حساسةٍ لعاملٍ واحدٍ على الأقل في ثلاث فئاتٍ أو أكثر من الصّادات الحيوية التي عادةً ما يكون العاملُ الممرضُ حسّاساً لها.

❖ النتائج (Outcome):

كانت النتيجة الأولى هي حدوث الشفاء السريري: عُرِفَ الشفاء السريري على أنه زوال الأعراض والعلامات الأولى للإنتان بما في ذلك عودة عدد كريات الدم البيضاء والـ CRP ودرجة الحرارة إلى المجال الطبيعي بنهاية العلاج بالكولستين.

وشملت النتائج الثانوية:

- السُميّة الكلويّة: استُخدمت معايير RIFLE لتقويم وظائف الكلية، واعتُبرت الزيادة بمقدار ≤ 1.5 أضعاف في مستويات الكرياتينين من القيمة القاعدية إلى نهاية العلاج تُمثل أديةً كلويّةً حادةً [18].
- السُميّة العصبيّة: عُرِفَت على أنها حدوث أيٍّ ممّا يلي أثناء العلاج: الرنح، أو التخلّطُ الذهني، أو الدوأم، أو الحصار العصبي العضلي، أو الاضطرابات البصريّة [19].
- مدّة الإقامة في المستشفى
- الوفيات في المستشفى التي تُعزى إلى ذات الرئة المشفوية بالجراثيم سلبية غرام MDR.

سابعاً: الدراسات المرجعية

1- دراسة Doshi وزملائها [20]

عنوان الدراسة:

Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study

وهي دراسة حشدية راجعة متعددة المراكز أجرتها Neha M Doshi وزملاؤها في الولايات المتحدة الأمريكية ونشرت في عام 2013 في مجلة BMC Anesthesiology. كان الهدف هو دراسة تأثير إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي في علاج ذات الرئة الناجمة عن سلبيات غرام المقاومة للأدوية المتعددة في المرضى الحرجين.

شملت الدراسة 95 مريضاً: تلقى 44 مريضاً الكولستين الوريدي والإنشافي معاً، وتلقى 51 مريضاً الكولستين الوريدي وحده. كانت نقطة النهاية الأولية هي الشفاء السريري في نهاية العلاج بالكولستين. شملت نقاط النهاية الثانوية الشفاء الميكروبيولوجي، ومدة التهوية الآلية، ومدة البقاء في المستشفى، والوفيات داخل المستشفى.

في النتائج: كانت الخصائص القاعدية متماثلة بين المجموعتين. حقق 20 مريضاً (39.2%) من الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده و 24 مريضاً (54.5%) من الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً شفاءً سريرياً ($P=0.135$). لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً في معدلات الشفاء الميكروبيولوجي بين مجموعة الكولستين الوريدي ومجموعة الكولستين الوريدي والإنشافي معاً (40.7% مقابل 44.4%، $P=0.805$). أظهرت مجموعة الكولستين الوريدي وجود اتجاه نحو ارتفاع معدل الوفيات الناجمة عن ذات الرئة (70.4% مقابل 40%، $p=0.055$).

خُلصَت الدَّراسةُ إلى أنَّ إضافةَ الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي قد تُحسِّنُ الشِّفاءَ السريريَّ والوفياتِ للمرضى الحرجين الذين يعانون من ذات الرئة النَّاجمة عن سلبيَّاتِ غرام المقاومة للأدوية المتعدِّدة.

2- دراسة Demirdal وزملائه [18]

عنوانُ الدَّراسةِ:

Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*?

وهي دراسة حالة-شاهد راجعة أجراها Tuna Demirdal وزملاؤه في تركيا ونُشرت في عام 2016 في مجلَّة Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. كانَ الهدفُ من الدَّراسةِ هو تقييمُ ومقارنةُ النَّتائجِ السريريَّةِ والميكروبيولوجيَّةِ بينَ مرضى ذاتِ الرئةِ المشفويَّةِ النَّاجمةِ عن الرَّاكدةِ البومانيَّةِ (*Acinetobacter baumannii*) الذين يتلقَّون الكولستين الوريدي فقط وأولئك الذين يتلقَّون الكولستين الوريدي والإنشافي معاً.

تمَّت مطابقةُ 80 مريضاً تلقَّوا الكولستين الوريدي فقط مع 43 مريضاً تلقَّوا الكولستين الوريدي جنباً إلى جنبٍ مع الكولستين الإنشافي.

في النَّتائجِ، في 97.6% من المرضى أُعطِيَ الكولستين مع صادِّ حيويٍّ إضافيٍّ واحدٍ على الأقلِّ. وكانَ أكثرُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ التي أُعطيت بشكلٍ مُشاركٍ هي الكاربابينيمات (79.7%). لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائياً بين المجموعتين من حيثِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى المشاركةِ للكولستين ($P>0.05$). لوحِظَت أذيةٌ الكلية الحادة في 53.8% من المرضى الذين تلقَّوا الكولستين الوريدي فقط و 48.8% من المرضى الذين تلقَّوا الكولستين الوريدي مع الإنشافي ($P=0.603$). لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائياً بين المجموعتين من حيثِ النَّجاحِ السريري ($P=0.974$)، والفشلِ السريري ($P=0.291$)، أو النكس

($P=0.094$). فقط، لوحظ وجود معدل تحسن سريري جزئي أعلى بفرق مهم إحصائياً في مجموعة الكولستين الوريدي ($P=0.009$). لم يلاحظ أي فرق مهم إحصائياً بين المجموعتين من حيث الشفاء الميكروبيولوجي ($P=0.712$). كان معدل الوفيات لمدة شهر واحد متقارباً بين مجموعة الكولستين الوريدي فقط (47.5%) ومجموعة الكولستين الوريدي والإنشافي معاً (53.5%) ($P=0.526$).

خُصت الدراسة إلى أن مشاركة الكولستين الإنشافي مع الكولستين الوريدي لم يكن لها فائدة علاجية إضافية من حيث النتائج السريرية أو الميكروبيولوجية.

3- دراسة Bogovic وزملائها [21]

عنوان الدراسة:

Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia

وهي دراسة حشدية راجعة وحيدة المركز أجرتها Tajana Bogovic وزملائها في كرواتيا ونُشرت في عام 2014 في مجلة Signa Vitae. كان الهدف من الدراسة هو تقويم النتائج المرتبطة باستخدام مشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي مقابل الكولستين الوريدي فقط في المرضى الذين يعانون ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) الناجمة عن سلبيات غرام المقاومة للأدوية المتعددة.

قُسم المرضى إلى مجموعتين، وفقاً لاستخدامهم للصادات الحيوية. ضمت المجموعة الأولى المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي (8 مرضى)، وضمت المجموعة الثانية المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي فقط (23 مريض).

في النتائج، كانت الخصائص الديموغرافية والسريرية والمتعلقة بالعوامل المرضية سلبية غرام المعزولة متشابهة بين المجموعتين، باستثناء الكلبسيلا الرئوية، والتي كانت أعلى في مجموعة الكولستين

الوريدي فقط. لم يُلاحظ أي فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بمعدل الوفيات في وحدة العناية المركزة ($P=0.951$)، أو الخمج ($P=0.474$)، أو متلازمة الكرب التنفسي الحاد ($P=0.548$)، أو طول مدة الإقامة في وحدة العناية المركزة ($P=0.686$) وطول مدة التهوية الآلية ($P=0.858$). وُجد فرق ذو دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقضاء على العوامل الممرضة في الزروع التنفسية ($P=0.018$).

خلصت الدراسة إلى أن إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي في VAP الناجمة عن سلبيات غرام المقاومة للأدوية المتعددة يُحسن النتائج الميكروبيولوجية، لكنه لا يُحسن معدل الوفيات في وحدة العناية المركزة لدى هؤلاء المرضى. وجد الباحثون أن هناك ما يُبرر إجراء تجارب مستقبلية أكبر لتأكيد فائدة الكولستين الإنشافي المساعد كعلاج لـ VAP الناجمة عن سلبيات غرام المقاومة للأدوية المتعددة.

4- دراسة Almangoura وزملائه [19]

عنوان الدراسة:

Aerosolized plus intravenous colistin vs. intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study

وهي دراسة حشدية راجعة أجراها Thamer A. Almangoura وزملاؤه في المملكة العربية السعودية ونُشرت في عام 2021 في مجلة International Journal of Infectious Diseases. كان الهدف من الدراسة هو مقارنة فعالية وسلامة مشاركة الكولستين الإنشافي والكولستين الوريدي مع الكولستين الوريدي وحده في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

شملت الدراسة 135 مريضاً: تلقى 65 مريضاً الكولستين الوريدي والإنشافي معاً، وتلقى 70 مريضاً الكولستين الوريدي وحده. كانت نقطة النهاية الأولى هي الشفاء السريري في نهاية العلاج. وشملت نقاط النهاية الثانوية القضاء الميكروبيولوجي على الجراثيم، والوفيات داخل المستشفى، والسُممية الكلوية.

في النتائج، كانت الخصائص القاعدية متماثلة بين المجموعتين. تحقق الشفاء السريري في 42 (65%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً وفي 26 (37%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده ($P=0.01$). من بين إجمالي 88 مريضاً كانوا قابليين للتقويم الميكروبيولوجي، حقق 27 (42%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً و12 (17%) من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده قضاء ميكروبيولوجياً ناجحاً للجراثيم ($P=0.022$). كان معدل الوفيات داخل المستشفى (43% مقابل 59%، $P=0.072$) أعلى في المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده، ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً. حدثت أذية الكلية في 31% من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي معاً وفي 41% من المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي وحده ($P=0.198$).

خلصت الدراسة إلى أنه يمكن اعتبار الكولستين الإنشافي علاجاً مساعداً للكولستين الوريدي لعلاج المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

5- دراسة Cui وزملائه [22]

عنوان الدراسة:

Comparison of different colistin regimens for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis

وهي مراجعة منهجية وتحليل تلوي أجراه HM Cui وزملاؤه في الصين ونُشرت في عام 2021 في مجلة European Review for Medical and Pharmacological Sciences. كان الهدف هو مقارنة النتائج السريرية، والمرضية، والوفيات لدى مرضى ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة والذين يتلقون إما الكولستين الوريدي أو مشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي. أُجري بحث منهجي للأدبيات الأكاديمية وفقاً للمبادئ التوجيهية PRISMA عبر خمس قواعد بيانات (شبكة العلوم، EMBASE، CENTRAL، Scopus، MEDLINE). أجرى الباحثون تحليلاً تلويًا عشوائيًا للتأثير لمقارنة النتائج مثل معدل الشفاء السريري، والقضاء الميكروبيولوجي على الجراثيم، والسُممية الكلوية، والوفيات الإجمالية لدى مرضى ذات الرئة المشفوية بالجراثيم MDR والذين يتلقون الكولستين بطرائق مختلفة (وريدياً، أو إنشاقياً، أو مشاركة العلاج الوريدي والإنشافي).

في النتائج: من أصل 963 دراسة، وجد الباحثون 16 دراسة مؤهلة تضم 1651 مريضاً بمتوسط عمر بلغ 61.6 ± 7.7 سنة. كشف التحليل التلوي عن ارتفاع معدلات الشفاء السريري (نسبة الأرجحية 1.61) والقضاء الميكروبيولوجي على الجراثيم (نسبة الأرجحية 1.37) في المرضى الذين يتلقون مشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي مقارنةً بأولئك الذين يتلقون الكولستين الوريدي وحده. كشفت تحليلات إضافية عن ارتفاع معدلات السُممية الكلوية (نسبة الأرجحية 1.3) والوفيات (نسبة

الأرجحية 1.44) في المرضى الذين يتلقون الكولستين الوريدي مقارنة بأولئك الذين يتلقون مشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي.

خلصت الدراسة إلى وجود أدلة تُظهر تحسُّن النتائج السريرية، والمراضة، والوفيات في مرضى ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة الذين يتلقون الكولستين الإنشافي أو مشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي مقارنة بأولئك الذين يتلقون الكولستين الوريدي وحده.

ثامناً: مكوّنات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، مقدمة عن ذات الرئة المشفوية:** ويتحدّث عن تعريف ذات الرئة المشفوية وأنواعها وتعريف مقاومة الصّادات. يعرض الفصل معلومات عن وبائيات، وإنذار، وإمراضية ذات الرئة المشفوية. يشرح الفصل العوامل الممرضة المُسببة لذات الرئة المشفوية ويعرض بشكل مفصّل عوامل الخطر للإصابة بالعوامل الممرضة المقاومة للأدوية المتعددة في كلٍّ من HAP و VAP.

- **الفصل الثاني، تشخيص ذات الرئة المشفوية:** ويتحدّث عن المظاهر السريرية للمرض وطرائق التشخيص مثل الأشعة السينية للصدر، والتصوير الصدوي، والتصوير المقطعي المحوسب. يعرض الفصل أيضاً طرائق التشخيص الميكروبيولوجي، والواسمات الحيوية، واختبارات التشخيص الجزيئي.

- **الفصل الثالث، علاج ذات الرئة المشفوية:** ويتحدثُ بشكلٍ مفصلٍ عن مبادئ العلاج التجريبي من حيث توقيت إعطاء الصّادات الحيوية واختيار نظام الصّادات الحيوية التجريبية وفقاً لوجود عوامل الخطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة. وكذلك يتحدثُ الفصلُ عن العلاج الموجّه بنتائج الزرع التحسّس، ومدة العلاج، والتّحويل إلى الصّادات الحيوية الفموية.
- **الفصل الرابع، الكولستين الإنشاقى في علاج ذات الرئة المشفوية:** يتحدثُ الفصلُ عن العلاج بالصّادات الحيوية الإنشاقية عموماً. يقدّم الفصلُ تعريفاً عن الكولستين وتركيبه. يعرضُ الفصلُ لمحةً عن الفوائد المحتملة للكولستين الإنشاقى. ويتحدّثُ كذلك عن الجرعة والإعطاء وتقنيات الإزاد الأفضل للمرضى الموضوعين على المنفسة.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة والخطّ التي اتبعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول، هدفُ البحث وطريقتهُ إجرائه:** ويحوي خلفيةُ البحث وأهميتهُ، وهدفُ البحث، وموادّ وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدمت في البحث).
- **الفصل الثاني، نتائجُ البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.
- **الفصل الثالث، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعةً للنتائج التي تمّ التوصلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع، الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصةً لنتائج البحث والمقترحات المستقبلية لإجراء دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

- الفصل الأول: مقدمة عن ذات الرئة المشفوية
- الفصل الثاني: تشخيص ذات الرئة المشفوية
- الفصل الثالث: علاج ذات الرئة المشفوية
- الفصل الرابع: الكولستين الإنشاقى في علاج ذات الرئة المشفوية

الفصل الأول: مقدمة عن ذات الرئة المشفوية

1-1- مقدمة:

كثيراً ما يحتاج المرضى الذين يعانون من بعض الأمراض إلى الاستشفاء لأسباب متعددة. بمجرد حدوث إنتان الدم (septicemia) لدى هؤلاء المرضى، فإنهم غالباً ما يكونون عرضة للإقامة الطويلة في المستشفى مع زيادة نفقات الرعاية الصحية وارتفاع معدلات الوفيات [23]. من بين مجموعة متنوعة من كائنات إنتان الدم، فإن مواقع الخمج التي تمثل الأسباب الرئيسية للوفاة تشمل البرانشيم الرئوي و/أو تقيح الجنب المختلط، والأحياز داخل البطن، والجهاز العصبي المركزي [23]. عادة ما يُسبب علاج هؤلاء المرضى الحرجين ضغطاً هائلاً على الأطباء. ذات الرئة هي السبب الأكثر شيوعاً لإنتان الدم المذكور أعلاه. تجدر الإشارة خصوصاً إلى أن معدل الوفيات الناجمة عن ذات الرئة المشفوية هو في الواقع أعلى بشكل واضح من معدل وفيات ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (community-acquired pneumonia (CAP) [23].

تُمثل ذات الرئة المشفوية طيفاً من الحالات الطبية التي يمكن تصنيفها وفقاً للفترة الفاصلة بين القبول وظهور ذات الرئة إلى مجموعتين رئيسيتين: ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) وذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP)، ولكل منهما آليات إمرضية، وعوامل خطر، وأدوات تشخيص، وخيارات علاجية مختلفة. على الرغم من التقدم الملحوظ في فهم الأسباب المسهمة والوقاية، لا تزال ذات الرئة المشفوية (HAP و VAP) من الاختلاطات المتكررة للمرضى في المستشفى [7]. إضافة إلى ذلك، وعلى الرغم من أن HAP تُعد أقل خطورة من VAP، فقد لوحظت اختلاطات خطيرة (مثل تقيح الجنب، والصدمة الإنتانية، وقصور الأعضاء المتعددة) في قرابة 50% من مرضى HAP، وخاصة أولئك الذين يدخلون المستشفى في وحدة العناية المركزة (ICU) [7].

2-1-تعريف:

2-1-1- أنواع ذات الرئة المشفوية:

- تُصنَّف ذات الرئة المشفوية في كثيرٍ من الأحيان على أساس موقع اكتساب الإنتان كما يلي ^[1]:
- ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP): هي ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من دخول المستشفى، والتي لا يبدو أنها كانت في فترة الحضانة في وقت قبول المريض.
- ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP): هو نوعٌ من أنواع ذات الرئة المكتسبة في المستشفى والتي تتطوّر لدى المرضى الخاضعين للتثبيب الرغامي الموضوعين على التهوية الآلية لأكثر من 48 ساعة. تتضمن VAP أيضاً ذات الرئة المكتسبة في المستشفى التي تحدث في غضون 48 ساعة من نزع الأنبوب الرغامي.

لم تعد فئة ذات الرئة المرتبطة بالرعاية الصحية (health care-associated pneumonia) (HCAP) معترفاً بها كفئة منفصلة من ذات الرئة ولم تُضمَّن عمداً في المبادئ التوجيهية للجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (American Thoracic Society) (ATS) / الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) لعامي 2016 و 2019 الخاصة بـ HAP ^[7] وذات الرئة المكتسبة في المجتمع ^[24]، ولا في المبادئ التوجيهية الخاصة بـ HAP للجمعية التنفسية الأوروبية لعام 2017 ^[3]. تاريخياً، أشارت HCAP إلى ذات الرئة المكتسبة في مرافق الرعاية الصحية مثل دور رعاية المسنين أو مراكز التحاليل أو العيادات الخارجية، أو ذات الرئة المكتسبة في غضون ثلاثة أشهر بعد دخول المستشفى ^[3]. استُخدمت هذه الفئة لتحديد المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالعوامل الممرضة المقاومة للأدوية المتعددة. ومع ذلك، اعتُبر هذا التصنيف حساساً بشكل مفرط وربما أدّى إلى زيادة الاستخدام غير المناسب للصادات الحيوية على نطاق واسع. على الرغم من أن المرضى الذين اتّصلوا مؤخراً بمرافق الرعاية الصحية معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بالعوامل

المرضية المقاومة للأدوية المتعددة، فإنَّ هذا الخطر صغير بالنسبة لمعظم المرضى والمعدل الإجمالي للإصابة بالعوامل المرضية المقاومة للأدوية المتعددة في هذه الفئة من السكان منخفض [25]. يُدبّر المرضى الذين صُنّفوا سابقاً على أنَّهم مصابون بـ HCAP بطريقة مماثلة للمرضى الذين يعانون من ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP)، ويُقرَّر ما إذا كان سيتم تضمين العلاج الذي يستهدف العوامل المرضية المقاومة للأدوية المتعددة على أساس كلِّ حالة على حدة اعتماداً على عوامل الخطر المحددة لكلِّ مريض وشدة المرض [24].

2-1-2 - مقاومة الصّادات:

يُعدُّ الوعي بأنماط المقاومة المحلية أمراً بالغ الأهمية لاتخاذ القرارات المتعلقة بالعلاج التجريبي لذات الرئة المشفوية [7]. طوّرت المراكز الأمريكية والأوروبية لمكافحة الأمراض والوقاية منها (Centers for Disease Prevention and Control) (CDC) مصطلحات قياسية للعصيات سلبية غرام المقاومة للصّادات، والتي تُعدُّ أسباباً مهمة لذات الرئة المشفوية [26]:

- يُشير مصطلح المقاومة المتعددة للأدوية (multidrug-resistant) إلى عدم الحساسية المكتسبة لعامل واحدٍ على الأقل في ثلاث فئات مختلفة من الصّادات الحيوية.
- يُشير مصطلح المقاومة الشديدة للأدوية (extensively drug-resistant) إلى عدم الحساسية لعامل واحدٍ على الأقل في جميع فئات الصّادات الحيوية باستثناء اثنتين.
- يُشير مصطلح المقاومة الشاملة للأدوية (Pandrug-resistant) إلى عدم الحساسية لجميع أدوية الصّادات الحيوية التي يمكن استخدامها للعلاج.

3-1- الوبائيات:

من الصعب تقدير وبائيات HAP و VAP بسبب عدّة عوامل: الاختلافات في التعاريف وتطبيقاتها، والقيود التشخيصية، والاختلافات في طرائق أخذ العينات الميكروبيولوجية، واختلاف أنظمة المراقبة بين

[27]. على الرغم من أنها واحدة من أشيع حالات الإنتان المشفوية، إلا أن البيانات الوبائية حول HAP لدى المرضى غير المتواجدين في وحدة العناية المركزة محدودة ومجزأة. يتراوح معدل حدوث المقدّر من 5 إلى أكثر من 20 حالة لكل 1000 قبول في وحدة العناية المركزة ومن 2.5 إلى أكثر من 6.1 حالة لكل 1000 مريض خارج وحدة العناية المركزة [27].

تمثل ذات الرئة المشفوية 22% من حالات الإنتان المكتسبة في المستشفى، وهي ثاني أكثر الإنتانات شيوعاً بين المرضى المقبولين في المستشفى بعد الإنتان البولي، والإنتان الأكثر شيوعاً في وحدة العناية المركزة المسؤول عن ربع حالات الإنتان في وحدة العناية المركزة [28]. ذات الرئة المشفوية أكثر شيوعاً عند المرضى المسنين. ومع ذلك، قد يتأثر المرضى من أي عمر [29].

معدلات الوفيات لـ VAP و HAP متشابهة وتتراوح بين 15 إلى 30% [30] [31]. يعد تحديد النسبة من هذه الوفيات التي تُعزى إلى ذات الرئة مقابل الحالات المرضية المستبطنة للمرضى أمراً معقداً ولكن معظم التقديرات منخفضة نسبياً [32].

ترتبط ذات الرئة المشفوية أيضاً بالإقامة الطويلة في المستشفى والتكاليف الكبيرة [7]. قدّرت دراستان أن VAP تُطيل مدة التهوية الآلية بمقدار 7.6 إلى 11.5 يوماً وتُطيل فترة الاستشفاء بمقدار 11.5 إلى 13.1 يوماً مقارنةً بالمرضى المماثلين بدون VAP. قدّرت التكلفة الزائدة المرتبطة بـ VAP بحوالي 40.000 دولار أمريكي لكل مريض [29] [33].

عموماً، انخفض معدل انتشار VAP في العقود الماضية، ويعزى ذلك أساساً إلى تنفيذ بروتوكولات الوقاية. كانت الاستراتيجيات الرئيسية الجديدة هي إعطاء الأولوية للأكسجين الأنفي عالي التدفق أو التهوية غير الغازية بالضغط الإيجابي (non-invasive positive pressure ventilation) (NIPPV) بدلاً من التنبيب/إعادة التنبيب، وتقليل مدة التخدير والتهوية الآلية، والعناية اليومية بالفم، والتغذية المعوية المبكرة، والوضع الصحيح في السرير، والتحرك المبكر [34].

4-1- الأمراض (Pathogenesis):

ترتبط أمراض ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) وذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) بعدد وفوعة الكائنات الحية الدقيقة التي تدخل الجهاز التنفسي السفلي واستجابة المضيف (مثل دفاعات المضيف الميكانيكية والخلطية والخلوية). الطريق الرئيسي لخمج الرئتين هو من خلال الاستنشاق المجهري للكائنات الحية التي استعمرت البلعوم الفموي [35]. يحدث الاستنشاق لدى ما يقرب من 45% من الأشخاص الأصحاء أثناء النوم ولدى نسبة أعلى من المرضى الحرجين. على الرغم من اعتباره في كثير من الأحيان إجراءً وقائيًا بشكل جزئي، إلا أن وجود الأنبوب الرغامي يُسهل استنشاق مفرزات البلعوم والجراثيم إلى الرئتين [36]. اعتماداً على عدد وشدة العوامل الممرضة التي تصل إلى الرئتين واستجابة المضيف، قد تحدث ذات الرئة.

غالباً ما يحدث الاستعمار عند المرضى المقبولين في المستشفى بالعوامل الممرضة المكتسبة من بيئة المستشفى، حيث يستعمر ما يصل إلى 75% من المرضى الحرجين خلال 48 ساعة [35]. هناك آلية إضافية لدى المرضى الموضوعين على المنفسة وهي الاتصال المباشر بالخرانات البيئية، بما في ذلك أجهزة التنفس وخرانات المياه الملوثة [35]. قد تصبح الأنابيب أو دارات المنفسة وحيدة الاستعمال المستخدمة في دارات المنفسة أو فغر الرغامي أو الأنابيب الرغامية ملوثة أثناء عملية الرعاية التمريضية الروتينية أو عن طريق أيدي موظفي المستشفى (الملوثة). يمكن أن يحدث هذا التلوث على الرغم من التنظيف الصارم لمعدات المنفسة [37].

إضافة إلى ذلك، قد يتعطل تعقيم المعدة والجهاز الهضمي العلوي بسبب التغيرات في درجة حموضة المعدة بسبب المرض، أو الأدوية، أو التغذية المعوية. لهذا السبب، تم إيلاء كثير من الاهتمام للتأثير السلبي المحتمل لأنظمة الوقاية من القرحة التي ترفع درجة الحموضة في المعدة [37].

5-1- الإنذار:

على الرغم من ارتفاع معدلات الوفيات المطلقة بين مرضى ذات الرئة المشفوية، إلا أنه من الصعب قياس معدل الوفيات المنسوب إلى الإنتان. يُشير عدد من الدراسات إلى أن ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) ترتبط بارتفاع معدلات الوفيات. ومع ذلك، فإن عددًا من هؤلاء المرضى الحرجين يموتون بسبب مرضهم المستوطن وليس بسبب ذات الرئة. في حين تراوحت الوفيات الناتجة عن جميع الأسباب المتعلقة بذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) من 20 إلى 50% في دراسات مختلفة^[7]، فقد قدّر التحليل التلوي للتجارب العشوائية للوقاية من VAP معدل وفيات منسوب إلى VAP بنسبة 13%^[38]. وقدّرت دراسة أخرى أن الوقاية من VAP ستؤدي إلى انخفاض نسبي في معدل وفيات وحدة العناية المركزة لمدة 60 يومًا بنسبة 3.6%^[32]. وبالمثل، قدّرت دراسة كبيرة لـ HAP في 284 مستشفى بالولايات المتحدة أن الوقاية من HAP ستخفض معدلات الوفيات الإجمالية في المستشفيات بنسبة 7.3%^[39]. تشمل المتغيرات المرتبطة بزيادة معدل الوفيات ما يلي^[37]:

- المرض الشديد في وقت التشخيص، مثل الصدمة، والسبات، والقصور التنفسي، ومتلازمة الكرب التنفسي الحادّ (acute respiratory distress syndrome) (ARDS)، وارتفاع درجة التّقيوم الفزيولوجي الحادّ والصّحة المزمنة (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (APACHE)
- تجرثم الدّم
- مرض مرافق مستوطن شديد
- الإنتان الذي يُسببه عامل ممرض مرتبط بمقاومة الأدوية المتعدّدة (على سبيل المثال، الزّائفة الزنجارية، وأنواع الرّاكدة، وفصيلة الأمعائيات بما في ذلك الكلبسيلا الرّئوية)
- الكهوف، أو الارتشاحات متعدّدة الفصوص أو المترقية بسرعة بتصوير الرّئة
- التأخّر في بدء العلاج الفعّال بالصّادّات الحيويّة

6-1-العوامل الممرضة:

قد تحدث ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) وذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) بسبب مجموعة واسعة من العوامل الممرضة ويمكن أن تكون متعددة الميكروبات. العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً هي الزائفة الزنجارية، والعنقديات المذهبة بما في ذلك العنقديات المذهبة المقاومة للميثيسلين (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) (MRSA). تشمل العوامل الممرضة الشائعة الأخرى العصيات الهوائية سلبية غرام (مثل الإشريكية الكولونية، والكلبيلا الرئوية، وأنواع الأمعائيات، وأنواع الرائدة)، والمكورات إيجابية غرام (مثل أنواع العقديات) [40]. هناك اعتراف متزايد بأن جزءاً كبيراً من حالات ذات الرئة المشفوية قد يكون بسبب الفيروسات في مرضى الحالات الباطنة والجراحية عموماً، وكُلٌّ من الفيروسات والفطور في المرضى مضعفي المناعة [41].

من بين 9266 حالة من حالات VAP التي أُبلغت إلى مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها (CDC) الأمريكية في الفترة من 2015 إلى 2017، كان توزع العوامل الممرضة المرتبطة هو [42]:

- العنقديات المذهبة (28.8%)
- الزائفة الزنجارية (12.9%)
- أنواع الكلبيلا (10.1%)
- أنواع الأمعائيات (8.4%)
- المستدمية النزلية (5.9%)
- العقديات (5.7%)
- الإشريكية الكولونية (5.6%)
- الرائدة البومانية (3.2%)

تتشابه العوامل المُمرضة في HAP مع تلك المُسببة لـ VAP. على سبيل المثال، قامت إحدى الدراسات الرصدية المستقبلية بتقويم 158.519 مريضاً ممن قُبلوا في مستشفى جامعة كارولينا الشمالية على مدى أربع سنوات^[43]. حُدّد ما مجموعه 327 حالة من VAP و 261 حالة من HAP:

- شملت العوامل المُمرضة المُسببة لـ VAP العقوديات المذهبة الحساسة للميثيسلين (methicillin-sensitive Staphylococcus aureus) (MSSA) (9%)، و MRSA (18%)، والزائفة الزنجارية (18%)، وستينوتروفوموناس مالتوفيليا (7%)، وأنواع الرّاكدة (8%)، وأنواعاً أخرى (9%).

- كانت العوامل المُمرضة المُسببة لـ HAP متشابهة، باستثناء أنّ العُصيات سلبية غرام غير الأمعائيات (الزائفة الزنجارية، وأنواع الرّاكدة، وستينوتروفوموناس مالتوفيليا) كانت أقل احتمالاً. على وجه التحديد، شملت MSSA (13%)، و MRSA (20%)، والزائفة الزنجارية (9%)، وستينوتروفوموناس مالتوفيليا (1%)، وأنواع الرّاكدة (3%)، وأنواعاً أخرى (18%).

من الانتقادات المتكررة لمثل هذه الدراسات أنها قد تُقلّل من شأن انتشار بعض العوامل المُمرضة (مثل اللاهوائيات) بسبب تقنيات الزرع الخاصة المطلوبة للتعرف عليها. ومع ذلك، فإن دراسة أجرت زرعاً لاهوائياً باستخدام العينات المحمية بالفرشاة (protected specimen brush) (PSB) وسائل الغسالة القصبيّة السنجيّة (BAL) (bronchoalveolar lavage) من 185 مريضاً يعانون من VAP حدّدت جرثوماً لاهوائياً واحداً فقط، وهو أنواع Veillonella غير المُمرضة^[44]. تُشير هذه النتيجة وتاريخ النّجاح في علاج VAP باستخدام الأنظمة التي لا تشمل تغطية اللاهوائيات إلى أنّ اللاهوائيات قد تلعب دوراً بسيطاً نسبياً في السبب في VAP. تؤثر الاختلافات في عوامل المُضيف وفي فلورا المستشفى أيضاً على أنماط العوامل المُمرضة المُشاهدة.

7-1-العوامل الممرضة المقاومة للأدوية المتعددة:

تعتمد مسببات HAP و VAP في جزء كبير منها على ما إذا كان المريض لديه عوامل خطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) [7]. يختلف تواتر الجراثيم MDR بين المستشفيات، وداخل المستشفيات، وبين مجموعات المرضى المختلفة. يُعد الاستشفاء لفترة طويلة والتعرض الحديث للصادات الحيوية من أهم عوامل الخطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة [7]. يُعد الوعي بأنماط الحساسية للعوامل الممرضة المشفوية داخل بيئة رعاية صحية معينة مهماً لإرشاد اختيار العلاج التجريبي بالصادات الحيوية.

7-1-1- ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP):

تتضمن عوامل الخطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) لدى مرضى VAP ما يلي:

عوامل الخطر للجراثيم MDR بشكل عام [46]:

- استخدام الصادات الحيوية عن طريق الوريد خلال الـ 90 يوماً السابقة
- الصدمة الإنتانية في وقت حدوث VAP
- متلازمة الكرب التنفسي الحاد (ARDS) التي تسبق VAP
- خمسة أيام أو أكثر من الاستشفاء قبل حدوث VAP
- العلاج الكلوي المبيض الحاد قبل بدء VAP

عوامل الخطر الخاصة بالزائفة الزنجارية وغيرها من العصيات سلبية غرام MDR [46]:

- العلاج في وحدة العناية المركزة حيث يكون أكثر من 10% من العصيات سلبية غرام المرتبطة بـ VAP مقاومة للبيراسيلين-تازوباكتام و/أو سيفيبيم

■ العلاج في وحدة العناية المركزة حيث لا تُعرف معدلات الحساسية المحلية للصّادات الحيوية بين العصيات سلبية غرام

■ الاستعمار المُسبق و/أو العزل المُسبق للزّانة الزنجارية أو غيرها من العصيات سلبية غرام MDR من أيّ موقع في الجسم (ولكن بشكل خاص من الجهاز التنفسي)

عوامل الخطر الخاصة بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسلين (MRSA) [46]:

■ العلاج في وحدة يكون فيها أكثر من 10 إلى 20% من عزلات العنقوديات المذهبة المرتبطة بـ VAP مقاومة للميثيسلين

■ العلاج في وحدة لا يُعرف فيها مدى انتشار الجراثيم MRSA

■ الاستعمار المُسبق بالجراثيم MRSA و/أو عزلها مُسبقاً من أيّ موقع في الجسم (ولكن بشكل خاص من الجهاز التنفسي)

في التحليل التلوي الذي أجرته إرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر/الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (ATS/IDSA) لعام 2016 والذي شمل 15 دراسة، كانت العوامل المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بـ VAP الناجمة عن الجراثيم MDR هي استخدام الصّادات الحيوية الوريدية في الـ 90 يوماً الماضية (نسبة الأرجحية 12.3)، والاستشفاء لخمسة أيام أو أكثر قبل حدوث VAP (نسبة الأرجحية 2.01)، والصدمة الإنتانية في وقت حدوث VAP (نسبة الأرجحية 2.01)، ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد التي تسبق حدوث VAP (نسبة الأرجحية 3.1)، والعلاج الكلوي المُعَيض قبل حدوث VAP (نسبة الأرجحية 2.2) [7]. ترافق السُّبُبات الموجود في وقت القبول في ICU بانخفاض خطر الإصابة بـ VAP الناجمة عن الجراثيم MDR (نسبة الأرجحية 0.21) [7]. لوحظ أن انتشار الجراثيم MRSA أخذ في التناقص في جميع أنحاء العالم [45]، وهو بمثابة تذكير مهم للنظر في الانتشار المحلي عند تحديد ما إذا كان سيتم تضمين تغطية MRSA في نظام تجريبي أم لا.

7-1-2- ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP):

يُلخّص الجدول (1) عوامل الخطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) والوفيات لدى المرضى الذين يعانون من HAP [46].

الجدول (1): عوامل الخطر لمقاومة الأدوية المتعددة والوفيات في HAP [46]

عوامل الخطر لزيادة الوفيات:
- الحاجة إلى دعم التهوية في HAP - الصدمة الإنتانية
عامل الخطر للزائفة الزنجارية MDR، والعصيات الأخرى سلبية غرام، و MRSA:
الصادات الحيوية الوريدية خلال الـ 90 يوماً الماضية
عامل الخطر للزائفة الزنجارية MDR، والعصيات الأخرى سلبية غرام:
الاستعمار المسبق و/أو العزل المسبق للزائفة الزنجارية أو غيرها من العصيات سلبية غرام من أي موقع في الجسم (ولكن بشكل خاص من الجهاز التنفسي)
عوامل الخطر لـ MRSA:
- العلاج في وحدة يكون فيها أكثر من 10 إلى 20% من عزلات العنقوديات المذهبة المرتبطة بـ HAP مقاومة للميثيسيلين - العلاج في وحدة لا يُعرف فيها مدى انتشار الجراثيم MRSA - الاستعمار المسبق بالجراثيم MRSA و/أو عزلها مسبقاً من أي موقع في الجسم (ولكن بشكل خاص من الجهاز التنفسي)

في حين أن وجود مرض رئوي هيكلي (مثل التوسع القصبي والتليف الكيسي) في حد ذاته لا يؤدي إلى انتقاء عوامل ممرضة مقاومة للأدوية المتعددة (MDR)، إلا أنه يمكن أن يكون مؤشراً لخطر الإصابة بالجراثيم MDR نظراً إلى أن هؤلاء المرضى يختبرون تعرضاً متكرراً للصادات الحيوية بسبب زيادة خطر الإصابة المتكررة بذات الرئة. يزيد التعرض المتكرر للصادات الحيوية بدوره من خطر الإصابة بالعوامل الممرضة المقاومة للأدوية المتعددة. عموماً، يُعالج المرضى الذين يعانون من أمراض الرئة الهيكلية بالصادات الحيوية واسعة الطيف فقط إذا كانت لديهم عوامل خطر إضافية للإصابة بـ VAP (مثل الاستعمار المعروف بعوامل ممرضة مقاومة للأدوية المتعددة أو التعرض للصادات الحيوية مؤخراً)، على غرار عامة السكان. من المهم توخي الحذر بشأن تجنب الإفراط في استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف في هذه المجموعة من المرضى لتقليل المزيد من المقاومة. قد يعني هذا في بعض الأحيان حجب الصادات الحيوية عن المرضى الذين لا يعانون من مرض شديد إلى أن يكون هناك وضوح تشخيصي أكبر حول ما إذا كانت ذات الرئة موجودة بالفعل أم لا [27].

الفصل الثاني: تشخيص ذات الرئة المشفوية

1-2- نظرة عامة على التشخيص:

يُعد التشخيص السريري لذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) وذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) صعباً جزئياً لأن الموجدات السريرية غير نوعية. توصي إرشادات الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية/الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (IDSA/ATS) لعام 2016 لتدبير HAP و VAP بتشخيص سريري يعتمد على ارتشاح رئوي جديد بالإضافة إلى دليل سريري على أن الارتشاح من أصل خمي، والذي يتضمن بداية حديثة للحمي، والقشع القيحي، وزيادة عدد كريات الدم البيضاء، وانخفاض الأكسجة [7].

في حين أن السمات السريرية الموصوفة أعلاه تدعم تشخيص HAP أو VAP، لا يوجد أي علامة أو عرض فردي أو أي مجموعة من العلامات والأعراض حساسة أو نوعية للغاية للتشخيص [48]. على سبيل المثال، فإن وجود ارتشاح شعاعي جديد أو مترق بالإضافة إلى اثنتين على الأقل من المظاهر السريرية الثلاثة (حمى أعلى من 38 درجة مئوية، أو زيادة عدد الكريات البيضاء، أو نقص عدد الكريات البيضاء، والمفرزات القيحية) له حساسية بنسبة 69% ونوعية 75% لـ VAP [48]. شملت بعض الدراسات أيضاً نتائج سريرية أخرى، مثل نقص الأكسجة، وتسرع التنفس، ونفث الدم، والخراج، وتغير مشعرات المنفسة التي تزيد ضغوط الشهيق مع انخفاض الحجم الجاري [37].

من أجل تبسيط التشخيص السريري، قام Pugin وزملاؤه بتأليف حزر سريري، يُسمى حزر الإنتان الرئوي السريري (Clinical Pulmonary Infection Score) (CPIS)، والذي يجمع بين المشعرات السريرية والشُعاعية والمخبرية (الجدول 2) [37]. ومع ذلك، وفقاً لأحدث الدراسات حول VAP، لا تتجاوز حساسية ولا نوعية الحزر 60%، ولهذا السبب، يظل دمج CPIS في الممارسة السريرية موضع

جدل. في البداية، اعتُبر أن النتيجة التي تزيد عن ست نقاط تمثل قيمة العتبة النوعية للكشف عن VAP، لكن الدراسات الحشدية الأخيرة فشلت في إثبات أي ارتباط مهم^[37].

الجدول (2): حرز الإنتان الرئوي السريري (CPIS)^[37]

المشعر/القيمة	النقاط	0	1	2
المفرزات الرغامية	قليلة	متوسطة	كبيرة	
الارتشاحات بصورة الصدر	لا ارتشاحات جديدة	ارتشاحات جديدة منتشرة	ارتشاحات جديدة موضعية	
درجة الحرارة (مئوية)	38.4-36.5	38.9-38.5	38.9 < أو > 36	
مشعر نقص الأكسجة (PaO2/FiO2)	240 < أو ARDS		240 > ولا ARDS	
تعداد الكريات البيض (X 10 ³ /ميكرو لتر)	11-4	4 > أو < 11		
الزرع الميكروبيولوجي	سلبي	إيجابي		

يُعد زرع المفرزات الرئوية (التي تشمل القشع، والرشفة الرغامية، والغسالة القصيبية السخية) معرضاً أيضاً للإيجابيات الكاذبة والسلبات الكاذبة. عند مقارنته بالدراسة النسيجية، كان لزرع الرشفة الرغامية الكمية حساسية تبلغ 48% وقيمة تنبؤية إيجابية تبلغ 81%، وكان لزرع الغسالة القصيبية السخية حساسية بنسبة 75% وقيمة تنبؤية إيجابية بنسبة 77%^[7].

2-2-طرائق التصوير:

عند الاشتباه بذات الرئة المشفوية، يجب أن يخضع المريض لاختبار تصويري. لقد كانت الأشعة السينية للصدر (chest X-ray) (CXR) الخلفية الأمامية والجانبية حجر الزاوية في تشخيص ذات الرئة لفترة طويلة. ومع ذلك، في وحدة العناية المركزة، أو مريض الجناح طريح الفراش، قد تُظهر CXR

الأمامية الخلفية المحمولة دقة محدودة، وبالتالي فإن تقنيات التصوير الأخرى مثل التصوير المقطعي المحوسب قليل الإشعاع والتصوير الصدوي للصدر تكتسب المزيد من التقدم.

2-2-1 - الأشعة السينية للصدر:

يعكس مظهر الرئة على CXR التهوئة التفاضلية للأسناخ، والتي يمكن أن تتأثر بوجود النتحة، أو الرشاحة، أو المفرزات، أو الدم، أو الخلايا، أو العناصر الأخرى (مثل الدهون، أو البروتينات، أو الماء، أو المواد الكيميائية). يُعد امتلاء الأسناخ بأي من هذه العناصر هو المسؤول عن العلامات الشعاعية التقليدية لذات الرئة، بما في ذلك الارتشاحات السنخية مع تكثف المساحات الهوائية، أو الارتسام القضيي بالهواء، أو الانخماص، أو علامة الظل (silhouette) [46].

أبرزت الدراسات قيوداً مهمة على CXR في تشخيص ذات الرئة المشفوية بسبب دقتها المنخفضة، مع ارتفاع معدلات الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة. هناك على الأقل أربعة أسباب رئيسية لذلك.

- أولاً، تُعد CXR الأمامية الخلفية المحمولة إسقاطاً شائعاً لمنظر واحد في المرضى الحرجين، مما يجعل من الصعب تحسين وضعية المريض وإلغاء إمكانية الحصول على إسقاط جانبي، وبالتالي تقليل الأداء التشخيصي [49].

- ثانياً، وصفت مجموعة واسعة من الحالات غير الإنتانية التي تُسبب أنماطاً شعاعية تشبه ذات الرئة المشفوية، والتي قد تُعيق التشخيص التفريقي، مثل الودمة الرئوية قلبية المنشأ، والصمة الرئوية، والتزف السنخي، وتكدم الرئة، والانخماص، وانصباب الجنب، وذات الرئة الكيميائية، وذات الرئة المتعضية مجهولة السبب، وذات الرئة الحادة بالحمضات، والتهاب الأوعية الدموية، والتفاعلات الدوائية [46].

- ثالثاً، من الشائع أن يعاني المرضى في الجناح أو وحدة العناية المركزة من حالات متزامنة قد تُعير من CXR القاعدية، ما يؤدي إلى احتمال الإفراط في تشخيص ذات الرئة المشفوية أو

إغفال تشخيصها. من ناحية أخرى، لا تستبعد CXR الطبيعية وجود مرض رئوي، كما هو موضح عند استخدام تقنيات عالية الدقة [50].

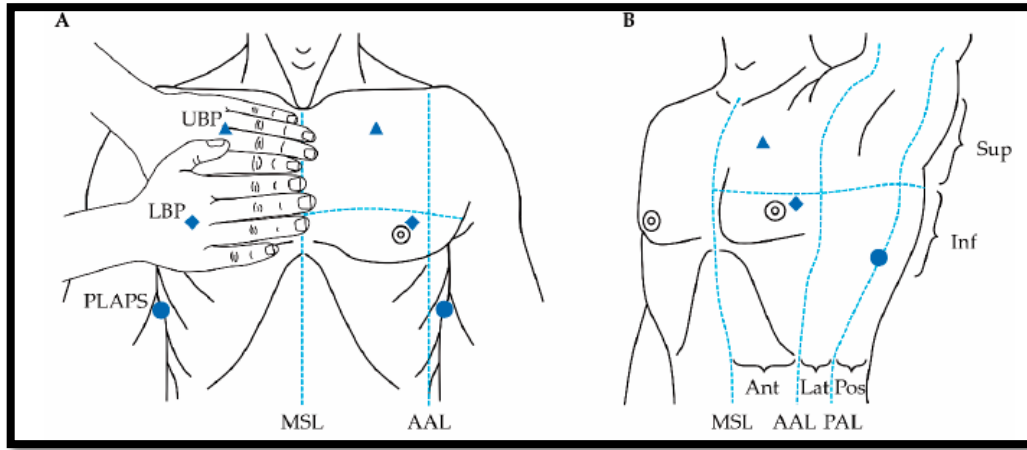
■ رابعاً، تتغير CXR المحمولة ديناميكياً في المرضى الموضوعين على المنفسة اعتماداً على المشعرات المحددة على المنفسة وطريقة التهوية، ما يؤدي إلى تغيرات جوهرية في التفسير التشخيصي الشامل [46].

المزايا الرئيسية لـ CXR لتشخيص ذات الرئة المشفوية هي أنها متوفرة على نطاق واسع، وغير غازية، وإمكانية تنقلها، والتعرض المنخفض للإشعاع [51]. إلى جانب الأغراض التشخيصية، تعد CXR أيضاً ذات قيمة لتحديد امتداد المرض، والكشف عن الاختلاطات (مثل الريح الصدرية، وانصباب الجنب)، واكتشاف تشخيصات إضافية أو بديلة وتوجيه الإجراءات الغازية. على الرغم من أن CXR الروتينية اليومية لم يعد يوصى به في مرضى وحدة العناية المركزة، إلا أن المتابعة بـ CXR قد تكون مفيدة لتحديد التشخيص التفريقي بناءً على التغيرات التطورية وتقويم الاستجابة للعلاج. يوصى بإجراء CXR للمتابعة مرة واحدة بعد 48 إلى 72 ساعة من التشخيص، وفي أي وقت في حالة الاشتباه في فشل العلاج. عادةً ما يترافق التحسن السريع (دقائق إلى ساعات) في CXR مع الانخماص، ويرتبط التحسن خلال ساعات إلى أيام عادةً بالوذمة السكونية أو النزف، في حين أن ذات الرئة المعالجة بشكل مناسب تميل إلى الشفاء في غضون أربعة إلى ستة أسابيع من منظور شعاعي [51].

2-2-2- تصوير الرئة بالأمواج فوق الصوتية:

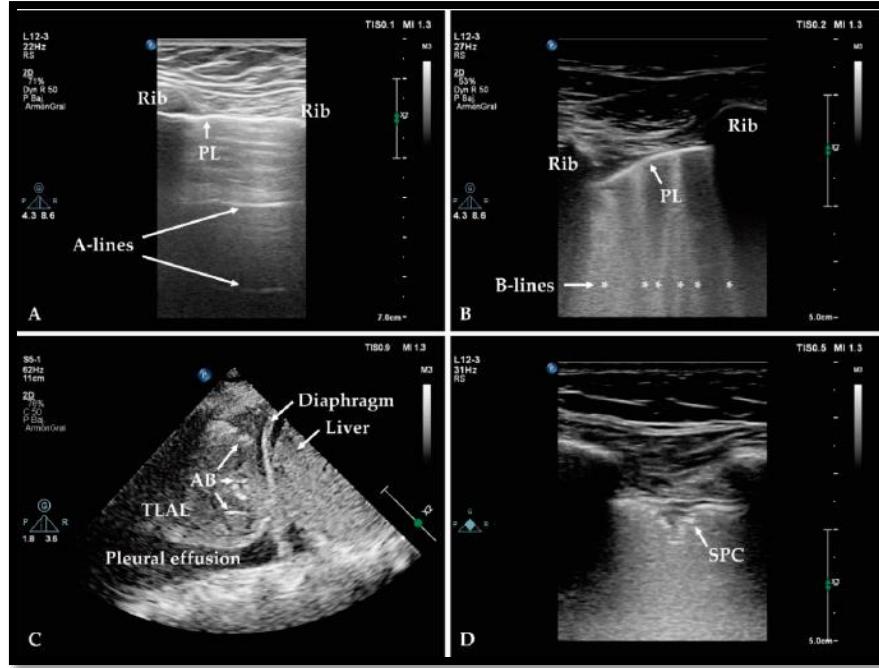
حتى وقت قريب، اعتُبر التصوير الصّدي للرنّة في نقطة الرعاية أداة تشخيصية ضعيفة الأداء حيثُ تنبّد طاقة الأمواج فوق الصوتية بسرعة بسبب محتوى البرانشيم الرئوي السليم من الهواء. ومع ذلك، في الحالات المرضية، ينخفض محتوى الهواء في الرئة لصالح وجود محتوى من السوائل، وعادةً ما يشمل ذلك المناطق المحيطة وتحت الجنبية، ما يجعل من الممكن فحص الأنماط الناتجة عن تغير التركيب في أنسجة الرئة [52].

يُجرى التصوير الصّديّ للرئة عادةً باستخدام مسبارٍ خطيّ عالي التّردّد، والذي يسمح للفاحص بفحص المناطق السّطحيّة، ثمّ التّبدّل إلى مسبارٍ محدّبٍ مُنخفض التّردّد، ما يسمح بإجراء فحصٍ أعمق (التّكثّف وانصباب الجنب). على الرّغم من عدم وجود طريقةٍ مثلى للحصول على الصّور في التصوير الصّديّ للرئة، فإنّ مُعظم البروتوكولات تُقوّم رتني المريض في وضعيّة الاستلقاء، عن طريق تقسيم كلّ نصفٍ صدرٍ إلى عدّة مجالاتٍ للدراسة (الشكل 1) [53].



الشكل (1): المناطق الشّائعة للدراسة في التصوير الصّديّ للرئة [53]

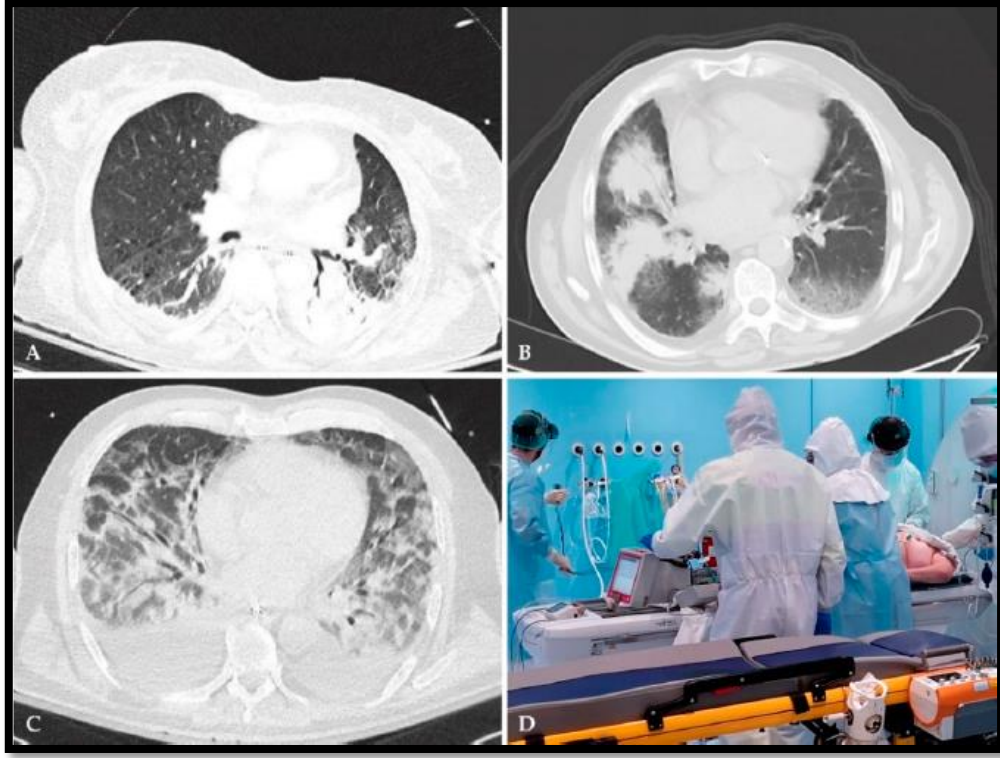
التصوير الصّديّ للرئة هو أداة وأداة واحدة لتشخيص HAP و VAP. تشمل الموجودات الشّائعة في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة الخط الجنبى السّميك، والخط الجنبى غير المنتظم ("علامة النّقطيع")، وانخفاض انزلاق الرئة، والتّكثّفات تحت الجنب (الشّكل D2)، والتّكثّف مع مظهرٍ يُشبه الأنسجة في الرئة، ووجود ارتسامٍ قصبيّ هوائيّ ديناميكي، والنّمط الخلاليّ المُصاحب (يتميّز بوجود عدّة خطوط B، ناتجة عن المُكوّن الالتهابي للنسيج الخلالي) [46]. خلّصت مراجعة منهجيّة حديثة وتحليلٍ تلويّ إلى أنّ التّكثّفات الصّغيرة تحت الجنب والارتسام القسبيّ الهوائيّ الديناميكيّ كانت أكثر العلامات الصّديّة فائدةً لتشخيص VAP في سيناريو ثابتٍ سريريّاً [54].



الشكل (2): . (A) البرانشيم الرئوي الموهى بشكل طبيعي. يمكن التعرف على الخط الجنبى (pleural line) (PL) كخط أفقي مفرط الصدى، مُحاط بضلعين (علامة الخفاش). (B) البرانشيم الرئوي الموهى جزئياً. يعدُّ التواجد غير الطبيعي للسائل في برانشيم الرئة هو المسؤول عن وجود الخطوط B. (C) البرانشيم الرئوي منزوع الهواء تماماً. يؤدي التكثف إلى ظهور مظهر يُشبه الأنسجة في الرئة (tissue-like appearance of the lung) (TLAL)، حيث يمكن رؤية الارتسام القصبي الهوائي (air bronchogram) (AB) بداخلها كصور مفرطة الصدى. (D) التكثف تحت الجنب (subpleural consolidation) (SPC). تُعرفُّ التكثفات تحت الجنب على أنها مناطق صغيرة مدوّرة أو مثلثة الشكل ناقصة الصدى مع حدود مفرطة الصدى غير محدّدة بشكل جيّد، ومتّصلة بالخط الجنبى. [46]

2-2-3- التصوير المقطعي المحوسب منخفض الإشعاع:

يبقى التصوير المقطعي المحوسب (computed tomography) (CT) طريقة التصوير المعيارية الذهبية لاكتشاف أمراض الرئة ويمكنه التقريق بسهولة ودقة بين الانخماص وذات الرئة مقارنة بـ CXR، خاصةً بين المرضى الحرجين (الشكل 3).



الشكل (3): دور التصوير المقطعي المحوسب للصدر في تشخيص ذات الرئة المشفوية. (A) يمكن أن يفرق CT بدقة بين الانخماص وذات الرئة مقارنة بـ CXR، خاصة عند المرضى الحرجين. لم يظهر تكثف الفص السفلي الأيسر خلف القلب (مع علامة الارتسام القضي الهوائي) الذي يتوافق مع ذات الرئة المشفوية على CXR المحمولة، ولكنه ظهر على التصوير المقطعي. (B) قد يكشف CT عن ارتشاح خفيف يتم تفويته عادة باستخدام CXR التقليدية. في حين أن تكثف الرئة اليمنى الموضح في هذه الصورة كان مرئياً على CXR، فقد سمح CT بتوصيف أفضل وكشف عن ارتشاح خفيف في الفص السفلي الأيسر. (C) قد يكون لمجموعة واسعة من أمراض الرئة مظاهر مماثلة في CT. توضح هذه الصورة صعوبة وضع تشخيص تفريقي لدى مريض مصاب بمتلازمة الكرب التنفسي الحاد (ARDS)، مع الاشتباه بـ VAP. (D) يمثل نقل المرضى الحرجين داخل المستشفى تحدياً لوجستياً ينطوي على مخاطر محتملة. تُظهر هذه الصورة نقل مريض مصاب بكوفيد-19 عبر دعم الأكسجة الغشائية خارج الجسم (ECMO) (extracorporeal membrane oxygenation) إلى ماسح

التصوير المقطعي المحوسب، لاستبعاد VAP. [46]

على الرغم من أن CT الصدر يتفوق على CXR في اكتشاف الإنتانات الرئوية، حتى الارتشاحات الخفيفة التي عادةً ما يتم تجاهلها باستخدام CXR التقليدية، إلا أن فائدته محدودة ببعض العيوب [51].

أولاً، على الرغم من حساسيته الرائعة، فإن CT الصدر ذو نوعية منخفضة. على الرغم من أن التصوير السلبي يستبعد عملياً الإنتان الرئوي، إلا أن النتيجة الإيجابية لا تدعم بالضرورة تشخيص ذات الرئة حيث أن عدداً من أمراض الرئة الأخرى قد يكون لها مظاهر مماثلة في الأشعة المقطعية (الشكل 3) [51]. لذلك، تلعب الصورة السريرية جنباً إلى جنب مع طرائق التشخيص التقليدية والجديدة دوراً محورياً في وضع تشخيص ذات الرئة المشفوية. عيب آخر للتصوير المقطعي هو التحدي اللوجستي المتمثل في نقل المريض إلى الماسح الضوئي المقطعي. يُشكل نقل المرضى الحرجين خارج وحدة العناية المركزة خطراً جسيماً عليهم، حتى داخل مباني المستشفى، مثل فقدان أو انزياح مجرى الهواء، أو الريح الصدرية أو الانخماص (يزداد الخطر بمقدار 2-3 مرات في المرضى الذين يخضعون للنقل داخل المستشفى)، والاختلاطات الدورانية الدموية (الشكل 3) [55]. أخيراً، هناك عيب خطير في التصوير المقطعي المحوسب وهو التعرض للإشعاع، خاصةً عندما تكون هناك حاجة إلى عمليات مسح تسلسلية لمتابعة المسار السريري للمرضى. من أجل تقليل التعرض للإشعاع، استخدمت مساحات ضوئية ذات جرعة منخفضة. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن الأدلة على دقتها التشخيصية في بيانات الرعاية الحرجة لا تزال نادرة، ويتم استقراء معظم البيانات من المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المكتسبة في المجتمع (CAP) [46].

3-2- التشخيص السببي الميكروبيولوجي:

توصي أحدث نسخة من المبادئ التوجيهية الأوروبية لتدبير HAP/VAP [31]، وكذلك المبادئ التوجيهية للجمعية الأمريكية لأمراض الصدر (ATS) والجمعية الأمريكية لأمراض الإنتانية (IDSA) [7] بالزرع التوعي أو الكمي من العينات الميكروبيولوجية التي يتم الحصول عليها من الجهاز التنفسي

السُّفلي كحجر الزَّاوية في تحديد وتشخيص VAP. فضلاً عن ذلك، وفقاً للتَّقْنِيَّة المُستخدمة للحصول على العيّنات، هناك الطَّرائِقُ الغازية التي تتطلَّبُ تنظيرَ القصبات اللِّيفي، والطَّرائِقُ غيرُ الغازية التي لا تتطلَّبُ توجيهاً بتنظيرِ القصبات (الجدول 3) [37].

الجدول (3): طرائق الحصول على عيّنات الجهاز التنفسي السُّفلي [37]

التقنيات الغازية	التقنيات غير الغازية
الغسالة القصبيّة السّخِيَّة (BAL)	الرَّشْفُ الرُّغامي
الغسالة القصبيّة السّخِيَّة المصغّرة (mini-BAL)	
العينة المحميّة بالفرشاة (PSB)	

هناك حقيقة مهمّة أخرى يجب ذكرها وهي أنّ كلّاً من التقنيّات المُستخدمة للحصول على العيّنات الميكروبيولوجيّة لها قيمة حديثة تشخيصيّة يُعبّر عنها بوحدة تشكيل المُستعمرة/مل (colony forming units) (CFU)، مثل 10^3 CFU/مل للعينة المحميّة بالفرشاة، و 10^4 CFU/مل للغسالة القصبيّة السّخِيَّة، و 10^6 CFU/مل للرَّشْفِ الرُّغامي [47]. بعد لحظة الحصول على العيّنات، تُرسلُ لإجراء الفحص الميكروبيولوجي المناسب (تلوين غرام والزّرع مع التّحسس على الصّادات الحيويّة) ويتمّ التّعبير عن النّاتج إمّا بقيم نوعيّة أو كميّة [47]. يمكن أيضاً معرفة ما إذا كانت العينة التي تمّ الحصول عليها قحيّة أم لا من خلال تحديد كميّة العدلات والخلايا الظّهاريّة الشّائكة في السّاحة عند التّكبير المنخفض (عادةً ما يشاهد 25 خلية على الأقلّ من العدلات وأقلّ من 10 خلايا ظهاريّة شائكة في العيّنات القحيّة) [47].

4-2- الواسمات الحيوية:

من أجل زيادة دقة طرائق التشخيص، دُرِس عددٌ من الواسمات الحيوية، مع عدم اعتبار أيٍّ منها المعيار الذهبي لذات الرئة المشفوية ومنها: بروكالسيتونين، والبروتين التفاعلي C- (CRP)، ومُستقبلات التحفيز القابلة للذوبان المُعبّر عنها في الخلايا التقوية من النوع 1. عموماً، تُمثّل الواسمات الحيوية البروتينات التي يجب أن يرتبط وجودها ليس فقط بشدّة المرض، ولكن أيضاً بنتائج المريض، كأداة تشخيصية مفيدة [56]. فضلاً عن ذلك، يجب أن يرتبط الواسم الحيوي المثالي لـ VAP ارتباطاً كبيراً مع معايير التشخيص الأخرى مع حساسية ونوعية عالية للتشخيص المناسب. ومع ذلك، لا يزال التنبؤ التشخيصي لـ VAP غير مؤكد، وهناك حاجة إلى مزيد من التجارب السريرية لتحديد مدى فائدة أي واسم حيوي في الممارسة السريرية [57].

5-2- اختبارات التشخيص الجزيئي:

يجري تطوير اختبارات التشخيص الجزيئي للكشف عن العوامل المُمرضة التنفسية، وهي تبتسّر بالتعرّف السريع على مسببات HAP أو VAP. على الرغم من وجود قيود فيما يتعلق بحساسية ونوعية هذه الاختبارات (مثل الاستعمار أو العوامل المُمرضة الحقيقية) [49]، إلا أنها توفر إمكانية التعرف بشكل أسرع على العوامل المُمرضة وأنماط المقاومة (مثل مقاومة العقوديات المُذهبة للميثيسلين، ووجود الكاربابينيماز في الأمعائيات، والأنفلونزا والفيروسات التنفسية الأخرى)، ما قد يؤدي إلى اختيار أفضل للأنظمة التجريبية الفعالة وتصميم أسرع لأنظمة الصادات الحيوية المُوجهة. على سبيل المثال، تمت الموافقة على اختبار تفاعل البلمرة المتسلسل المُعدّد، الذي يكتشف مجموعة من العوامل المُمرضة الجرثومية التنفسية بما في ذلك المكورات العقدية الرئوية وعددٍ من الجينات المقاومة للصادات الحيوية، لتشخيص ذات الرئة باستخدام عينات الغسالة القصبيّة السخية في الولايات المتحدة ولكنه ليس متاحاً على نطاق واسع بعد [46].

الفصل الثالث: علاج ذات الرئة المشفوية

1-3- العلاج التجريبي (Empiric therapy):

1-3-1- توقيت إعطاء الصادات الحيوية:

بمجرد الاشتباه سريريًا بذات الرئة المشفوية (HAP أو VAP)، ينبغي الحصول على عينات ميكروبيولوجية أسرع ما يمكن لجميع المرضى. في المرضى مع علامات للصدمة الإنتانية أو قصور الأعضاء المتزقي بسرعة، يجب البدء بالصادات الحيوية بأسرع وقت ممكن^[7]. إذا كان تشخيص HAP أو VAP غير مؤكد ولم يكن المريض مصاباً بصدمة إنتانية، فيبدو أنه من الآمن والمفيد جمع المزيد من البيانات وانتظار نتائج الزرع قبل العلاج^[58].

يتم البدء بالعلاج المبكر والمكثف للمرضى الذين يعانون من علامات الإنتان أو الصدمة الإنتانية مع التخفيض (de-escalation) المبكر بمجرد معرفة الجراثيم المسببة وحساسياتها أو الحصول على تشخيص بديل. يرتبط التأخير الطويل في بدء العلاج و/أو الفشل في إعطاء نظام فعال ضد الجراثيم المسببة بارتفاع معدلات الوفيات لدى المرضى HAP أو VAP الذين يعانون من الصدمة الإنتانية^[59]. ومع ذلك، تزيد الأنظمة الأوسع وأشواط العلاج الأطول من مخاطر التأثيرات الجانبية للأدوية، وإنتانات المطثية العسيرة، ومقاومة الصادات الحيوية^[60]. قد تؤدي صعوبة التشخيص إلى الإفراط في العلاج وما يصاحب ذلك من مخاطر الإنتان المتراكب (superinfection) وسُميّة الصادات الحيوية، ولكن قد يكون من الصعب تحديد تشخيص HAP و VAP، خاصةً بالنسبة للمرضى في المستشفى الذين يمكن أن تكون الموجودات السريرية والشُعاعية والميكروبيولوجية لديهم ناجمة عن مسببات عديدة إلى جانب ذات الرئة.

1-3-2- اختيار نظام الصّادات الحيويّة التجريبية:

تُحدّد أنظمة الصّادات الحيويّة التجريبية لذات الرّئة المشفوية وفقاً لعوامل متعدّدة^[7]:

- التّوزّع المحليّ المعروف للجراثيم المُسببة لذات الرّئة المشفوية وأنماط حساسيّتها للصّادات الحيويّة.
- عوامل الخطر الفرديّة للمريض فيما يتعلّق بمقاومة الأدوية المتعدّدة.
- الآثار الضّارة المُحتَملة للصّادات الحيويّة.
- التّفاعلات الدوائيّة المُحتَملة.
- شدّة المرض: تكون الحاجة إلى الصّادات الحيويّة الفعّالة والفوريّة أكبر بالنّسبة للمرضى الذين يعانون من الصّدمة الإنتانيّة. يكون هامش الخطأ أكبر بالنّسبة للمرضى الذين يعانون من مرضٍ أقلّ شدّة، ممّا يسمح بإمكانية البدء بنظامٍ تجريبيّ أضيق والمراقبة عن كثب.
- نتائج تلوين غرام: يمكن أن يكون تلوين غرام مفيداً في توجيه اختيار العلاج الأوّلي لدى المرضى الذين لا يعانون من صدمة إنتانيّة والذين يمكن تأخير الصّادات الحيويّة لديهم حتى يكون هناك يقين تشخيصيّ أفضل لذات الرّئة المشفوية.
- تكلفة الدّواء وتوافره.
- إلمام الطّبيب بالصّادات الحيويّة المختلفة.

1-3-3- طيف فعالية العلاج التجريبي:

يجب أن تشتمل جميع أنظمة العلاج التجريبي لذات الرّئة المشفوية على عوامل ذات نشاط ضدّ العقوديات المُذهبة، والرّائفة الزنجارية، والعصيات الأخرى سلبية غرام. تُقسّم الأنظمة إلى طبقات بناءً على وجود عوامل خطر للجراثيم متعدّدة المقاومة للأدوية لدى المريض^[7]. في بعض الأحيان، يكون هناك ما يُبرّر التّكثير في عوامل مُمرضة أخرى، كما هو موضّح أدناه^[7]:

- **أنواع الليجيونيلا (Legionella spp):** المرضى الأكثر عرضة للإصابة بذات الرئة بأنواع الليجيونيلا هم مضعو المناعة، أو المصابون بالداء السكري أو مرض كلوي أو مرض رئوي بنيوي، أو الذين عولجوا مؤخراً بالقشرانيات السكرية. ومع ذلك، نظراً إلى أن ذات الرئة المشفوية بأنواع الليجيونيلا نادرة جداً، يُضاف العلاج التجريبي المضاد لليجيونيلا (أزيترومايسين أو فلوروكينولون) فقط للمرضى مع متلازمة سريرية متوافقة مع ذات الرئة بأنواع الليجيونيلا (مثل المرض الشديد، والارتشاحات البقعية ثنائية الجانب)، أو عندما يكون هناك نقش معروف لليجيونيلا، أو في حال عدم تحسن المريض على العلاج التجريبي الأولي.
- **اللاهوائيات:** نادراً ما تكون اللاهوائيات متورطة في VAP والعلاج المضاد لللاهوائيات ليس ضرورياً عموماً. يُعطى العلاج التجريبي ضد اللاهوائيات (بيتا لاكتام-مُثبِّط بيتا لاكتاماز، أو كاربابينيم، أو ميترونيدازول، أو موكسيفلوكساسين، أو كليندامايسين) في المرضى الذين يعانون من الاستنشاق الصريح (استنشاق القيء)، وسوء الأسنان، وجراحة البطن الحديثة، ووجود احتمالية خراج الرئة، أو في حال عدم التحسن على العلاج التجريبي الأولي.
- **الفيروسات والفتور:** من المهم الأخذ في الاعتبار أنه ليس كل HAP/VAP سببها الجراثيم. يمكن أن تُسبب الفيروسات (مثل فيروس كورونا 2019 والأنفلونزا) والفتور أعراضاً سريرية مماثلة، خاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف المناعة الشديد [61].
- **دور بيانات الزرع السابقة:** يجب أيضاً أن تُوجَّه عزلات الجهاز التنفسي السابقة اختيار الصادات الحيوية. يجب أن يتلقَّى المريض الذي لديه سوابق عاملٍ ممرضٍ في القشع (مثل أنواع الزائدة) علاجاً تجريبياً مع نشاطٍ ضدَّ العاملِ المعزول سابقاً إذا كان يعاني من ذات رئة شديدة.

2-3- أنظمة العلاج التجريبي:

2-3-1- عدم وجود خطر للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR):

بالنسبة لمرضى ذات الرئة المشفوية والذين ليس لديهم عوامل خطر معروفة للجراثيم MDR ولا يوجد خطر متزايد للوفاة بالنسبة لمرضى HAP، يُقترح نظام له فعالية ضد الزائفة الزنجارية، والعصيات سلبية غرام الأخرى، والعنقوديات المذهبة الحساسة للميثيسلين (MSSA). تتضمن أنظمة الصادات الحيوية التجريبية المفضلة عن طريق الوريد واحداً مما يلي [7]:

- بيبيراسيلين - تازوباكتام (Piperacillin-tazobactam): 4.5 غرام وريدياً كل ست ساعات
- سيفيبيم (Cefepime): 2 غرام وريدياً كل ثماني ساعات

يُفضل عموماً بيبيراسيلين-تازوباكتام أو سيفيبيم لأنهما أكثر احتمالاً لامتلاك فعالية ضد العصيات سلبية غرام من الفلوروكينولونات. ومع ذلك، يمكن تفضيل ليفوفلوكساسين 750 مغ في الوريد يومياً إذا كان هناك اشتباه كبير في الإصابة بالليجيونيلا وكانت معدلات مقاومة الفلوروكينولونات المحلية للعنقوديات المذهبة والزائفة الزنجارية وغيرها من العصيات سلبية غرام منخفضة. تتضمن إرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر/الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (ATS/IDSA) أيضاً إيميبيديم وميروبيديم كخيارات، ويمكن الاحتفاظ بهذه العوامل للمرضى الذين لديهم احتمالية عالية للإصابة بالعصيات سلبية غرام المنتجة لببتا لاكتاماز ممتد الطيف (extended-spectrum beta-lactamase) (ESBL) [7].

سيفتازيديم أقل فعالية ضد العنقوديات المذهبة الحساسة للميثيسلين (MSSA) من بيتا لاكتام الأخرى المقترحة أعلاه لـ HAP و VAP. عند استخدام سيفتازيديم للعلاج التجريبي، يجب أيضاً استخدام عامل إضافي له فعالية ضد العنقوديات المذهبة (مثل، لينزوليد أو فانكومايسين) [7].

2-3-2- وجود عوامل خطرٍ لسلبِيَّاتِ غرام MDR دونَ سوابقٍ مقاومةٍ للكاربابينيم:

يُقترحُ واحدٌ ممَّا يلي [7]:

- ميروپينيم (Meropenem): 1 غرام وريدياً كلَّ ثماني ساعاتٍ
- إيميبينيم (Imipenem): 500 مغ وريدياً كلَّ ستَّ ساعاتٍ

يجبُ مراقبةُ المرضى المُعرَّضينَ لخطرِ الإصابةِ بالاختلاجِ من إيميبينيم (القصور الكلوي، مرض الجهاز العصبي المركزي) عن كثبٍ أو يجبُ استخدامُ بيتا لاكتام بديلة. تزيدُ عواملُ الخطرِ لسلبِيَّاتِ غرام MDR من خطرٍ وجودِ جراثيمٍ مُنتجةٍ لبيتا لاكتاماز مُمتدَّ الطيف (ESBL). أظهرَ المرضى المصابونَ بجراثيم MDR نتائجَ سريريَّةٍ أفضل عند علاجهم بالكاربابينيمات بدلاً من الصَّادَاتِ الحيويَّةِ الأخرى واسعةِ الطيف، مثل بيبيراسيلين-تازوباكتام أو سيفيفيم [62].

2-3-3- وجودُ عواملِ خطرٍ لسلبِيَّاتِ غرام MDR مع سوابقٍ مقاومةٍ للكاربابينيم:

بالنسبةِ للمرضى الذين لديهم بياناتُ زرعٍ تنفسيٍّ سابقٍ تُظهرُ عصيَّاتٍ سلبيةً غرام مقاومةٍ للكاربابينيم، يُقترحُ العلاجُ التجريبيُّ الأحاديُّ بأحدِ العواملِ التَّاليةِ [1]:

- سيفتازيديم-أفيباكتام (Ceftazidime-Avibactam): 2.5 غرام وريدياً كلَّ ثماني ساعاتٍ (مشاركةُ سيفالوسبورين-مثبط بيتا لاكتاماز).
- سيفتولوزان-تازوباكتام (Ceftolozane-Tazobactam): 3 غرام وريدياً كلَّ ثماني ساعاتٍ (مشاركةُ سيفالوسبورين-مثبط بيتا لاكتاماز).
- إيميبينيم-سيلاستين-ريلباكتام (Imipenem-cilastatin-Relbactam): 1.5 غرام وريدياً كلَّ ستَّ ساعاتٍ (مشاركةُ كاربابينيم-مثبط بيتا لاكتاماز).
- ميروپينيم-فابورباكتام (Meropenem-Vaborbactam): 4 غرام وريدياً كلَّ ثماني ساعاتٍ (مشاركةُ كاربابينيم-مثبط بيتا لاكتاماز).

يعتمد الاختيار بين هذه الصادات الحيوية على مدى توفرها وبيانات الزرع والتحسس السابقة، عندما تكون متاحة. يتمتع كل من سيفتازيديم-أفياكتام وسيفتولوزان-تازوباكتام بالبيانات الأكثر فعالية والخبرة الواقعية. إذا كانت عوامل (بيتا لاكتام-متبط بيتا لاكتاماز) المذكورة أعلاه غير متوفرة وكان هناك اشتباه كبير في وجود عصيات سلبية غرام مقاومة للكاربابينيم، تعد إضافة أحد العوامل التالية مع الكاربابينيم بديلاً معقولاً [1]:

- **توبراميسين:** 5 إلى 7 مغ/كغ وريدياً يومياً
- **كوليستين:** جرعة تحميل 300 مغ (colistin base activity) (ما يعادل 9 مليون وحدة من كوليستيמיثات الصوديوم) تليها 150 مغ (colistin base activity) (ما يعادل 4.25 مليون وحدة من كوليستيميثات الصوديوم) كل 12 ساعة
- **أز تريونام:** 2 غرام وريدياً كل ثماني ساعات
- **ليفوفلوكساسين:** 750 مغ وريدياً أو فموياً يومياً
- **سيبروفلوكساسين:** 750 مغ فموياً كل 12 ساعة أو 400 مغ وريدياً كل ثماني ساعات

نظراً إلى أن الأمينوغليكوزيدات لديها اختراق ضعيف للرئة، وزيادة في خطر السمية الكلوية والسمعية، ومعدلات استجابة سريرية أضعف مقارنة بفئات الصادات الحيوية الأخرى، لا يوصى باستخدام الأمينوغليكوزيدات كعلاج أحاديّ للانتان بسلبيات غرام. ومع ذلك، تُستخدم أحياناً كجزء من النظام التجريبي الأولي في المرضى مع صدمة إنتانية أو مرضٍ سريع التدهور عندما تكون هناك خيارات بديلة قليلة أو معدومة [1]. على وجه الخصوص، نظراً إلى أن الزائفة الزنجارية تشكل مصدر قلق لدى مرضى ذات الرئة المشفوية، يفضل مشاركة توبراميسين مع أمينوغليكوزيدات أخرى كجزء من العلاج التجريبي الثنائي لأن له فعالية جوهريّة أكبر مضادة للزائفة [63].

قد يكون من المناسب إضافة عاملٍ بديلٍ، مثل الكولستين الوريدي أو بوليميكسين B، في حالة الاشتباه أو إثبات وجود أنواع الزائفة، وأنواع الرَّاكدة، والأمعائيات (بما في ذلك الكلبسيلا الرئوية) ذات المقاومة العالية، وعدم وجود الأدوية (بيتا لاكتام-مُثبِت بيتا لاكتاماز) الحديثة [64]. نادراً ما يُستخدم بوليميكسين نظراً إلى سميته الكلوية الكبيرة ويجب تجنبه في حالة توفر أدوية بديلة ذات نشاط كافٍ ضدّ العصيّات سلبية غرام [65].

2-3-4- وجود عوامل خطر لـ MRSA:

توصي إرشادات ATS/IDSA لعام 2016 بشأن HAP و VAP [7] وإرشادات IDSA لعام 2011 لعلاج الإنتان بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين (MRSA) [66] باستخدام إما لينزوليد أو فانكوميسين لعلاج الإنتان المُثبت أو المُشتبه بـ MRSA.

■ لينزوليد: 600 مغ وريدياً كلّ 12 ساعة، ويمكن إعطاؤه فمويّاً عندما يكون المريض قادراً على تناول الأدوية عن طريق الفم.

■ فانكوميسين: جرعة تحميل وريدياً 20-35 مغ/كغ، ثم 15-20 مغ/كغ كلّ 8 أو 12 ساعة.

نظراً إلى أنّ النتائج السريرية تبدو متشابهة بالنسبة لكلّ من لينزوليد وفانكوميسين، يعتمد الاختيار فيما بينهما على عوامل أخرى مثل وظيفة الكلية، وسهولة المراقبة، والتفاعلات الدوائية المحتملة، وعدد خلايا الدم، وجودة الوصول إلى الوريد. على سبيل المثال، عندما تكون جميع العوامل الأخرى متساوية، يُفضّل لينزوليد على الفانكوميسين في المرضى الذين يعانون من محدودية الوصول الوريدي أو صعوبة تحقيق تركيزات المصل العلاجية من الفانكوميسين ويُفضّل الفانكوميسين على لينزوليد في المرضى الذين يتلقون مُنظّطات امتصاص السيروتونين الانتقائية والمرضى الذين يعانون من قلة الكريات [66].

في الحالاتِ النَّادِرةِ التي لا يمكنُ فيها استخدامُ فانكوميسين أو لينزوليد، تشملُ البدائلُ الأخرى (وهي أقلُّ فعاليةً) ما يلي [66]:

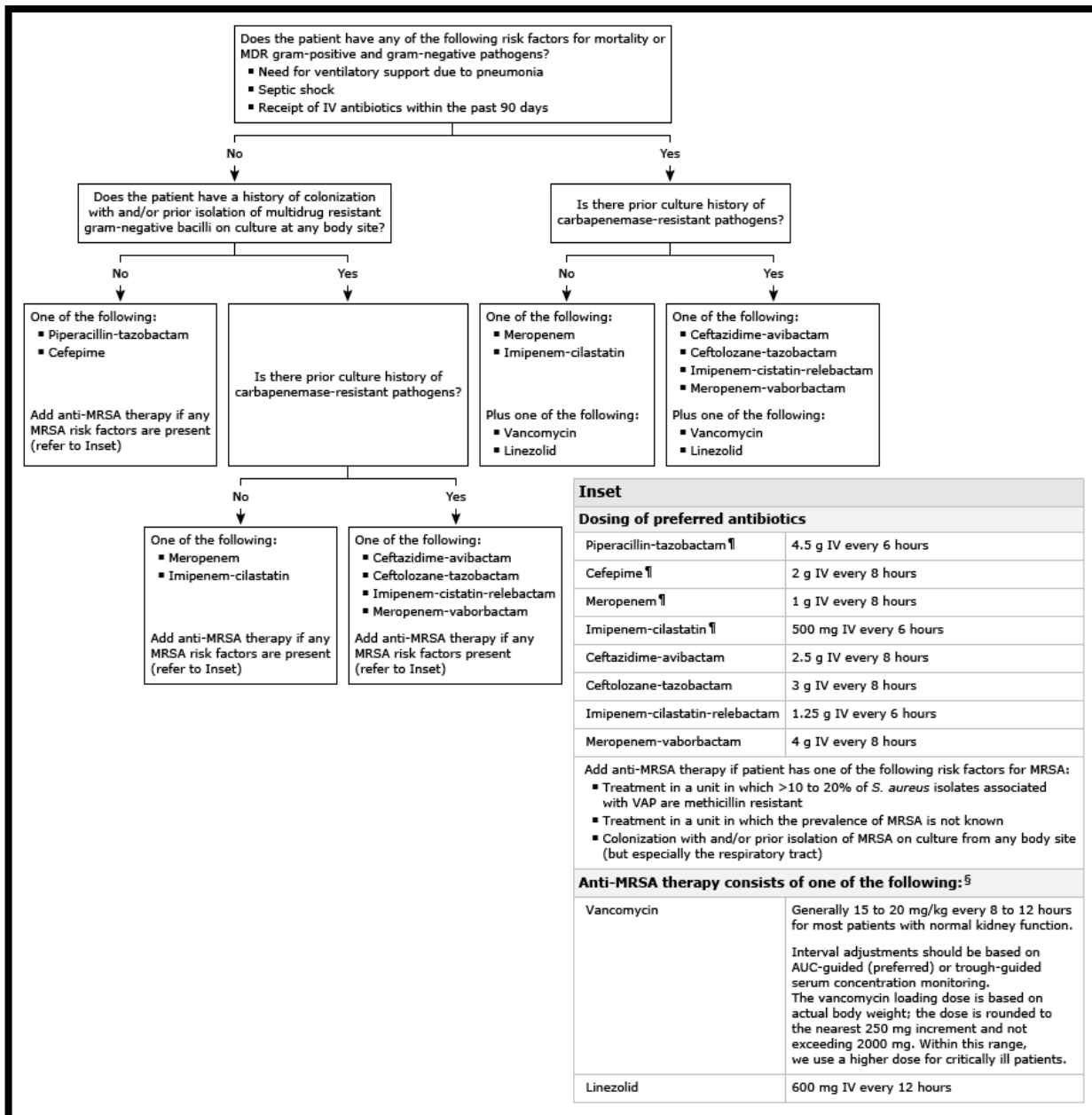
- سيفتارولين (Ceftaroline): 600 مغ وريدياً كل 12 ساعة
- تيديزوليد (Tedizolid): 200 مع وريدياً مرّةً واحدةً يومياً
- تيلافانسين (Telavancin): 10 مغ/كغ وريدياً مرّةً واحدةً يومياً
- سيفتوبيرول (Ceftobiprole): 500 مغ وريدياً كلَّ ثماني ساعاتٍ (فقط لعلاج HAP)
- كليندامايسين (clindamycin): (600 مغ-1.8 غرام) /يوم فمويّاً مقسّمةً على 2-4 جرعات أو (600 مغ-2.7 غرام) /يوم وريدياً مقسّمةً على 2-4 جرعات (فقط إذا أظهرت أنماطُ الصّادّاتِ الحيويّةِ المحليّةُ أنّ معظمَ عزلات MRSA حسّاسةٌ على كليندامايسين)

2-3-5- وجودُ عواملٍ خطِرٍ للإصابةِ بـ MRSA والعصيّاتِ سلبيّاتٍ غرام MDR:

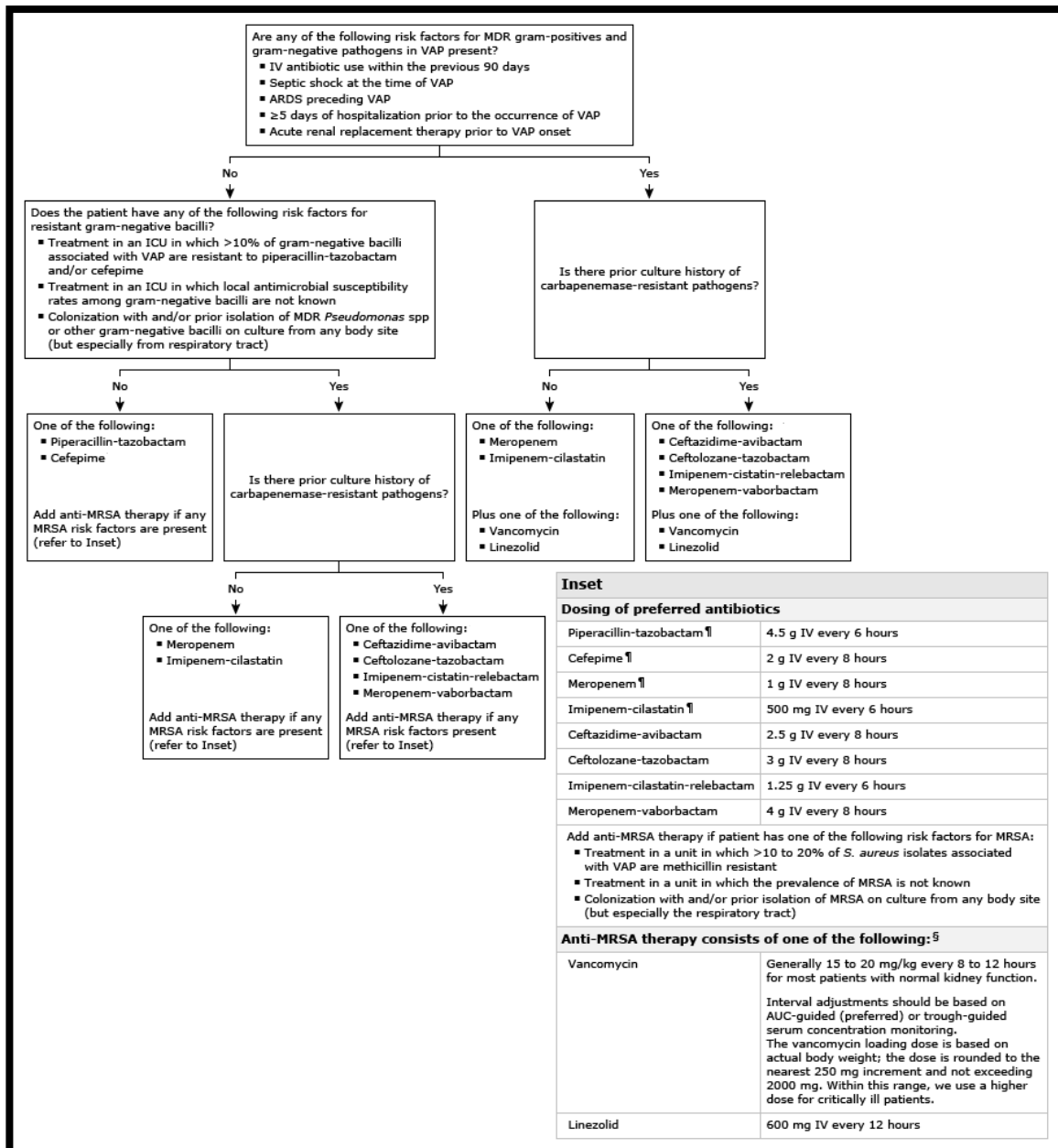
بالنسبةِ للمرضى الذين لديهم عواملُ خطِرٍ للإصابةِ بكلِّ من العقوديّاتِ المذهبةِ المقاومةِ للميثيسلين (MRSA) والعصيّاتِ سلبيّةِ غرامٍ المقاومةِ للأدويةِ المتعدّدة (بما في ذلك الرّائفَةُ الزنجاريّةُ)، يوصى بالمشاركةِ بين عاملٍ ضدَّ MRSA مع عاملٍ (أو عواملٍ) ضدَّ العصيّاتِ سلبيّةِ غرامٍ MDR [7] (الشكل 4 والشكل 5).

2-3-6- زيادةُ خطِرِ الوفاةِ بسببِ HAP:

بالنسبةِ للمرضى الذين يعانون من HAP ولديهم خطِرٌ متزايدٌ للوفاةِ بسببِ HAP (مثل الحاجةِ إلى التّبيبِ، والصّدمةِ الإنتنائيّةِ)، يُقترحُ اختيارُ نفسِ نظامِ العلاجِ التّجريبي كما هو الحالُ بالنسبةِ للمرضى الذين يعانون من VAP ولديهم عواملُ خطِرٍ لكلِّ من العقوديّاتِ المذهبةِ المقاومةِ للميثيسلين (MRSA) والعصيّاتِ سلبيّةِ غرامٍ المقاومةِ للأدويةِ المتعدّدة [7] (الشكل 4 والشكل 5).



الشكل (4): خوارزمية العلاج التجريبي لذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) [7]



الشكل (5): خوارزمية العلاج التجريبي لذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) [7]

3-3- العلاج الموجّه بنتائج الزرع:

يجبُ تقويمُ جميعِ مرضى ذاتِ الرئةِ المشفويةِ من أجلِ الاستجابةِ السريريةِ والنتائجِ الميكروبيولوجيةِ بعدَ العلاجِ التجريبيِ بالصّادّاتِ الحيويةِ. قد تقلُّ إعادةُ تقويمِ المريضِ بعدَ 48 إلى 72 ساعة من بدءِ العلاجِ مع الأخذِ في الاعتبارِ إيقافِ الصّادّاتِ الحيويةِ أو تضيقِ النّظامِ (التخفيض) بناءً على نتائجِ الزرعِ المناسبةِ من مقاومةِ الصّادّاتِ ويبدو أنّه آمنٌ [67].

3-3-1- عدمُ تحديدِ عاملٍ ممرضٍ والمريضُ يتحسنُ سريريّاً:

بالنسبةِ للمرضى الذين يتحسنون سريريّاً وليس لديهم عاملٌ ممرضٌ مُحدّدٌ بالزرع، يمكنُ إيقافُ العلاجِ التجريبيِ الموجّه ضدَّ MRSA أو الزّائفةِ الزنجاريةِ أو العصيّاتِ سلبيةِ غرامِ المقاومةِ للأدويةِ المتعدّدةِ إذا لم تنمو هذه الجراثيم في زرعٍ لعينةٍ عاليةِ الجودةِ من القشعِ أو الغسالةِ القصبيّةِ السخنيّةِ خلال 48 إلى 72 ساعة [67].

3-3-2- تحديدُ عاملٍ ممرضٍ والمريضُ يتحسنُ سريريّاً:

بالنسبةِ للمرضى الذين تمَّ تحديدُ العاملِ الممرضِ لديهم، يجبُ تعديلُ النّظامِ التجريبيِ وفقاً لنمطِ حساسيّةِ العاملِ الممرضِ [7] [67].

▪ **العنقوديّاتُ المذهبةُ المقاومةُ للميثيسلين (MRSA):** يُقترحُ العلاجُ باستخدامِ الفانكوميسين أو لينزوليد. إذا لم يكن من الممكنِ استخدامِ فانكوميسين أو لينزوليد، فإنَّ سيفتارولين هو بديلٌ، على الرّغم من عدمِ اعتمادهِ من قِبَلِ إدارةِ الغذاءِ والدواءِ الأمريكيّةِ (Food and Drug Administration) (FDA) لعلاجِ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ وتقتصرُ فعاليتهُ في علاجِ ذاتِ الرئةِ بـ MRSA على سلسلةِ الحالاتِ [68].

▪ **العنقوديّاتُ المذهبةُ الحسّاسةُ للميثيسلين (MSSA):** يُستبدلُ العلاجُ التجريبيُّ الموجّه ضدَّ MRSA بما يلي: أوكساسيلين (2 غرام وريدياً كل أربع ساعات)، أو نافسيلين (2 غرام وريدياً

كل أربع ساعات)، أو سيفازولين (2 غرام وريدياً كل ثماني ساعات) [7]. من بينها، يُفضل سيفازولين عموماً لأنه يترافقُ بآثارٍ جانبيةٍ أقل (سوء وظيفة الكلية، تسمم الكبد) مقارنةً بـ أوكساسيلين أو نافسيلين. إذا لم يُعزَل أيُّ جرثومٍ آخر، فإنَّ العلاجَ الأحاديَّ بأحدِ هذه العوامل يكونُ كافياً [7].

- **العقديات والجراثيم الأخرى إيجابية غرام:** يُصمَّم العلاجُ ليناسبَ الجرثومَ المعزولَ من الزرع. على الرغم من أنَّ العقديات حسَّاسةٌ لعددٍ من فئاتِ الصَّاداتِ الحيوية المختلفة، إلا أنَّ البينتا لاكتام هي المُفضَّلة، وخاصَّةً البنسلين وسيفترياكسون [7].
- **الجراثيم سلبية غرام:** بالنسبة لـ HAP أو VAP النَّاجمة عن جراثيم سلبية غرام ليست مُنتجةً لبينتا لاكتاماز مُمتدَّ الطيف (ESBL) وغير مقاومة للكاربابينيم، يُفضَّلُ اختيارُ صادٍّ حيويٍّ مع أضيق طيفٍ من الفعالية ضدَّ سلبيَّاتِ غرام وفقاً لنتيجة التحسُّس. تشملُ اختياراتُ الصَّاداتِ الحيوية الشائعة أمبيسيلين-سولباكتام، أو سيفيبيم، أو سيفتازيديم، أو بيبيراسيلين-تازوباكتام، أو سيبروفلوكساسين، أو ليفوفلوكساسين. عادةً لا تُستطبُّ الكاربابينيمات لعلاج ذات الرئة النَّاجمة عن الجراثيم سلبية غرام المذكورة ما لم يكن هناك قلقٌ من الحساسية (allergy) [7].

3-3-3 - عدم التحسُّن السريري بعد 48 إلى 72 ساعة:

يجبُ تقويمُ المرضى الذين لم يتحسنوا خلال 72 ساعة من بدءِ الصَّاداتِ الحيوية التجريبية أو الصَّاداتِ الحيوية المناسبة للجراثيم المُسببة لوجود الاختلاطات (مثل تقيحِ الجنبِ أو خراجِ الرئة)، ووجودِ إثنين في موقعٍ آخر، والتَّشخيصات البديلة (مثل الصمَّة الرئوية، ووذمة الرئة، والأورام الخبيثة، وتفاعلِ فرطِ الحساسية، وغيرها). إذا بدا تشخيصُ ذاتِ الرئة الجرثومية مؤكَّداً، ولا يوجدُ دليلٌ على اختلاطاتٍ قحيَّةٍ تتطلَّبُ التفجير، أو على إثنين في أي مكانٍ آخر من الجسم، وكان لدى المريض عواملُ خطرٍ للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة، يجبُ الحصولُ على زرعٍ رئويٍّ تشخيصيٍّ إضافيٍّ ويمكنُ توسيعُ النِّظامِ التجريبي ليشملَ الجراثيم MDR [7].

4-3-مدة العلاج:

يعالج معظم مرضى HAP أو VAP لمدة سبعة أيام، وفقاً لإرشادات الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر/الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (ATS/IDSA) لعام 2016 [7] والإرشادات المشتركة الأوروبية وأمريكا اللاتينية لعام 2017 بشأن HAP و VAP [3]. يبدو أن سبعة أيام فعالة مثل الفترات الأطول في معظم الظروف وقد تقلل من ظهور الجراثيم المقاومة [7].

بالنسبة للمرضى المختارين الذين يعانون من إنتانٍ نقييٍّ، أو تجرثم الدم بإيجابيات غرام، أو الاستجابة البطيئة للعلاج، أو ضعف المناعة، أو الاختلاطات القححية، يجب أن تكون مدة العلاج فردية وقد يكون هناك ما يبرر أشواطاً أطول من سبعة أيام [7].

يمكن أن تساعد مراقبة مستويات بروكالسيتونين التسلسلية في توجيه قرار التوقف عن الصادات الحيوية. في حين لم يحدد النهج الأمثل لاستخدام بروكالسيتونين في مرضى ذات الرئة المشفوية، فإن مستوى بروكالسيتونين المنخفض (على سبيل المثال، > 0.25 نانوغرام/مل) أو المتراجع (انخفاض بمقدار $\leq 80\%$ من الذروة) في المريض الذي تحسن سريرياً على الصادات الحيوية يُوفر طمأنينة إضافية بأنه يمكن إيقاف الصادات الحيوية بأمان [69].

5-3-التحويل إلى الصادات الحيوية الفموية:

عموماً، يمكن تحويل المرضى إلى العلاج الفموي عندما يكونون مستقرين من الناحية الهيموديناميكية، ويتحسنون سريرياً، ويكونون قادرين على تحمل الأدوية عن طريق الفم [70]. إذا تم تحديد العامل الممرض، فيجب أن يعتمد اختيار الصاد الحيوي الفموي على نمط حساسية الجرثوم المعزول. إذا لم يحدد العامل الممرض، فيجب أن يعتمد اختيار الصاد الحيوي الفموي على نهج مناسب للتخفيض ويمكن عموماً استبعاد تغطية MRSA والزائفة الزنجارية. يجب أن يكون لجميع الصادات الحيوية الفموية المختارة لعلاج ذات الرئة اختراق جيد للرئة [7].

الفصل الرابع: الكولستين الإنشاقى في علاج ذات الرئة المشفوية

1-4- الصادات الحيوية الإنشاقية:

أدى الظهور العالمي للجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) إلى زيادة خطر فشل العلاج، خاصة بالنسبة لذات الرئة المشفوية. يتيح العلاج الإنشاقى (الإرذاذ) توصيل جرعات عالية من الصادات الحيوية مباشرة إلى الرئتين. يوفر إرذاذ الصادات الحيوية تركيزات عالية داخل الرئة، أعلى بشكل واضح من الحد الأدنى للتركيز المثبط للعوامل الممرضة المسببة لإنتان الرئة وأعلى من التركيزات الدنيا التي تمنع ظهور المقاومة، مع مرور جهازي منخفض وآثار جانبية أقل. يمثل إرذاذ الصادات الحيوية طريقة واعدة لتحسين علاج ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) مع الحد من التعرض للصادات الحيوية الجهازية. تُعد الأمينوغليكوزيدات والكولستين (كوليستييمات الصوديوم أو ميثانسلفونات) من الصادات الحيوية الإنشاقية الأكثر شيوعاً [71].

على الرغم من أن إرشادات الجمعية الأوروبية لعلم المكروبيولوجيا السريرية والأمراض الإنتانية (ESCMID) (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) لعام 2017 ذكرت مخاوف تتعلق بالسلامة وأدلة ضعيفة على فائدة استخدام الصادات الحيوية الإنشاقية في المرضى الموضوعين على المنفسة [72]، فإن عدداً من أطباء وحدة العناية المركزة (ICU) يستخدمون الصادات الحيوية الإنشاقية، كما هو موضح في دراسة استقصائية دولية حول هذا الموضوع [73]. ومع ذلك، لا يزال إعطاء الصادات الحيوية الإنشاقية في مرضى ICU مثيراً للجدل، على الرغم من الأبحاث ما قبل السريرية والسريرية واسعة النطاق والمؤشرات المحتملة المرتبطة بظهور المقاومة الجرثومية للصادات الحيوية [71].

تمّ تحديثُ فعالية وسلامة العلاج بالصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة المُساعدة في ذاتِ الرئة المشفويّة في مراجعة منهجيّة وتحليلٍ تلويٍّ للتّجاربِ المُعشاة ذاتِ الشّواهدِ، المنشورة في عام 2021 [74]. وكانت النّتائجُ التي تمّ تقويمها هي الشّفاء السّريري، والشّفاء الميكروبيولوجي، والوفيات، والأحداثُ السلبية. شملت المراجعة 11 تجربة مُعشاة ذاتِ شواهدٍ و1210 مريضاً. بالمقارنة مع استخدام الحقن الوريدي وحده، أدّى استخدام العلاج بالصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة المُساعدة إلى تحسين معدّلات الشّفاء السّريري والشّفاء الميكروبيولوجي. ومع ذلك، على الرّغم من هذه التّحسينات، لم ينخفض معدّل الوفيات. لم يترافق إعطاء الصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة مع ارتفاع خطرِ القصور الكلوي ولكنّه ترافق مع زيادة خطرِ التّشجّع القسبي أثناء العلاج [74].

لذلك، لا تدعّم الأدلّة المتاحة حالياً الاستخدام المنهجي للصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة كاستراتيجيةٍ علاجيّةٍ روتينيّة في ذاتِ الرئة المشفويّة، يمكن التّفكير بالصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة لعلاج ذاتِ الرئة المشفويّة النّاجمة عن عواملٍ مرضيّة MDR في المرضى المُعرّضين لخطرٍ كبيرٍ للفشل العلاجي أو كملادٍ أخيرٍ في حالة الإنتان غير المضبوط بالصّادّاتِ الحيويّة الوريديّة [75].

أسفر الاستخدام الوقائي للصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة للوقاية من VAP عن نتائجٍ مُشجّعة. بالمقارنة مع السّواغ أو عدم العلاج، قلّلت الصّادّاتِ الحيويّة الإنشافيّة من حدوث VAP دون أيّ تأثيرٍ على الوفيات في وحدة العناية المركّزة أو حدوث VAP النّاجمة عن عواملٍ مرضيّة MDR في التّحليل التلوي الذي تضمّن ستّ تجاربٍ مقارنة تشمل 1158 مريضاً [76]. ومع ذلك، لا يوصى بهذا التّهجّج بعد، ويجب إجراء تجاربٍ مُعشاة ذاتِ شواهدٍ كبيرة لتأكيد فائدته.

على الرّغم من أنّ نظام جرعات الدّواء الإنشافيّ الأمثل لم يُحدّد بشكلٍ واضحٍ، إلّا أنّ هناك حاجة إلى جرعاتٍ عاليةٍ من الصّادّاتِ الحيويّة للوصول إلى برانشيم الرئة المخموجة. لا تسمح أجهزة الإرداذ المتزامنة مع التّنفّس بتوصيل جرعاتٍ عاليةٍ (في VAP). تعمل أجهزة الإرداذ الشبكيّة الاهتزازيّة

(vibrating mesh nebulizers) بشكل أفضل من أجهزة الإزاد النفائة (Jet nebulizers). من أجل تحسين ترسب الصادات الحيوية الإنشافية في الرئة في VAP، يجب استخدام إعدادات محددة للمنفسة أثناء الإزاد لتقليل سرعة الجريان الشهقي، يجب إيقاف عملية ترطيب وتدفئة الغاز المستنشق لتجنب تأثير الغسل المطري (rainout) في الدارات والطرق الهوائية، ويجب إعطاء التحذير لتجنب عدم التزامن مع المنفسة [71]. نظراً إلى أن الأمينوغليكوزيدات والكولستين الإنشافية تنتشر على نطاق واسع في الدوران الدموي الجهازى للمرضى الذين يعانون من ذات الرئة والقصات الشديدة، يوصى بمراقبة تركيزات البلازما خلال فترة الإزاد [71].

اقترحت مقالة مراجعة آراء الخبراء أن التجارب المعشاة ذات الشواهد في المستقبل يجب أن تقارن إزاداً أميكاسين أو كولستين لمدة 3-5 أيام مع إعطاء مثبتات بيتا لاكتاماز-بيتا لاكتام الحديثة وريدياً لمدة 7 أيام. يجب أن تكون معايير الاشتمال هي VAP الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) [77]. يجب معايرة جرعة الصادات الحيوية الإنشافية وفقاً لمستوى مقاومة العامل الممرض للأدوية، ولكن دائماً بجرعات أعلى بكثير من تلك الموصى بها للإعطاء الوريدي [71]. الفوائد المتوقعة من الصادات الحيوية الإنشافية هي وقت أقصر للشفاء السريري، وانخفاض في السمية الكلوية الناجمة عن الصادات الحيوية، ومدة أقصر لإعطاء الصادات الحيوية الوريدية، وانخفاض مدة التهوية الآلية في المرضى الذين يعانون من VAP [71].

2-4- مقدمة عن الكولستين (Colistin):

ينتمي الكولستين إلى زمرة البوليميكسينات (polymyxins) التي عزلت لأول مرة من جراثيم *Bacillus Colistinum* في عام 1949 [9]. البوليميكسينات هي زمرة من الصادات الحيوية عديدة الببتيد والتي تتضمن خمسة مركبات كيميائية مختلفة (البوليميكسينات A، B، C، D، E). استخدم اثنا عشر فقط منهم، بوليميكسين B وبوليميكسين E (الكولستين)، في الممارسة السريرية.

يأتي الكولستين في شكلين: كولستين ميثانسلفونات (colistin methanesulfonate) يمكن حقنه وريدياً أو عضلياً أو إعطاؤه استنشاقاً على شكل رذاذ، وكبريتات كولستين (colistin sulfate) الذي يطبق بشكل أساسي على الجلد أو يؤخذ فمويًا [78].

كولستين ميثانسلفونات هو عبارة عن ببتيد دهني متعدد المكونات يتكوّن من سباعي ببتيد حلقي مع سلسلة جانبية ثلاثية الببتيد مؤسلة (acylated) عند الطرف N بواسطة حمض دهني. على الرغم من أنّ كولستين ميثانسلفونات هو الشكل الذي يعطى عن طريق الحقن، إلّا أنّه يخضع للتحويل في الجسم الحي إلى كولستين مُشكّل، وهو المسؤول عن النشاط المضاد للجراثيم، وبالتالي، يجب اعتبار كولستين ميثانسلفونات دواءً غير فعّال. يرتبط الكولستين بغشاء الخلية الجرثومية سلبية غرام، ما يؤدي إلى انحلال الغشاء وخروج المحتويات داخل الخلية والموت الخلوي في النهاية [10]. معظم الجراثيم سلبية غرام حساسة للكولستين، بما في ذلك السلالات المقاومة للأدوية المتعددة من الكليبيسيلا الرئويّة، والراكدة البومانية، والرئفة الزنجارية، والإشريكية الكولونية. ومع ذلك، فإنّ أنواع المتقلّبة، وأنواع النيسريّة، وأنواع السرائيّة، وكذلك الجراثيم اللاهوائية، مقاومة للكولستين [11].

عندما يُعطى وريدياً، يتمّ التخلّص من كولستين ميثانسلفونات بشكل رئيسي عن طريق الكلية (حوالي 70%)، في حين يخضع الكولستين لإعادة امتصاص أنبوبي كلوي واسعة النطاق ويكون له في الغالب طريق غير كلوي للتخلّص منه. ومع ذلك، فإنّ تركيزات الكولستين في البول لدى المرضى مع وظيفة كلويّة طبيعيّة بعد تلقّي كولستين ميثانسلفونات يمكن أن تكون مرتفعة نسبياً بسبب التحوّل من كولستين ميثانسلفونات داخل السبيل البولي (يتمّ تحويل 25-30% من كولستين ميثانسلفونات إلى كولستين) [79]. فيما يتعلّق بإعطاء كولستين ميثانسلفونات إنشاقياً، يصل 9% من الجرعة عادةً إلى سائل البطانة الظهاريّة، ويمتص 1.4% فقط على شكل كولستين [80].

3-4- الفوائد المحتملة للكولستين الإنشافي:

يعدُّ استخدامُ كولستين ميثانسلفونات بالحقن الوريدي محدوداً بانخفاض مستوى السلامة بسبب السُمِّيَّة الكلويَّة والعصبِيَّة، خاصَّةً عندما تكونُ هناك حاجةٌ إلى جرعاتٍ عاليةٍ كما في حالة ذات الرئة المشفويَّة التي تتطلَّبُ اختراقاً كافياً للرئة [81]. في الواقع، تكشفُ البياناتُ السَّريريَّة والدَّوائِيَّة أنَّ كولستين ميثانسلفونات الوريدي يُظهرُ فعاليَّةً محدودةً ضدَّ إنتاناتِ الجهازِ التَّنَفَسي. في المقابل، يصلُ كولستين ميثانسلفونات الإنشافي إلى تركيزاتٍ عاليةٍ في أنسجة الرئة، ما يتيحُ قتلَ الجراثيم بسرعة [82]. تؤدي تقنيَّاتُ الإرداذِ المُحسَّنة، التي تستخدمُ داراتِ تهويةٍ مُصمَّمةً خصيصاً وإعداداتُ المنفسةِ المُعدَّلةً بشكلٍ مناسبٍ، إلى الاختراقِ المطلوبِ لأنسجة الرئة، ممَّا يُسهمُ في القضاءِ الفعَّالِ على الجراثيم [71]. من خلالِ استهدافِ توصيلِ الكولستين، يزدادُ الإرداذُ من تركيزاتِ الصَّادَاتِ الحيويَّة في سائلِ البطانة الظَّهاريَّة، خاصَّةً في الجرعاتِ العاليةِ وبغضِّ النَّظرِ عن الإعطاءِ الوريدي المرافق [83]. قد تكونُ توصياتُ الجرعاتِ الوريديَّة غيرَ كافيةٍ لمرضى ذاتِ الرئة المشفويَّة الحرجين، ويرجعُ ذلكُ أساساً إلى تغيُّرِ ملامحِ الحرائكِ الدوائِيَّة وانخفاضِ اختراقِ سائلِ البطانة الظَّهاريَّة. لا يؤدي هذا التوصيلُ المُستهدفُ إلى تعزيزِ فعاليَّةِ العلاجِ فحسب، بل يقلُّ أيضاً من التَّعرُّضِ الجهازي والأحداثِ الضَّارة المُحتمَلة، مثلَ السُمِّيَّة الكلويَّة. يتيحُ إرداذُ الدَّواءِ بجرعةٍ عاليةٍ، مثلَ 5 مليون وحدة من كولستين ميثانسلفونات كلَّ ثماني ساعات، تركيزاتٍ عاليةٍ في الأنسجة مع الحفاظِ على مستوياتِ البلازما أقلَّ من مستوياتِ السُمِّيَّة الكلويَّة [83]. ينتشرُ كولستين ميثانسلفونات داخلَ الرئوي جزئياً إلى الحيزِ الجهازي، حيثُ يتمُّ التَّخلُّصُ بسرعة من 17% فقط من الجرعة الإنشافيَّة عن طريقِ الكلية [71]. أصبحَ من الواضح أنَّ هذا النَّهجَ قد يُسهمُ في تقليلِ تكاليفِ الرِّعاية الصَّحيَّة النَّاجمة عن الاستشفاءِ المُطوَّل، بالإضافة إلى تقليلِ تدخُّلاتِ العلاجِ الكلوي المعيَّض وتحسينِ تحمُّلِ المريضِ للعلاجِ عموماً [78].

يمكنُ أيضاً إعطاءُ كولستين ميثانسلفونات الإنشافي بأمانٍ بجرعاتٍ عاليةٍ وعاليَّة جداً [77]، نظراً إلى خصائصِ الحركيَّة الدَّوائِيَّة والديناميكيَّة الدَّوائِيَّة المُفضَّلة لديه والتَّحمُّلِ القسبيِّ المُمتاز، كما يتَّضحُ من

استخدامه كعلاج وحيد في المرضى الذين لا يعانون من التلّيف الكيسي. يمكن أن يكون الإرداد بجرعة عالية مفيداً على وجه الخصوص لمرضى VAP الحرجين [71]. تعمل الأجزاء المخموجة من الرئة كمستودع لكولستين ميثانسلفونات، حيث يخضع للتحلل المائي البطيء إلى كولستين، ممّا يؤقّر قتلاً مستمراً للجراثيم. ولذلك، يتم تحقيق تركيزات عالية من الكولستين في مناطق الرئة المخموجة، ممّا يعرّض فعالية العلاج بالصّادات الحيوية [84]. هناك اعتبار حاسم آخر عند اختيار نظام الجرعات العالية وهو احتمال ظهور مقاومة مغايرة بسبب التعرّض الجرثومي لجرعات الكولستين دون المستوى الأمثل [71]. عموماً، يُعدّ التوزع الموضّع لكولستين ميثانسلفونات الإنشافي أمراً أساسياً لإطلاق إمكاناته من حيث الفعالية والسلامة.

4-4- الجرعة والإعطاء:

لم تُحدّد حالياً الجرعة العالية المثالية من كولستين ميثانسلفونات الإنشافي. ومع ذلك، فقد تمّ تقييم فعالية وسلامة الجرعات العالية التي تصل إلى 15 مليون وحدة دولية في اليوم. تُشير خصائص الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية لكولستين ميثانسلفونات، والتحمّل القسبي الممتاز، والامتصاص الجهازي المنخفض والسُميّة المرتبطة به إلى أنه يمكن التوصية بجرعات تصل إلى 15 مليون وحدة دولية لعلاج الإنتانات التنفسية السفلية بسلبات غرام المقاومة للأدوية المتعددة [71]. يؤدّي إعطاء جرعة عالية من كولستين ميثانسلفونات الإنشافي إلى تحقيق تركيزات مرتفعة في أنسجة الرئة إذا ما استُخدمت تقنيات إرداد مُحسّنة، تعوّض فقدان الكولستين بسبب التوضّع خارج الرئة [83]. ينتج عن الحد الأدنى من التعرّض الجهازي للكولستين بعد إرداد جرعات عالية من كولستين ميثانسلفونات والتحلل المائي البطيء لكولستين ميثانسلفونات إلى كولستين في البلازما انخفاض في التركيز المصلي، بغضّ النظر عن جرعة الإرداد [85].

ينبغي حل 1 مليون وحدة دولية من كولستين ميثانسلفونات في 3 مل من المحلول الملحي العادي 0.9%، وبالتالي، فإن 15 مل من المحلول الملحي مطلوبة لتقديم جرعة قدرها 5 مليون وحدة دولية. نظراً إلى أن حجم معظم حجرات أجهزة الإرداذ يتراوح بين 6 و 10 مل، فيجب ملء أجهزة الإرداذ مرتين على الأقل. وهذا يزيد من عبء عمل التمريض، ويطيل زمن الإرداذ إلى ما بعد 60 دقيقة، وينطوي على خطر عدم اكتمال إعطاء الدواء. أظهرت دراسة حديثة أن تقليل حجم المحلول إلى 6 مل من أجل إرداذ 4 ملايين وحدة دولية أدى إلى تقليل وقت الإرداذ. إضافة إلى ذلك، بالمقارنة مع محلول بحجم 12 مل، كان استقرار المحلول بحجم 6 مل أكبر، وزمن الإرداذ أقصر بشكل ملحوظ. فضلاً عن ذلك، لم يلاحظ أي تعديل في خصائص جزيئات الرذاذ والحركية الدوائية للبلازما والبول [86]. لذلك، من الممكن حل 5 مليون وحدة من كولستين ميثانسلفونات بأقل من 10 مل من المحلول الملحي الطبيعي [71].

يعد كل من كولستين ميثانسلفونات وكولستين غير مستقرين في الوسط المائي [86]. وبالتالي، ينبغي أن يتم خلط الدواء بالمحلول الملحي قبل الإرداذ مباشرة. وصفت متلازمة الكرب التنفسي الحاد (ARDS) المميتة لدى مريض مصاب بالتليف الكيسي مع إنتان مزمن للطرق الهوائية بالزائفة الزنجارية بعد إعطاء إرداذ كولستين ميثانسلفونات مخلوط مسبقاً منذ خمسة أسابيع. في هذا المريض، كان تحويل طبيعة دواء الكولستين إلى الشكل النشط بيولوجياً من الكولستين بسبب تخزين المحلول المائي لفترة طويلة هو السبب المحتمل للوفاة [87].

5-4-تقنيات الإرداذ:

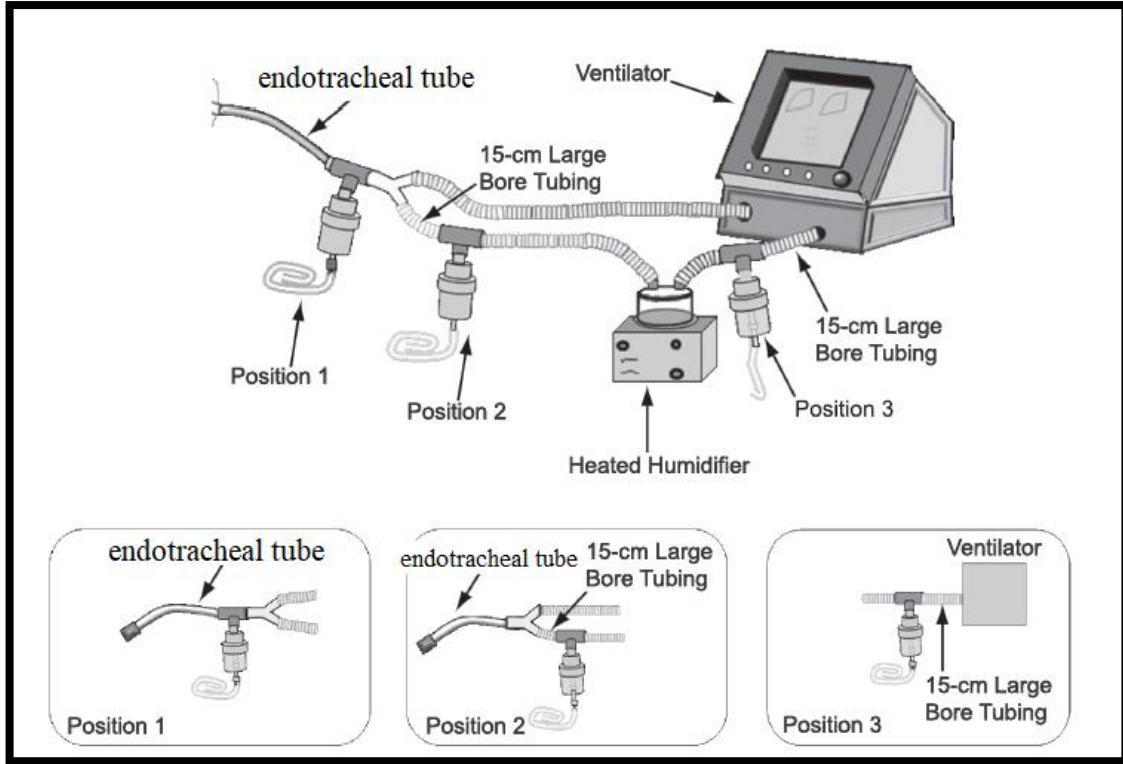
يتأثر ترسب الرذاذ في الرئة المخموجة تأثراً مباشراً بحجم جزيئات الرذاذ ونوع جهاز الإرداذ (nebulizer). تمثل الجزيئات التي يزيد قطرها عن 5 ميكرون إلى الترسب في دارة المنفسة والطرق الهوائية الكبيرة، ويتراوح متوسط القطر الديناميكي الهوائي الأمثل بين 0.5 و 3 ميكرون. يمكن إجراء

رذاذ الكولستين بجرعة عالية عبر أجهزة الإرداذ النفّاثَة (Jet)، وفوق الصّوتية (ultrasonic)، والشبكية الاهتزازية (vibrating mesh) التي يمكنها توليد جزيئات رذاذ بقطر أقل من 5 ميكرون [71].

أجهزة الإرداذ النفّاثَة (Jet nebulizers) هي الأجهزة الأكثر استخداماً في المرضى الذين يخضعون للتّهوية الغازية. يُجرى الإرداذ من خلال تعريض الصّادّ الحيوي لجريان هواء أو أكسجين عالي الضّغط بشكلٍ مُتقطع أو مُستمر. توصيل الدّواء ليس ثابتاً. تقوم أجهزة التّهوية المُتقدّمة بإجراء إرداذ مُتزامن، حيث يُستخدم جزء من الجريان الشّهيق لتشغيل الإرداذ. بالمقارنة مع أجهزة الإرداذ فوق الصّوتية والشبكية الاهتزازية، فقد ثبت أن أجهزة الإرداذ النفّاثَة لديها أقل كفاءة بسبب الحجم المُتبقّي الكبير، وتراكم الدّواء في الدّارة، وفقدان الدّواء عبر الطّرف الرّفيري [71]. وفقاً لدراساتٍ سابقة، فإنّ أفضل موضع لتوصيل الدّواء هو في الطّرف الشّهيق على بعد 15 سم من المنفّسة (الشكل 6) [88]. في الدّراسات الحديثة، استُخدمت أجهزة الإرداذ النفّاثَة لإعطاء جرعة عالية من الكولستين الإنشافي [89].

في أجهزة الإرداذ فوق الصّوتية (ultrasonic nebulizers)، تولّد بلورة الكوارتز الكهروضغّطية (piezoelectric) الرّذاذ من خلال الاهتزاز [71]. كفاءة توصيل الدّواء أفضل من أجهزة الإرداذ النفّاثَة. في دراسةٍ سابقةٍ قارنت بين كفاءة أجهزة الإرداذ النفّاثَة وفوق الصّوتية في المرضى الخاضعين للتّبيب، تبين أنّ التّرسّب الرئوي كنسبة مئوية من فعالية جهاز الإرداذ الأوّل كان أكبر بكثير في أجهزة الإرداذ فوق الصّوتية [90]. يبدو أنّ أفضل موضع لتوصيل الدّواء الأمثل هو على الطّرف الشّهيق على بعد حوالي 15 سم من القطعة Y (الشكل 6) [88]. العيب الرّئيسي لأجهزة الإرداذ فوق الصّوتية هو زيادة درجة حرارة المحلول بمقدار 10 إلى 15 درجة مئوية بعد خمس دقائق من الرّذاذ، ممّا قد يؤثّر على استقرار كولستين ميثانسلفونات الإنشافي. ومع ذلك، توجد بيانات محدودة فيما يتعلّق بإعطاء جرعة عالية من الكولستين الإنشافي بأجهزة الإرداذ فوق الصّوتية [71].

تتكوّن أجهزة الإرداذ الشبكيّة الاهتزازيّة (vibrating mesh nebulizers) من خزّانٍ صغيرٍ للأدوية يوضع فوقَ صحنٍ مثقوبٍ على شكلِ قَبّةٍ مع أكثرَ من 1000 فتحةٍ على شكلِ قمعٍ مُتّصلةٍ بعنصرٍ من السيراميك الكهروضغطي (piezoceramic) [71]. يقوم اهتزازُ الصّحنِ المثقوبِ بضخِّ السّائلِ عبرَ الفتحاتِ، حيثُ يتمُّ تقسيمُهُ إلى جزيئاتٍ دقيقةٍ يتراوحُ حجمها بين 3 و5 ميكرون. لقد ثبتَ تفوّقُ أجهزةِ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ على أجهزةِ الإرداذِ النّفاثَةِ بالنّسبةِ للصّادّاتِ الحيويّةِ الإنشافيّةِ في كلّ من الدّراساتِ المختبريّةِ وفي الجسمِ الحي [77]، ويوصى بالإرداذ باستخدام أجهزةِ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ لتحسينِ توصيلِ الدّواءِ إلى الرّئة. تعدُّ أجهزةُ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ أكثرَ كفاءةً من الأجهزةِ النّفاثَةِ وفوقِ الصّوتيّةِ بسببِ انخفاضِ حجمِ الدّواءِ المُتبقّي [88]، وعدمِ تأثيرها على درجةِ حرارةِ المحلولِ، وبالتالي الاستقرار. في المرضى الذين يخضعونَ للتّهويةِ الغازيةِ، يُفضّلُ الإرداذُ المُستمرُّ بدلاً من الإرداذِ المُتّزامنِ مع الشّهيقِ لأنَّ الأخيرَ يتطلّبُ وقتَ إرداذٍ طويلٍ للغاية [77]. إضافةً إلى ذلك، يُعدُّ تشغيلُ أجهزةِ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ بدونِ مصدرٍ غازٍ خارجي وصيانةٍ مشعراتِ توصيلِ التّهويةِ من المزايا الرئيسيّةِ للأطباء [71]. يجرى إعطاءُ جرعةٍ عاليةٍ من الكولستين الإنشافي بشكلٍ رئيسيّ بواسطة أجهزةِ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ، كما لوحظ في الدّراساتِ الحديثةِ [83] [91]. من أجلِ تحسينِ توصيلِ الدّواءِ، أفضلُ موضعٍ لأجهزةِ الإرداذِ الشبكيّةِ الاهتزازيّةِ في الدّائرةِ هو 15 سم من القطعةِ Y في الطّرفِ الشّهيقِ (الشكل 6) [88].



الشكل (6): رسمٌ لمواقع وضع أجهزة الإرداذ بالنسبة لدارة المنفسة. الموضع 3 هو الأفضل لأجهزة

الإرداذ النفاثة، والموضع 2 هو الأفضل لأجهزة الإرداذ الشبكية الاهتزازية وفوق الصوتية [88]

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
- الفصل الثاني: نتائج البحث
- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات السابقة
- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1- هدف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد تأثير إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي في البروتوكول العلاجي لذات الرئة المشفوية على معدل الوفيات في المستشفى، ومدة الاستشفاء، وحدث الشفاء السريري.

الأهداف الثانوية:

- دراسة التأثيرات السمية (الكلوية والعصبية).
- تحديد نسبة الوفيات بذات الرئة المشفوية الناتجة عن الجراثيم سلبية غرام MDR.
- تحديد أشيع الجراثيم سلبية غرام MDR المتهمة بإحداث ذات الرئة المشفوية في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي).

1-2 - خلفية البحث وأهميته

في السنوات الأخيرة، مع التطبيق السريري واسع الانتشار للصادات الحيوية واسعة الطيف وضعف السيطرة على الإنتانات المشفوية، زاد معدل المقاومة الجرثومية عاماً بعد عام، الأمر الذي أصبح مشكلة عالمية خطيرة. على وجه الخصوص، زاد معدل اكتشاف الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) زيادة سريعة، ما يشكل تحدياً كبيراً للعلاج السريري المضاد للإنتان [4]. من بينها، تعد الكليبسيلا الرئوية، والراكدة البومانية، والزائفة الزنجارية خطيرة بشكل خاص، وفي غياب الأدوية الفعالة المضادة للجراثيم، يمكن أن يصل معدل الوفيات إلى 45-50% [5] [6].

تعد ذات الرئة المشفوية الناتجة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) وباءً متزايداً على مدى العقود العديدة الماضية ويرتبط بزيادة كبيرة في معدلات المراضة، والوفيات،

وتكاليف الرعاية الصحيّة [7]. هذا، إلى جانب الخيارات العلاجية المحدودة للعوامل الممرضة سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة قيد التطوير حالياً، دفع الأطباء إلى إعادة النظر في الصّاد الحيوي كولستين (colistin) كعلاج أخير نظراً إلى نشاطه المحتمل ضدّ هذه السلالات المقاومة [8].

ينتمي الكولستين إلى زمرة البوليميكسينات (polymyxins) التي عُزلت لأول مرة من جراثيم *Bacillus Colistinum* في عام 1949 [9]. البوليميكسينات هي زمرة من الصّادات الحيوية عديدة الببتيد والتي تتضمن خمسة مركّبات كيميائية مختلفة (البوليميكسينات A، B، C، D، E). استُخدم اثنان فقط منهم، بوليميكسين B وبوليميكسين E (الكولستين)، في الممارسة السريرية. يرتبط الكولستين بغشاء الخلية الجرثومية سلبية غرام، ما يؤدي إلى انحلال الغشاء وخروج المحتويات داخل الخلية والموت الخلوي في النهاية [10]. معظم الجراثيم سلبية غرام حسّاسة للكولستين، بما في ذلك السلالات المقاومة للأدوية المتعددة من الكليسيلا الرئويّة، والراكدة البومانيّة، والرّافعة الزنجاريّة، والإشريكية القولونيّة. على الرّغم من أنّ الكولستين الوريدي قد استُخدم على نطاق واسع كعلاج إنقاذي في تدبير ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة، إلّا أنّ بُنيته متعدّدة الكاتيونات/المحبّة للماء تحدّ من اختراقه لبرانشيم الرئة خاصّة في حالات المفرزات الرئويّة الغزيرة ووذمة الرئة [12]. إضافة إلى ذلك، فإنّ السُميّة الكلويّة المحتملة بسبب ضعف الوظيفة الكلويّة الاحتياطية لدى المرضى المُسنّين والتفاعلات الضارّة ذات السُميّة العصبيّة للبوليميكسينات هي عوامل رئيسيّة تحدّ من تطبيقها السريري على نطاق واسع [13]. يوفّر الطّريقُ الإنشافي اختراقاً نسخياً عالياً مع حدّ أدنى من الانتشار الجهازِي. وبالتالي، يعمل الكولستين الإنشافي نظرياً على تحسين الفعاليّة السريريّة مع تقليل التّأثيرات الجانيّة الجهازِيّة ومقاومة الصّادات الحيويّة [14].

استُخدم الكولستينُ الإنشافي بنجاح على مدى العقود القليلة الماضية في المرضى الذين يعانون من التّلف الكيسي [15]، ومع ذلك، فإنّ البيانات متضاربة وقليلة نسبياً حول فعاليّته وسلامته كعامل مُساعد للكولستين الوريدي في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية. فضلاً عن ذلك، لم تُنشر

أي دراسة مقارنة حتى الآن في الجمهورية العربية السورية لتقويم سلامته وفعاليتته في مرضى ذات الرئة المشفوية. لذلك، كان الهدف من هذه الدراسة هو مقارنة فعالية وسلامة مشاركة الكولستين الإنشافي والوريدي مع الكولستين الوريدي وحده في المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

3-1-1-1-3 مناهج البحث وأدواته:

3-1-1-3-1 مكان الدراسة وزمنها:

المكان: مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.

الزمن: في الفترة ما بين شهري تشرين الأول 2022 وتشرين الأول 2023.

3-1-2-3 تصميم البحث:

حشدية استقبلية (prospective cohort study)

3-1-3-3 معايير الاشتمال والاستبعاد:

شملت الدراسة المرضى من كلا الجنسين المقبولين في أقسام الإسعاف ووحدات العناية المركزة والشعب الداخلية في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق والذين طُوروا ذات رئة مشفوية (HAP أو VAP)، والذين أظهرت نتائج الزرع الجرثومي لديهم إصابتهم بجراثيم سلبية غرام مقاومة للأدوية المتعددة وحساسية على الكولستين، والذين تلقوا في علاجهم الكولستين الوريدي أو الكولستين الوريدي والإنشافي معاً لمدة لا تقل عن 48 ساعة وحققوا الشروط التالية:

▪ العمر أكبر من 18 سنة.

▪ الموافقة على الدخول في الدراسة.

استبعد المرضى عند وجود أحد المعايير التالية:

- المرضى الذين تلقوا الكولستين لمدة ≥ 48 ساعة.
- المرضى الذين تلقوا الكولستين بشكلٍ تخبريٍّ دون إجراء زرع جرثومي.
- المرضى الذين أظهرت نتائج الزرع لديهم إصاباتهم بجراثيم إيجابية غرام، أو كانت نتائج الزرع عقيمةً أو فطريةً.
- المرضى الذين توفوا لأسبابٍ أخرى غير ذات الرئة أو اختلاطاتها.
- المرضى الذين لديهم مصدرٌ إنتانيٌّ واضحٌ غيرٌ مسيطرٍ عليه قد يكون مسؤولاً عن عدم تراجع المشعرات الإنتانية.
- الحوامل.
- المرضى الذين لديهم سوابقٌ توسعٍ كيسي.
- المرضى غير الراغبين في المشاركة في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

3-1-4- حجم العينة:

حُسِبَ حجمُ العينة باستخدام حاسبة الكترونية موجودة على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكان حجمُ الجُمهرة الكلي 150 مريض (المرضى المقبولون في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين والذين طُوروا ذات رئة مشفويةً وعولجوا لأجلها بالكولستين خلال سنة)، وحجمُ العينة المطلوبة 109 مريض بفاصل ثقة 95% (طبقت علاقة هيربرت أركين للتأكد من حجم العينة).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	150
Sample size needed	109

3-1-5 - طريقة الدراسة:

جُمِعَت البياناتُ في هذه الدراسةِ بشكلٍ استقبالي (prospective) وكان جميعُ المرضى (أو ذويهم عند الضرورة) على درايةٍ تامةٍ بالدراسةِ وقد أُخِذَت موافقتُهُمُ الخَطِيئةُ المُستتيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقّي المعلوماتِ الكافيةِ (مُدرجةً ضمن ملاحقِ البحثِ).

❖ جمعُ البيانات:

قامَ الباحثونَ في هذه الدراسةِ بتوثيقِ البياناتِ التاليةِ من خلالِ التَّواصلِ المباشرِ مع المريضِ أو ذويهِ والعودةِ إلى الأضابير:

- العمر
- الجنس
- الأمراضُ المرافقةُ
- سببُ القبولِ في المستشفى قبلَ تطوُّرِ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ
- نوعُ ذاتِ الرئةِ المشفويةِ (HAP أو VAP)
- الحالةُ المناعيةُ: اعتُبرَ المرضى مُثَبَّطِي المناعةِ إذا كانوا يتلقَّونَ مُثَبِّطَاتِ المناعةِ (مثل العلاج الكيميائي، مثبط الكالسينيورين) أو القشرايَّاتِ السكريةَ بجرعة ≤ 20 مغ بريدنيزون يومياً لأكثر من أسبوعين.
- بياناتُ الزرع الجرثومي لعَيِّنَاتِ الجهازِ التنفسي بما في ذلك الجراثيمُ المعزولةُ وحساسيةُّ الصَّادَاتِ الحيوية
- الصَّادَاتُ الحيويةُ الأخرى غيرِ الكولستين المستخدمة بشكلٍ متزامنٍ للمريض
- جرعات الكولستين ومدتها
- التَّقْوِيمُ المخبريُّ قبلَ البدءِ بالعلاجِ بالكولستين: تعدادُ الكرياتِ البيضِ (WBC)، البروتين
- التفاعلي C (CRP)، الكرياتينين

▪ **التَّقيُّمُ المخبريُّ عندَ الانتهاءِ من العلاجِ بالكولستين:** تعدادُ الكريَّاتِ البيضِ (WBC)،

البروتين التفاعلي C (CRP)، الكرياتينين

▪ **حرزُ تقويمِ القصورِ العضوي المتسلسل (SOFA) عندَ البدءِ بالعلاجِ بالكولستين (الجدول 4)**

الجدول (4): حرزُ تقويمِ القصورِ العضوي المتسلسل (SOFA) [92]

نقاط SOFA	0	1	2	3	4
التنفس:					
PaO ₂ /FIO ₂	400 <	301-400	201-300	101-200	100 ≥
التخثر:					
الصفائح (x 10 ³ /مم ³)	150 <	101-150	51-100	21-50	20 ≥
الكبد:					
البيليروبين (مغ/دل)	1.2 >	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	12 ≤
الجهاز القلبي الوعائي:					
هبوط الضغط	لا هبوط ضغط	الضغط الشرياني الوسطي > 70 مم زئبقي	دوبامين ≥ 5 أو دوبوتامين بأي جرعة	دوبامين < 5	دوبامين < 15
الجهاز العصبي المركزي:					
سلم غلاسكو	15	13-14	10-12	6-9	6 >
الكلية:					
الكرياتينين أو الصادر البولي	1.2 >	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	5 < > 200 مل/يوم

❖ تعريفات البحث:

تشخيصُ ذاتِ الرئةِ المشفوية: شُخصت ذاتُ الرئةِ بناءً على وجودِ ارتشاحٍ رئويٍّ جديدٍ بالإضافةِ إلى

اثنين على الأقلٍّ ممَّا يلي [7]:

▪ بدايةٌ جديدةٌ للحمى

▪ زيادةٌ في عددِ كريَّاتِ الدَّمِ البيضاءِ

▪ مفرزاتٌ قصبيةٌ قيحيةٌ

■ انخفاض في الأكسجة

عُرِفَتْ ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) على أنها ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من دخول المستشفى، والتي لا يبدو أنها كانت في فترة الحضانة في وقت قبول المريض. في حين عُرِفَتْ ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) على أنها ذات الرئة التي تحدث بعد 48 ساعة أو أكثر من التنبيب الرغامى، تتضمن VAP أيضاً ذات الرئة المكتسبة في المستشفى التي تحدث في غضون 48 ساعة من نزع الأنبوب الرغامى [17].

اعتُبرت العوامل المُمرضة مقاومةً للأدوية المتعددة (MDR) إذا كانت غير حساسةٍ لعاملٍ واحدٍ على الأقل في ثلاث فئاتٍ أو أكثر من الصّادات الحيوية التي عادةً ما يكون العاملُ الممرضُ حسّاساً لها.

طريقة إعطاء كولستين في البحث:

- **الكولستين الوريدي:** تلقى جميع المرضى المشمولين في الدراسة الكولستين (كولستين ميثانيسلفونات colistin methanesulfonate) وريدياً بجرعة 1-2 مليون وحدة دولية كل 6-8 ساعات (62500 وحدة دولية/كغ/يوم) وفقاً لوزن الجسم مع وظيفة الكلية الطبيعية. استمر العلاج لمدة 12-15 يوماً مع المراقبة الحثيثة لاحتمال حدوث سمية كلوية و/أو عصبية.
- **الكولستين الإنشافي:** كانت جرعة كولستين الإنشافي القياسية 2 مليون وحدة كل 8 ساعات. تُمدد جرعات كولستين الإنشافي في 4 مل من محلول ملحي طبيعي مُعقم بنسبة 0.9% وتعطى عبر جريان الأكسجين للمرضى غير الموضوعين على المنفسة. أمّا بالنسبة للمرضى المنبّيين، يُعطى عبر أجهزة الإزاد النفاثة (jet nebulizer) التي توضع في الطرف الشهيقى على بعد 15 سم من المنفسة، أو أجهزة الإزاد الشبكية الاهتزازية (vibrating mesh nebulizers) الموضوعية على الطرف الشهيقى على بعد 15 سم من القطعة Y.

❖ النتائج (Outcome):

كانت النتيجة الأولى هي حدوث الشفاء السريري: عُرِفَ الشفاء السريري على أنه زوال الأعراض والعلامات الأولى للإنتان بما في ذلك عودة عدد كريات الدم البيضاء والـ CRP ودرجة الحرارة إلى المجال الطبيعي بنهاية العلاج بالكولستين.

وشملت النتائج الثانوية:

- السمية الكلوية: استُخدمت معايير RIFLE لتقويم وظائف الكلية، واعتُبرت الزيادة بمقدار ≤ 1.5 أضعاف في مستويات الكرياتينين من القيمة القاعدية إلى نهاية العلاج تمثل أدية كلوية حادة [18].
- السمية العصبية: عُرِفَت على أنها حدوث أي مما يلي أثناء العلاج: الرنح، أو التخليط الذهني، أو الدوأم، أو الحصار العصبي العضلي، أو الاضطرابات البصرية [19].
- مدة الإقامة في المستشفى
- الوفيات في المستشفى التي تُعزى إلى ذات الرئة المشفوية بالجراثيم سلبية غرام MDR.

3-1-6 - الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

3-1-7 - المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث. وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصادقية،

والتَّكَّة، والالتزام بِسِرِّيَّة المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سَجَلاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاقِ الأذى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلَت على برنامجِ Microsoft Excel 365، ومن ثَمَّ صُدِّرَت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصائيِّ إلى برنامجِ IBM SPSS النِّسخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمَّةً إحصائيَّةً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): للمتغيَّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التكرارِ، والنَّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيَّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمت مَقاييسُ التَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسَّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجال).

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التالية:

❖ اختبار ت - ستودنت ($t\text{-test}$): لاختبارِ الفروقِ القاعديةِ في المتغيَّراتِ المرضيَّةِ بينَ المجموعاتِ (مقارنة بين متوسَّطين حسابيين).

❖ اختبار كاي مربع ($X^2\text{-test}$): لاختبارِ الفروقِ القاعديةِ في المتغيَّراتِ الفئويَّةِ بينَ المجموعاتِ.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أدرجا في الملاحق في نهايةِ البحثِ.

الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2- الخصائص القاعدية لمرضى البحث:

1-2-1- الخصائص الديموغرافية:

بلغ متوسط عمر مرضى ذات الرئة المشفوية في البحث 64.2 ± 17 سنة بمجال تراوح ما بين 18-89 سنة. كانت النسبة الأكبر من المرضى من الذكور (64.2%)، فيما شكّلت الإناث نسبة 35.8%. يوضّح الجدول (5) توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس.

الجدول (5): توزّع مرضى البحث وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	70	%64.2
إناث	39	%35.8
المجموع	109 مرضى	%100

1-2-2- نوع ذات الرئة المشفوية:

بلغ عدد حالات ذات الرئة المكتسبة في المستشفى (HAP) 36 مريضاً بنسبة 33%، وعدد حالات ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) 73 مريضاً بنسبة 67%، كما هو موضّح في الجدول (6).

الجدول (6): توزّع مرضى البحث وفقاً لنوع ذات الرئة المشفوية

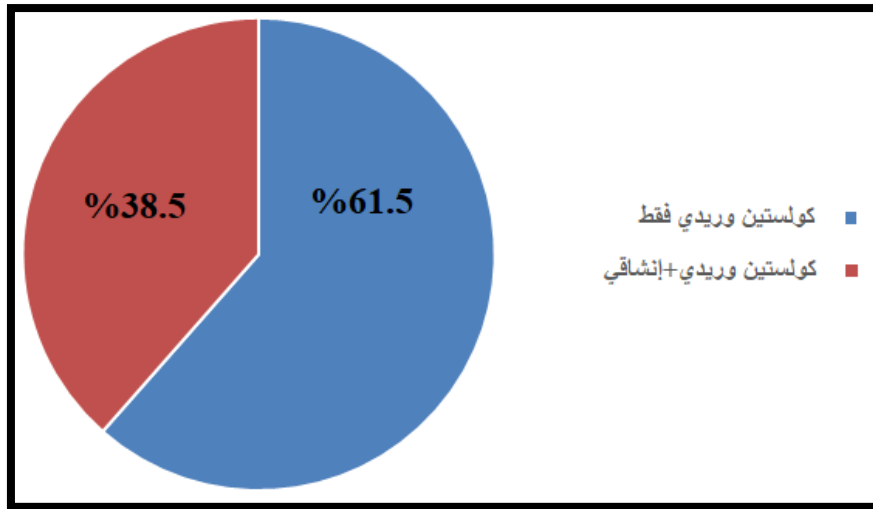
نوع ذات الرئة المشفوية	العدد	النسبة المئوية
مكتسبة في المستشفى (HAP)	36	%33
مرتبطة بالمنفسة (VAP)	73	%67
المجموع	109 مرضى	%100

1-2-3- طريقة العلاج بالكولستين:

طبّق العلاج بالكولستين الوريدي لوحده لدى 67 مريضاً (61.5%)، والعلاج بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً لدى 42 مريضاً (38.5%)، كما هو موضّح في الجدول (7) والشكل (7).

الجدول (7): توزّع مرضى البحث وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين

طريقة العلاج بالكولستين	العدد	النسبة المئوية
وريدي فقط	67	61.5%
وريدي + إنشافي	42	38.5%
المجموع	109 مرضى	100%



الشكل (7): توزّع مرضى البحث وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين

2-1- مقارنة خصائص المرضى وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين:

2-2-1- العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى الذين عولجوا بالكولستين الوريدي فقط 18 ± 62.8 سنة، والمرضى الذين عولجوا بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي 15.5 ± 65.7 سنة. يوضح الجدول (8) مقارنة لمتوسط العمر وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين.

الجدول (8): مقارنة متوسط العمر وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين

المتغير	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	18 ± 62.8	15.5 ± 65.7	0.862	0.39

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط العمر بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P=0.39$).

2-2-2- الجنس:

شكل الذكور نسبة 65.7% من مرضى ذات الرئة المشفوية المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، ونسبة 73.8% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الذكور والإناث بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P=0.371$)، كما هو موضح في الجدول (8).

الجدول (8): مقارنة توزيع جنس المرضى بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الجنس	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
ذكور	44 (65.7%)	31 (73.8%)	0.797	0.371
إناث	23 (34.3%)	11 (26.2%)		

2-2-3- نوع ذات الرئة المشفوية:

شكّلت ذات الرئة المرتبطة بالمنفسة (VAP) نسبة 68.7% من المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، ونسبة 66.7% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارن الجدول (9) توزيع نوع ذات الرئة المشفوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (9): مقارنة نوع ذات الرئة المشفوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين

نوع ذات الرئة المشفوية	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
HAP	21 (31.3%)	14 (33.3%)	0.047	0.828
VAP	46 (68.7%)	28 (66.7%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزيع نوع ذات الرئة المشفوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين (P=0.828).

2-2-4 - الأمراض المرافقة:

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الأمراض المرافقة بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P>0.05$)، كما هو موضح في الجدول (10).

الجدول (10): مقارنة الأمراض المرافقة بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الأمراض المرافقة	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
الداء السكري	28 (41.8%)	15 (35.7%)	0.399	0.527
ارتفاع التوتر الشرياني	24 (35.8%)	13 (30.9%)	0.273	0.601
أمراض قلبية وعائية	10 (14.9%)	5 (11.9%)	0.198	0.656
COPD	9 (13.4%)	5 (11.9%)	0.052	0.816
خبثاثة	8 (11.9%)	4 (9.5%)	0.154	0.694
قصور كلوي مزمن	4 (5.9%)	3 (7.1%)	1.092	0.295

2-2-5 - سبب القبول في المستشفى:

لم تختلف أسباب القبول في المستشفى قبل تطوّر ذات الرئة المشفوية بين المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده والمرضى المعالجين بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً، كما هو موضح في الجدول (11) الذي يقارن توزع أسباب القبول في المستشفى قبل تطوّر ذات الرئة المشفوية بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (11): مقارنة أسباب القبول في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين

سبب القبول في المستشفى	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
حادث وعائي دماغي	20 (29.8%)	15 (35.7%)	0.407	0.523
رضوض	15 (22.4%)	10 (23.8%)	0.03	0.862
عمل جراحي	12 (17.9%)	7 (16.7%)	0.028	0.867
قصور تنفسي	11 (16.4%)	6 (14.2%)	0.089	0.765
أمراض قلبية	9 (13.4%)	4 (9.5%)	0.376	0.539

2-2-6- حُرْزُ SOFA قبل بدء العلاج بالكولستين:

بلغ متوسطُ حُرْزِ SOFA عندَ المرضى الذينَ عولجوا بالكولستين الوريدي فقط 4.6 ± 2 ، وعندَ المرضى الذينَ عولجوا بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي 4.9 ± 2.4 . يوضِّحُ الجدولُ (12) مقارنةً لمتوسطِ حُرْزِ SOFA قبلَ البدءِ بالعلاجِ وفقاً لطريقةِ العلاجِ بالكولستين.

الجدول (12): مقارنةً متوسطِ حُرْزِ SOFA قبلَ العلاجِ وفقاً لطريقةِ العلاجِ بالكولستين

المتغير	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
حُرْزِ SOFA	2 ± 4.6	2.4 ± 4.9	0.705	0.482

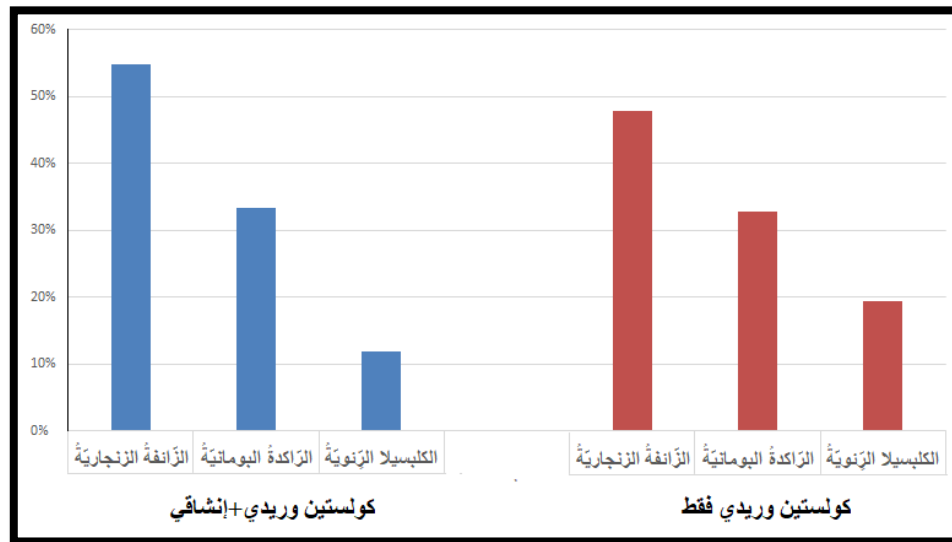
لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في متوسطِ حُرْزِ SOFA بين مجموعتي العلاجِ بالكولستين $(P=0.482)$.

2-2-7- العوامل الممرضة المعزولة:

كانت الزائفة الزنجارية هي أشيع العوامل الممرضة سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة المعزولة لدى مجموعتي البحث، تليها الزائدة البومانية، والكلبسيلا الرئوية. يعرض الجدول (13) والشكل (8) مقارنة لتوزع العوامل الممرضة المعزولة بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (13): مقارنة الجراثيم المعزولة بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الجراثيم سلبية غرام MDR المعزولة	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
الزائفة الزنجارية	32 (47.8%)	23 (54.8%)	0.506	0.476
الزائدة البومانية	22 (32.8%)	14 (33.3%)	0.003	0.956
الكلبسيلا الرئوية	13 (19.4%)	5 (11.9%)	1.053	0.304



الشكل (8): مقارنة الجراثيم المعزولة بين مجموعتي العلاج بالكولستين

2-2-8- الحالة المناعية:

وُجِدَ التثبيط المناعي قبل بدء العلاج بالكولستين عند 26.9% من مرضى ذات الرئة المشفوية المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، وعند 19% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارن الجدول (14) توزع الحالة المناعية للمرضى في البحث وفقاً لطريقة العلاج بالكولستين.

الجدول (14): مقارنة توزع الحالة المناعية بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الحالة المناعية	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
تثبيط مناعي	18 (26.9%)	8 (19%)	0.869	0.351
لا تثبيط مناعي	49 (73.1%)	34 (81%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في انتشار التثبيط المناعي قبل بدء العلاج بالكولستين بين مجموعتي البحث (P=0.351).

2-2-9- الصادات الحيوية الجهازية المتزامنة مع الكولستين:

كانت زمرة الكاربابينيمات هي أكثر الصادات الحيوية الجهازية المتزامنة مع إعطاء الكولستين. أعطى الكولستين كصاد حيوي وحيد لدى 4.6% من مرضى البحث. يوضح الجدول (15) مقارنة لتوزع استخدام الصادات الحيوية الجهازية الأخرى غير الكولستين بين مجموعتي البحث.

الجدول (15): مقارنة استخدام الصادات الحيوية الجهازية الأخرى غير الكولستين

الصادات الحيوية الجهازية الأخرى	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
كاربابينيم	42 (62.7%)	25 (59.5%)	0.109	0.741
بييراسيلين/تازوباكتام	10 (15%)	11 (26.2%)	2.106	0.146
تايجاسيكلين	7 (10.4%)	2 (4.8%)	1.102	0.293
فلوروكينولون	2 (3%)	1 (2.4%)	0.035	0.851
سيفالوسبورين	2 (3%)	1 (2.4%)	0.035	0.851
أمينوغليكوزيد	1 (1.5%)	1 (2.4%)	0.113	0.736
لا صاد حيوي آخر	3 (4.5%)	2 (4.8%)	0.005	0.943

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في توزع الصادات الحيوية الجهازية الأخرى التي أعطيت بالتزامن مع الكولستين بين مجموعتي البحث ($P < 0.05$).

3-2- خصائص العلاج بالكولستين:

3-2-1- جرعة الكولستين اليومية:

بلغ متوسط الجرعة اليومية من الكولستين الإنشافي 2.1 ± 6.5 مليون وحدة دولية. بلغ متوسط الجرعة اليومية من الكولستين الوريدي للمرضى الذين عولجوا بالكولستين الوريدي فقط 2.3 ± 7.4 مليون وحدة دولية، وللمرضى الذين عولجوا بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي 2.5 ± 8.1 مليون وحدة دولية. يوضح الجدول (16) مقارنة لمتوسط الجرعة اليومية من الكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث.

الجدول (16): مقارنة متوسط الجرعة اليومية من الكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث

المتغير	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
جرعة الكولستين الوريدي اليومية (مليون وحدة دولية)	2.3 ± 7.4	2.5 ± 8.1	1.495	0.137

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في متوسط الجرعة اليومية من الكولستين الوريدي بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P=0.137$).

3-2-2- مدة العلاج بالكولستين:

بلغ متوسط مدة العلاج بالكولستين الإنشافي 5.9 ± 11 يوم. بلغ متوسط مدة العلاج بالكولستين الوريدي للمرضى الذين عولجوا بالكولستين الوريدي فقط 6 ± 10.5 يوم، وللمرضى الذين عولجوا بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي 5.9 ± 11 يوم. يوضح الجدول (17) مقارنة لمتوسط مدة العلاج بالكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث.

الجدول (17): مقارنةً متوسطِ مدّةِ العلاجِ بالكولستين الوريدي بين مجموعتي البحث

المتغير	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
مدّة العلاج بالكولستين الوريدي (يوم)	6 ± 10.5	5.9 ± 11	0.426	0.76

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في متوسطِ مدّةِ العلاجِ بالكولستين الوريدي بين مجموعتي العلاجِ
بالكولستين (P=0.76).

4-2- التحاليل المخبرية:

يوضّح الجدول (18) مقارنةً لمتوسطِ التحاليلِ المخبريّةِ قبلَ بدءِ العلاجِ بالكولستين بين مجموعتي البحث.

الجدول (18): مقارنةً متوسطِ التحاليلِ المخبريّةِ بين مجموعتي البحث

التحليل	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
كرياتينين (مغ/دل)	1 ± 1.25	1.1 ± 1.2	0.244	0.807
WBC (X 10 ⁹ /لتر)	6.6 ± 12.5	6 ± 13.1	0.478	0.633
CRP (مغ/دل)	89 ± 115	80 ± 99	0.949	0.344

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌ إحصائياً في متوسطِ التحاليلِ المخبريّةِ بين مجموعتي العلاجِ بالكولستين (P=0.67). يوضّح الجدول (19) مقارنةً لمتوسطِ نتائجِ التحاليلِ المخبريّةِ قبلَ وبعدَ الانتهاءِ من العلاجِ بالكولستين الوريدي لوحده.

الجدول (19): مقارنةً متوسطِ التحاليلِ المخبريّةِ قبلَ وبعدَ العلاجِ بالكولستين الوريدي لوحده

التحليل	قبل العلاج بالكولستين (67 مريض)	بعد العلاج بالكولستين (67 مريض)	t-test	P-value
كرياتينين (مغ/دل)	1 ± 1.25	1.2 ± 1.42	0.89	0.374
WBC (X 10 ⁹ /لتر)	6.6 ± 12.5	6.5 ± 11.3	1.06	0.29
CRP (مغ/دل)	89 ± 115	59 ± 71	3.372	0.001

بعد الانتهاء من العلاج بالكولستين الوريدي لوحظ ارتفاع غير مهم إحصائياً في متوسط تركيز الكرياتينين وانخفاض غير مهم إحصائياً في متوسط تعداد الكريات البيض. من ناحية أخرى انخفض متوسط تركيز CRP انخفاضاً مهماً إحصائياً ($P=0.001$). يوضح الجدول (20) مقارنةً لمتوسط نتائج التحاليل المخبرية قبل وبعد الانتهاء من العلاج بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً.

الجدول (20): مقارنةً متوسط التحاليل المخبرية قبل وبعد العلاج بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي

التحليل	قبل العلاج بالكولستين (42 مريض)	بعد العلاج بالكولستين (42 مريض)	t-test	P-value
كرياتينين (مغ/دل)	1.1 ± 1.2	0.9 ± 1.4	0.912	0.364
WBC (10^9 /لتر)	6 ± 13.1	5 ± 11	1.742	0.085
CRP (مغ/دل)	80 ± 99	44 ± 65	2.413	0.018

بعد الانتهاء من العلاج بالكولستين الوريدي والإنشافي، لوحظ ارتفاع غير مهم إحصائياً في متوسط تركيز الكرياتينين وانخفاض غير مهم إحصائياً في متوسط تعداد الكريات البيض. من ناحية أخرى انخفض متوسط تركيز CRP انخفاضاً مهماً إحصائياً ($P=0.018$).

5-2- نتائج علاج ذات الرئة المشفوية:

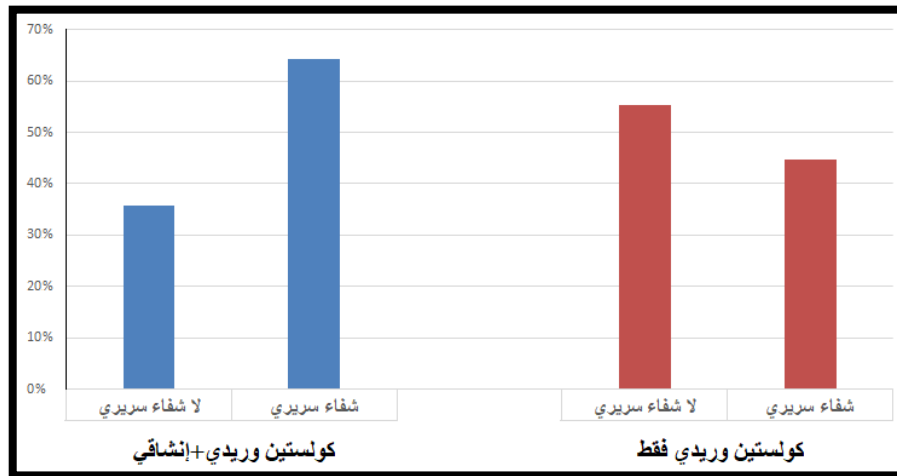
5-2-1- الشفاء السريري:

تحقق الشفاء السريري لدى 44.8% من المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، ولدى 64.3% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارن الجدول (21) والشكل (9) توزع تحقيق الشفاء السريري بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (21): مقارنة توزع تحقيق الشفاء السريري بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الشفاء السريري	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	30 (44.8%)	27 (64.3%)	3.939	0.047
لا	37 (55.2%)	15 (35.7%)		

حدث الشفاء السريري لدى المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي بمعدل أعلى مقارنة بالمرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، وكان الفرق ذا دلالة إحصائية ($P < 0.05$).



الشكل (9): مقارنة توزع تحقيق الشفاء السريري بين مجموعتي العلاج بالكولستين

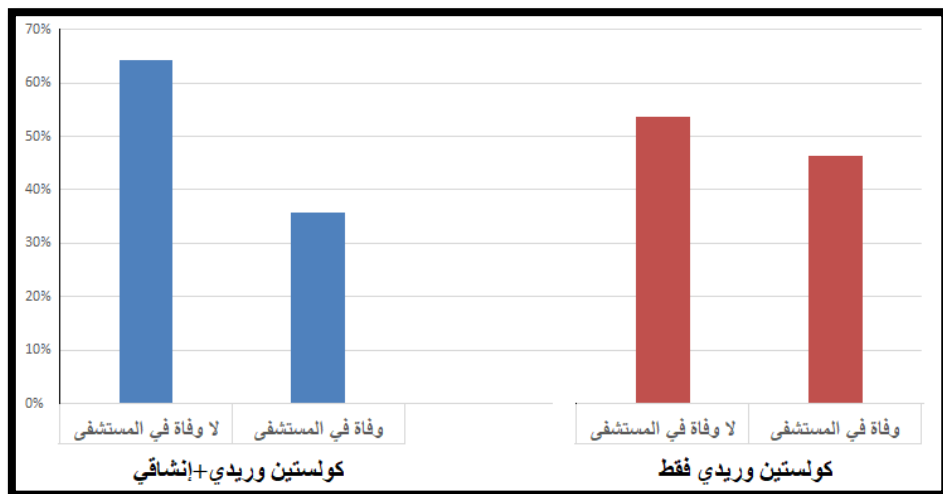
5-2-2- الوفاة في المستشفى:

حدثت الوفاة في المستشفى المتعلقة بذات الرئة لدى 46.3% من المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، ولدى 35.7% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارن الجدول (22) والشكل (10) توزع حدوث الوفاة في المستشفى المتعلقة بذات الرئة بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (22): مقارنة حدوث الوفاة في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين

الوفاة في المستشفى	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	31 (46.3%)	15 (35.7%)	1.179	0.277
لا	36 (53.7%)	27 (64.3%)		

لم يكن هنالك فرق مهم إحصائياً في معدل حدوث الوفاة في المستشفى المتعلقة بذات الرئة بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P=0.277$).



الشكل (10): مقارنة حدوث الوفاة في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين

5-2-3- مدّة الإقامة في المستشفى:

بلغ متوسط مدّة الإقامة في المستشفى للمرضى الذين عولجوا بالكولستين الوريدي فقط 9.2 ± 21.6 يوم، والمرضى الذين عولجوا بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي 8.8 ± 18.7 يوم. يوضّح الجدول (23) مقارنةً لمتوسط مدّة الإقامة في المستشفى بين مجموعتي البحث.

الجدول (23): مقارنةً متوسط مدّة الإقامة في المستشفى بين مجموعتي البحث

المتغير	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	t-test	P-value
مدّة الإقامة في المستشفى (يوم)	9.2 ± 21.6	8.8 ± 18.7	1.628	0.106

لم يكن هنالك فرق مهمّ إحصائياً في متوسط مدّة الإقامة في المستشفى بين مجموعتي العلاج بالكولستين ($P=0.106$).

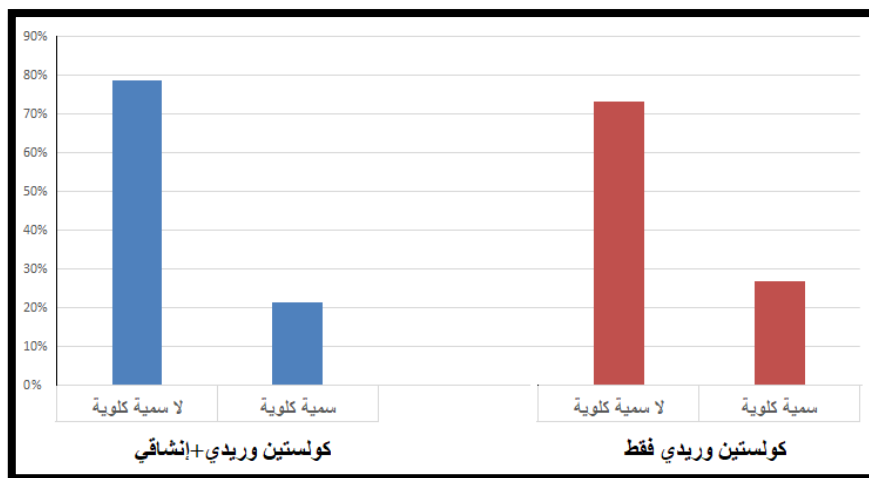
5-2-4- السُّمِّيَّةُ الكلَوِيَّةُ:

حدثت السُّمِّيَّةُ الكلَوِيَّةُ لدى 26.8% من المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده، ولدى 21.4% من المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارن الجدول (24) والشكل (11) توزُّع حدوث السُّمِّيَّةِ الكلَوِيَّةِ بين مجموعتي العلاج بالكولستين.

الجدول (24): مقارنة توزُّع حدوث السُّمِّيَّةِ الكلَوِيَّةِ بين مجموعتي العلاج بالكولستين

السُّمِّيَّةُ الكلَوِيَّةُ	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	18 (26.8%)	9 (21.4%)	0.41	0.521
لا	49 (73.2%)	33 (78.6%)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائيًّا في معدَّل حدوث السُّمِّيَّةِ الكلَوِيَّةِ بين مجموعتي العلاج بالكولستين (P=0.521).



الشكل (11): مقارنة توزُّع حدوث السُّمِّيَّةِ الكلَوِيَّةِ بين مجموعتي العلاج بالكولستين

5-2-5 - السُّمِّيَّةُ العَصَبِيَّةُ:

حدثت السُّمِّيَّةُ العَصَبِيَّةُ لدى مريضٍ واحدٍ (1.5%) من المُعالَجينَ بالكولستين الوريدي لوحده، ولدى مريضٍ واحدٍ (2.4%) المُعالَجينَ بمشاركة الكولستين الوريدي مع الإنشافي. يقارنُ الجدولُ (25) توزُّعَ حدوثِ السُّمِّيَّةِ العَصَبِيَّةِ بينَ مجموعتي العلاجِ بالكولستين.

الجدول (25): مقارنةُ توزُّعِ حدوثِ السُّمِّيَّةِ العَصَبِيَّةِ بينَ مجموعتي العلاجِ بالكولستين

السُّمِّيَّةُ العَصَبِيَّةُ	كولستين وريدي فقط (67 مريض)	كولستين وريدي + إنشافي (42 مريض)	X ² -test	P-value
نعم	1 (1.5%)	1 (2.4%)	0.113	0.736
لا	66 (98.5%)	41 (97.6%)		

لم يكن هنالك فرقٌ مهمٌّ إحصائياً في معدَّلِ حدوثِ السُّمِّيَّةِ العَصَبِيَّةِ بينَ مجموعتي العلاجِ بالكولستين (P=0.736).

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

يمثل تدبير ذات الرئة الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) تحدياً للأطباء بسبب سوء إنذارها ومظاهرها غير المتجانسة. يبدي مرضى ذات الرئة الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام MDR نتائجاً سيئة للمراضة والوفيات بسبب نقص خيارات العلاج [78]. أصبحت التوصية باستخدام الصّاد الحيوي القديم بوليميكسين (كولستين) شائعة لتحسين هذه النتائج [78]. تشير الدراسات إلى أنّ الكولستين يمكن أن يحسّن نتائج الوفيات، وقدرة رئة المريض، ونوعية الحياة بشكل عام. ومع ذلك، فإنّ الأدلة على طريقة الإعطاء التي تحقّق أفضل النتائج الإنذارية للمرضى الذين يعانون من ذات الرئة الناجمة عن الجراثيم MDR لا تزال غير واضحة.

أظهرت الدراسة الحالية أنّ إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي في مرضى ذات الرئة المشفوية الناجمة عن الجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) أدت إلى تحسين النتائج السريرية مقارنة بالكولستين الوريدي وحده. على الرغم من أنّ معدّل الوفيات داخل المستشفى المرتبطة بذات الرئة تبدو أقلّ في المرضى الذين تلقوا مشاركة بين الكولستين الإنشافي والوريدي، إلّا أنّ هذا الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية. لم تترافق إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي مع زيادة معدّل السمية الكلوية أو العصبية.

كانت الفوائد السريرية للكولستين الإنشافي موضع جدل في الدراسات العالمية (الجدول 26). تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Ekren وزملائه في تركيا عام 2016 [93]، ودراسة Almangoura وزملائه في السعودية عام 2021 [19]. أظهرت الدراستان تحسناً في معدّلات الاستجابة السريرية مع عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في معدّل الوفيات والسمية الكلوية عند إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي. من ناحية أخرى، تختلف نتائج الدراسة الحالية من حيث

الشفاء السريري مع تلك التي توصّلت إليها دراسة Doshi وزملائها في الولايات المتحدة عام 2013 [20]، ودراسة Demirdal وزملائه في تركيا عام 2016 [18]. حيث لم تظهر الدراستان فرقاً مهماً إحصائياً في معدلات الشفاء السريري بين مجموعة الكولستين الوريدي ومجموعة الكولستين الوريدي والإنشافي معاً. ومع ذلك، فإنّ نتائج الدراستين تتفق مع نتائج الدراسة الحالية من حيث أنّها لم تُظهر فائدة إضافية في تقليل الوفيات أو زيادة في السُميّة الكلويّة عند إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي. تتفق نتائج الدراسة الحاليّة مع التحليل التلوي الذي أجرته لجنة إرشادات الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانيّة (IDSA) لعام 2016 لعلاج HAP و VAP، والتي أظهرت أنّ إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي أدت إلى تحسين معدلات الشفاء السريري دون تأثير على معدل الوفيات أو السُميّة الكلويّة [7]. على أساس اختراق الرّئة دون المستوى الأمثل للكولستين الوريدي وبسبب تحسّن معدل الاستجابة السريريّة عند إضافة الصّادات الحيويّة الإنشافيّة إلى العلاج الوريدي، تقترح الجمعية الأمريكيّة للأمراض الإنتانيّة (IDSA) استخدام الصّادات الحيويّة الإنشافيّة بما في ذلك الكولستين جنباً إلى جنب مع الصّادات الحيويّة الوريديّة لعلاج ذات الرّئة النّاجمة عن الجراثيم سلبيّة غرام المقاومة للأدوية المتعدّدة [7]. في المقابل، توصي الجمعية الأوروبيّة لعلم الأحياء الدقيقّة السريري والأمراض الإنتانيّة (ESCMID) بعدم استخدام الصّادات الحيويّة الإنشافيّة بسبب ضعف الأدلّة على الفائدة السريريّة والنتائج الضّارة التي تمّ الاستهانة بها [72].

يرجع الأساس المنطقي لاستخدام الكولستين الإنشافي في علاج ذات الرّئة في المقام الأوّل إلى الاختراق دون المستوى الأمثل للكولستين الوريدي للبرانشيم الرّئوي. يؤدّي التّركيز السّنخي تحت المستوى العلاجي إلى استجابة دون المستوى الأمثل واصطفاء عوامل ممرضة مقاومة للصّادات الحيويّة [71] [82]. عند إعطائه بالطريق الإنشافي، يكون تركيز الكولستين في سائل البطانة الطّهرية أعلى بمقدار 100-1000 مرّة من تركيز البلازما [12]. قد يتيح ذلك استخدام استراتيجية موقّرة للجرعة لتحسين الاستجابة السريريّة مع تقليل الآثار الجانيّة الضّارة المرتبطة بالتعرّض الجهازّي. يُعدّ تقليل أذيّات الكلية

أمرًا مهمًا على وجه الخصوص نظرًا إلى أنَّ معظم المرضى الذين يحتاجون إلى الكولستين هم من كبار السن، ومرضى حرجين، وموهنين، وقد يكون لديهم أمراضٌ مستبطنة تزيد من خطر الإصابة بأذية الكلية الحادة [14].

على الرغم من أنَّ إرشادات الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (IDSA) لعام 2016 لعلاج HAP و VAP توصي باستخدام الكولستين الإنشافي في حالاتٍ مُعيَّنة، إلا أنَّها لم تتناول دور بيتا لاكتام-مبثبات بيتا لاكتاماز الجديدة [7]. قد يكون دور نظام الصَّادات الحيوية المُعتمد على البوليمكسين محدوداً في عصر بيتا لاكتام-مبثبات بيتا لاكتاماز الجديدة (سيفتولوزان-تازوباكتام، سيفتازيديم-أفياكتام، ميروبينيم-فابورباكتام، إيميبينيم-ريليباكتام). دعمت الدَّراسات الحديثة الاستخدام التفضيلي لبيتا لاكتام-مبثبات بيتا لاكتاماز الجديدة على الأنظمة التقليدية، بما في ذلك المعتمدة على البوليمكسين، لعلاج الإنتانات بسليبات غرام المقاومة للأدوية المتعددة [94] [95]. تمثل HAP و VAP ما بين 11% إلى 70% من الحالات في هذه الدَّراسات. تتوافق هذه الأدوية الجديدة بنتائج سريرية مُحسَّنة وانخفاض السُّمية مقارنةً بالأنظمة المعتمدة على البوليمكسين. فضلاً عن ذلك، ألغت أحدث معايير معهد المعايير السريرية والمخبرية (Clinical and Laboratory Standards Institute) فئة الحساسية للكولستين والبوليمكسين B بسبب المخاوف بشأن الفعالية السريرية للبوليمكسين ودقة اختبار الحساسية للبوليمكسين في المختبر [96]. وفقاً لذلك، توصي إرشادات الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية (IDSA) لعام 2023 لعلاج الإنتانات الجرثومية سلبية غرام المقاومة للصادات الحيوية بتجنُّب البوليمكسين B والكولستين لعلاج الأمعائيات المقاومة للكاربابينيم والرَّافعة الزنجارية المقاومة صعبة العلاج. يقتصر استخدامها كملادٍ أخيرٍ لالتهاب المثانة (الكولستين ولكن ليس بوليمكسين B) فقط عندما لا تتوفر خيارات بديلة، أو بالاشتراك مع الأدوية الجديدة إذا لم يُظهر أيٌّ منهما نشاطاً ضدَّ الرَّافعة الزنجارية المقاومة صعبة العلاج، على الرغم من عدم وجود بياناتٍ لصالح الاستراتيجية الأخيرة [97]. تشمل القيود الإضافية للكولستين الإنشافي الإعطاء غير المُلائم وعدم اليقين بشأن الجرعات المُثلى،

وطريقة الإعطاء الأفضل، والمرضى الأكثر احتمالاً للاستفادة. على الرغم من القيود السابقة، تُركّز إرشادات IDSA لعام 2023 على توصيات العلاج للإنذانات المقاومة للصّادات الحيوية في الولايات المتحدة الأمريكية. قد لا تتمكّن أجزاء أخرى من العالم من الوصول إلى هذه الأدوية الجديدة، وما زالت تعتمد على الأنظمة التقليدية المعتمدة على البوليمكسين كعلاج مُنقذ للحياة^[97]. فضلاً عن ذلك، فقد أبلغ عن مقاومة ناشئة لببنا لاكتام-مببطات ببنا لاكتاماز الجديدة حيثُ يمكنُ أن يكونَ الكولستين هو الخيار الوحيد لعلاج ذات الرئة الناجمة عن الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة^[98]. إضافةً إلى ذلك، تستهدف ببنا لاكتام-مببطات ببنا لاكتاماز الجديدة بشكلٍ رئيسيَّ الأمعائيات والرئفة الزنجارية، ولكنّها لا تستهدف أنواع الرّاكدة (Acinetobacter)، وهي عاملٌ ممرضٌ مقاومٌ شائعٌ في سوريا وبلدانٍ أخرى.

الجدول (26): مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج بعض الدراسات العالمية

دراستنا	وزملائها [20]	Demirdal وزملائه [18]	Almangoura وزملائه [19]	
سوريا 2024	الولايات المتحدة 2013	تركيا 2016	السعودية 2021	مكان وزمان الدراسة
حشدية استقبالية	حشدية راجعة	راجعة	راجعة	طبيعة الدراسة
109 مريض	95 مريض	123 مريض	135 مريض	حجم العينة
VAP: 74 مريض HAP: 35 مريض	غير محدد	VAP: 83 مريض HAP: 40 مريض	غير محدد	نوع ذات الرئة المشفوية
الزائفة الزنجارية الراكدة البومانية الكليسيلا الرئوية	الراكدة البومانية الزائفة الزنجارية الكليسيلا ESBL	الراكدة البومانية فقط (وفقاً لمعايير الإدخال)	الزائفة الزنجارية الراكدة البومانية الكليسيلا الرئوية	أشيع العوامل الممرضة المعزولة
%64.3	%54.5	%37.2	%65	الشفاء السريري بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً
%44.8	%39.2	%37.5	%37	الشفاء السريري بالكولستين الوريدي فقط
P=0.047	P=0.135	P=0.974	P=0.001	الأهمية الإحصائية
%35.7	%40	%53.3	%19	معدل الوفاة بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً
%46.3	%70.4	%47.5	%31	معدل الوفاة بالكولستين الوريدي فقط
P=0.277	P=0.055	P=0.526	P=0.083	الأهمية الإحصائية
%21.4	–	%48.8	%31	السمية الكلوية بالكولستين الوريدي والإنشافي معاً
%26.8	–	%53.8	%41	السمية الكلوية بالكولستين الوريدي فقط
P=0.521	–	P=0.603	P=0.198	الأهمية الإحصائية

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

1-4- الخلاصة:

- كانت الزائفة الزنجارية هي أشيع العوامل الممرضة سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة المعزولة لدى مرضى ذات الرئة المشفوية بسليبات غرام المقاومة للأدوية المتعددة، تليها الرائدة البومانية، والكلبسيلا الرئوية.
- حدثت الوفاة في المستشفى لدى 42.2% من مرضى ذات الرئة المشفوية بسليبات غرام المقاومة للأدوية المتعددة.
- أظهرت الدراسة أن إضافة الكولستين الإنشافي إلى نظام الكولستين الوريدي يحسن الشفاء السريري من ذات الرئة المشفوية المحدثة بالجراثيم سلبية غرام المقاومة للأدوية المتعددة (MDR) وبفرق ذي دلالة إحصائية.
- كان معدل الوفاة في المستشفى عند المرضى المعالجين بمشاركة الكولستين الوريدي والإنشافي أخفض بالمقارنة مع المرضى المعالجين بالكولستين الوريدي لوحده ولكن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية.
- لم تسبب إضافة الكولستين الإنشافي إلى نظام الكولستين الوريدي زيادة في حدوث السمية الكلوية أو العصبية.

2-4- المحددات:

لهذه الدراسة عدد من القيود منها:

- وجود الصادات الحيوية المتزامنة

- ربّما يكون الاختلاف في الجرعة اليومية الإجمالية من الكولستين الوريدي بين المجموعتين قد ساهم في تحقيق نتائج إيجابية لدى المرضى الذين تلقوا الكولستين الوريدي والإنشافي، على الرغم من أنّ الفرق لم يكن مهماً إحصائياً.

3-4-التوصيات:

أظهرت هذه الدراسة زيادة في معدلات النتائج السريرية الجيدة دون أيّ سمية كلوية أو عصبية إضافية عند إضافة الكولستين الإنشافي إلى الكولستين الوريدي لعلاج ذات الرئة المشفوية بسلبيات غرام المقاومة للأدوية المتعددة.

توصي دراستنا باستخدام الكولستين الإنشافي كعامل مساعد للكولستين الوريدي في علاج ذات الرئة المشفوية الناجمة عن عصيات سلبية غرام متعددة المقاومة حساسة للكولستين.

هناك حاجة إلى مزيد من التجارب السريرية للتحقق من صحة هذه النتائج والتحقق في المخاطر والفوائد الإضافية.

المراجع

1. Torres, A.; Barberán, J.; Ceccato, A.; Martin-Loeches, I.; Ferrer, M.; Menéndez, M.; Rigau, D. Hospital-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2019 Update. Arch. Bronconeumol. 2020; 56: 11–19.
2. Metersky, M.L.; Wang, Y.; Klompas, M.; Eckenrode, S.; Bakullari, A.; Eldridge, N. Trend in ventilator-associated pneumonia rates between 2005 and 2013. JAMA 2016; 316: 2427–2429.
3. Torres, A.; et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital acquired pneumonia (HAP)/ventilator associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Eur. Respir. J. 2017; 50: 1700582.
4. Bao XL, Tao T, Tang N, Wang YZ, Liao XQ, Huang LL, Ji JJ, Chen X. Efficacy and safety of adjunctive nebulized colistin sulfate for multidrug-resistant Gram-negative bacteria pneumonia: a retrospective comparative cohort study. Ann Palliat Med. 2022; 11(9): 2939-2951.
5. Chinese Research Hospital Association of Critical Care Medicine, Chinese Research Hospital Association of Evidence Base and Translational Infectious Diseases. Chinese expert consensus on polymyxins in the clinical practice. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2019; 31: 1194-8.
6. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy 2019; 39:10-39.
7. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63: 61–111.
8. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of

- microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible Gram negative bacteria. *Chest* 2013;144: 1768–1775.
9. Mohamed Amin, Alaa Rashad, Assem Fouad, Amal Abdel Azeem. Re-emerging of colistin for treatment of nosocomial pneumonia due to gram negative multi-drug resistant pathogens in critically ill patients, *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013; 62(3): 447-451.
 10. M.E. Evan, D.J. Feola, R.P. Rapp, Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gramnegative bacteria, *Ann. Pharmacother.* 1999; 33: 960–967.
 11. M.E. Falagas, S.K. Kasiakou, Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gramnegative bacterial infections, *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1333– 1341.
 12. Boisson M, Gregoire N, Cormier M, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2017;72: 2607–2612.
 13. Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, et al. Colistin Use in Patients With Reduced Kidney Function. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 296-306.
 14. Almangour TA, Alruwaili A, Almutairi R, Alrasheed A, Alhifany AA, Eljaaly K, Alkofide H, Alhammad AM, Ghonem L, Alsharidi A. Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;108: 406-412.
 15. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 306–311.
 16. Khan H, Baig F, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2017; 7: 478-482.
 17. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 1191-1210.
 18. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15: 11. doi: 10.1186/s12941-016-0123-7.
 19. Almangour TA, Alruwaili A, Almutairi R, Alrasheed A, Alhifany AA, Eljaaly K, Alkofide H, Alhammad AM, Ghonem L, Alsharidi A. Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;108: 406-412. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.007.
 20. Doshi NM, Cook CH, Mount KL, Stawicki SP, Frazee EN, Personett HA, Schramm GE, Arnold HM, Murphy CV. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol.* 2013; 13(1): 45. doi: 10.1186/1471-2253-13-45.
 21. Zah Bogovic, et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia. *Signa vitae.* 2014; 9 (Suppl. 1), 29-33.

22. Cui HM, Lin X, Liu YY, Shen YH. Comparison of different colistin regimens for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(16): 5275-5292. doi: 10.26355/eurrev_202108_26549.
23. Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med*. 2020; 9(1): 275.
24. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200:e45.
25. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:330.
26. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268.
27. Bussini L, Pascale R, Rinaldi M, Bartoletti M. Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia in ICU: a narrative review. *J Emerg Crit Care Med* 2022; 6:25.
28. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018; 379:1732.
29. Limper AH. Overview of Pneumonia. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th. Saunders Elsevier; 2012. 1: 587-296.
30. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Nonventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med* 2022; 50:460.
31. Corrado RE, Lee D, Lucero DE, et al. Burden of Adult Community-acquired, Health-care-Associated, Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Pneumonia: New York City, 2010 to 2014. *Chest* 2017; 152:930.
32. Steen J, Vansteelandt S, De Bus L, et al. Attributable Mortality of Ventilator-associated Pneumonia. Replicating Findings, Revisiting Methods. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18:830.
33. Carey E, Chen HP, Baker D, et al. The association between non-ventilator associated hospital acquired pneumonia and patient outcomes among U.S. Veterans. *Am J Infect Control* 2022; 50:1339.
34. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator associated events, and non ventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:687-713.
35. Klompas, M. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. In *UpToDate*; File, T.M., Jr., Ed.; Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn, The Netherlands, 2023.
36. Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1562.

37. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, Avădanei AN, Iosep DG, Crişan-Dabija R, Ciocan A, Perţea M, Manciu CD, Luca Ş, Grigorescu C, Luca MC. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms*. 2024; 12(1): 213.
38. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665.
39. Jones BE, Sarvet AL, Ying J, et al. Incidence and Outcomes of Non-Ventilator-Associated Hospital-Acquired Pneumonia in 284 US Hospitals Using Electronic Surveillance Criteria. *JAMA Netw Open* 2023; 6:e2314185.
40. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37:1288.
41. Shorr AF, Ilges DT, Micek ST, Kollef MH. The importance of viruses in ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44:1137.
42. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41:1.
43. Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al. Microbiology of ventilator-associated pneumonia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:825.
44. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115:178.
45. Jones M, Jernigan JA, Evans ME, et al. Vital Signs: Trends in *Staphylococcus aureus* Infections in Veterans Affairs Medical Centers - United States, 2005-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:220.
46. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, Zahar JR, Koulenti D. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms*. 2021; 9(3): 534.
47. Kalanuria, A.A.; Zai, W.; Mirski, M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit. Care* 2014, 18, 208.
48. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46:1170.
49. Agarwal, P.; Wielandner, A. Nosokomiale Pneumonie aus radiologischer Sicht. *Der Radiol*. 2017, 57, 13–21.
50. Gruden, J.F.; Huang, L.; Turner, J.; Webb, W.R.; Merrifield, C.; Stansell, J.D.; Gamsu, G.; Hopewell, P.C. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1997, 169, 967–975.
51. Koulenti, D.; Zhang, Y.; Fragkou, P.C. Nosocomial pneumonia diagnosis revisited. *Curr. Opin. Crit. Care* 2020, 26, 442–449.
52. Bouhemad, B.; Mongodi, S.; Via, G.; Rouquette, I. Ultrasound for “lung monitoring” of ventilated patients. *Anesthesiology* 2015, 122, 437–447.

53. Mayo, P.; Copetti, R.; Feller-Kopman, D.; Mathis, G.; Maury, E.; Mongodi, S.; Mojoli, F.; Volpicelli, G.; Zanobetti, M. Thoracic ultrasonography: A narrative review. *Intensiv. Care Med.* 2019, 45, 1–12.
54. Staub, L.J.; Biscaro, R.R.M.; Maurici, R. Emergence of Alveolar Consolidations in Serial Lung Ultrasound and Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *J. Intensiv. Care Med.* 2019, 36, 088506661989427.
55. Knight, P.H.; Maheshwari, N.; Hussain, J.; Scholl, M.; Hughes, M.; Papadimos, T.J.; Guo, W.A.; Cipolla, J.; Stawicki, S.P.; Latchana, N. Complications during intrahospital transport of critically ill patients: Focus on risk identification and prevention. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2015, 5, 256.
56. Palazzo, S.J.; Simpson, T.; Schnapp, L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: Review of the literature. *Heart Lung* 2011, 40, 293–298.
57. 30. Póvoa, P.; Martin-Loeches, I.; Ramirez, P.; Bos, L.D.; Esperatti, M.; Silvestre, J.; Gili, G.; Goma, G.; Berlanga, E.; Espasa, M.; et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: Results from the BioVAP study. *Ann. Intensiv. Care* 2016, 6, 32.
58. O'Dell JC, Halimeh BN, Johnston J, et al. Antibiotic Initiation Timing and Mortality in Trauma Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Am Surg* 2023; 89:4740.
59. Swanson JM, Wells DL. Empirical Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)* 2013; 2:339.
60. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e202899.
61. Shorr AF, Ilges DT, Micek ST, Kollef MH. The importance of viruses in ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023; 44:1137.
62. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320:984.
63. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1731.
64. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54:670.
65. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis* 2020; 71:304.
66. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18.
67. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1404.

68. Karki A, Thurm C, Cervellione K. Experience with ceftaroline for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a community hospital. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2017; 7:300.
69. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD007498.
70. Deshpande A, Klompas M, Guo N, et al. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2023; 77:174.
71. Candel, F.J.; Salavert, M.; Estella, A.; Ferrer, M.; Ferrer, R.; Gamazo, J.J.; García-Vidal, C.; del Castillo, J.G.; González Ramallo, V.J.; Gordo, F.; et al. Ten Issues to Update in Nosocomial or Hospital-Acquired Pneumonia: An Expert Review. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6526.
72. Rello, J.; Solé-Lleonart, C.; Rouby, J.J.; Chastre, J.; Blot, S.; Poulakou, G.; Luyt, C.E.; Riera, J.; Palmer, L.B.; Pereira, J.M.; et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: A position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017, 23, 629–639.
73. Alves, J.; Alp, E.; Koulenti, D.; Zhang, Z.; Ehrmann, S.; Blot, S.; Bassetti, M.; Conway-Morris, A.; Reina, R.; Teran, E.; et al. Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults in 2017: An international cross-sectional survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, 37, 785–794.
74. Tang, R.; Luo, R.; Wu, B.; Wang, F.; Song, H.; Chen, X. Effectiveness, and safety of adjunctive inhaled antibiotics for ventilator associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care* 2021, 65, 133–139.
75. Szychowiak, P.; Desgrouas, M.; Ehrmann, S. Inhaled antibiotics in critical care: State of the art and future perspectives. *Infect. Dis. Now* 2022, 52, 327–333.
76. Póvoa, F.C.C.; Cardinal-Fernandez, P.; Maia, I.S.; Reboredo, M.M.; Pinheiro, B.V. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* 2018, 43, 240–245.
77. Monsel, A.; Torres, A.; Zhu, Y.; Pugin, J.; Rello, J.; Rouby, J.J.; on behalf of the European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: Methodological framework for future multicenter randomized controlled trials. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2021, 34, 156–168.
78. Karaikos, I.; Gkoufa, A.; Polyzou, E.; Schinas, G.; Athanassa, Z.; Akinosoglou, K. High-Dose Nebulized Colistin Methanesulfonate and the Role in Hospital-Acquired Pneumonia Caused by Gram- Negative Bacteria with Difficult-to-Treat Resistance: A Review. *Microorganisms* 2023, 11, 1459.
79. Nation, R.L.; Forrest, A. Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicodynamics of Polymyxins: Implications for Therapeutic Use. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019, 1145, 219–249.
80. Boisson, M.; Jacobs, M.; Grégoire, N.; Gobin, P.; Marchand, S.; Couet, W.; Mimoz, O. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous

- administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014, 58, 7331–7339.
81. Miano, T.A.; Lautenbach, E.; Wilson, F.P.; Guo, W.; Borovskiy, Y.; Hennessy, S. Attributable Risk and Time Course of Colistin- Associated Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 13, 542–550.
 82. Rouby, J.J.; Sole-Lleonart, C.; Rello, J.; European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Understanding nebulization of aminoglycosides and colistin. *Intensive Care Med.* 2020, 46, 766–770.
 83. Gkoufa, A.; Sou, T.; Karaikos, I.; Routsis, C.; Lin, Y.W.; Psychogiou, M.; Zakyntinos, S.; Giamarellou, H.; Li, J.; Friberg, L.E. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and formed colistin following nebulisation of CMS among patients with ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2022, 59, 106588.
 84. Zhu, Y.; Monsel, A.; Roberts, J.A.; Pontikis, K.; Mimoz, O.; Rello, J.; Qu, J.; Rouby, J.J.; European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. *Microorganisms* 2021, 9, 1154.
 85. Benítez-Cano, A.; de Antonio-Cuscó, M.; Luque, S.; Sorlí, L.; Carazo, J.; Ramos, I.; Grau, S. Systemic pharmacokinetics and safety of high doses of nebulized colistimethate sodium in critically ill patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019, 74, 3268–3273.
 86. Bihan, K.; Zahr, N.; Becquemin, M.H.; Lu, X.; Bertholon, J.F.; Vezinet, C.; Arbelot, C.; Monsel, A.; Rouby, J.J.; Langeron, O.; et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, 1639–1646.
 87. McCoy, K.S. Compounded colistimethate as possible cause of fatal acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2310–2311.
 88. Ari, A.; Areabi, H.; Fink, J.B. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir. Care* 2010, 55, 837–844.
 89. Feng, J.Y.; Huang, J.R.; Lee, C.C.; Tseng, Y.H.; Pan, S.W.; Chen, Y.M.; Yang, K.Y. Role of nebulized colistin as a substitutive strategy against nosocomial pneumonia caused by CR-GNB in intensive care units: A retrospective cohort study. *Ann. Intensive Care* 2023, 13, 1.
 90. Harvey, C.J.; O'Doherty, M.J.; Page, C.J.; Thomas, S.H.; Nunan, T.O.; Treacher, D.F. Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997, 10, 905–909.
 91. De Pascale, G.; Pintaudi, G.; Lisi, L.; De Maio, F.; Cutuli, S.L.; Tanzarella, E.S.; Carelli, S.; Lombardi, G.; Cesarano, M.; Gennenzi, V.; et al. Use of High-Dose Nebulized Colistimethate in Patients with Colistin-Only Susceptible *Acinetobacter baumannii* VAP: Clinical, Pharmacokinetic and Microbiome Features. *Antibiotics* 2023, 12, 125.
 92. Wang X, Guo Z, Chai Y, et al. Application Prospect of the SOFA Score and Related Modification Research Progress in Sepsis. *J Clin Med.* 2023; 12(10): 3493.

93. Korkmaz Ekren P, Toreyin N, Sayiner A, Bacakoglu F. The role of aerolized colistin in the treatment of hospital-acquired pneumonia: experience of multicenter from Turkey. *Crit Care Med* 2016;44:e304.
94. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 2018;7:439–55.
95. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2020;71:304–10.
96. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. M100. Wayne, PA: CLSI; 2020.
97. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2023 Jul 18:ciad428. doi: 10.1093/cid/ciad428. Epub ahead of print. PMID: 37463564.
98. Ortiz de la Rosa JM, Nordmann P, Poirel L. ESBLs and resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam combinations in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1934–9.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة:

نحنُ بصدد إجراء بحثٍ علميٍّ عن "تقييم الفائدة العلاجية للمشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي عند مرضى ذات الرئة المشفوية"، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولكم مُطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

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

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لديّ الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلتُ على إجاباتٍ مُفيدةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشرف: المدرّس الدكتور حسام البردان
التوقيع:

اسم الباحث: د. فياض المحمد ناصر
التوقيع:

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

الملحق رقم (2): استمارة البحث:

تقييم الفائدة العلاجية للمشاركة بين الكولستين الوريدي والإنشافي عند مرضى
ذات الرئة المشفوية

د. فياض ناصر

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضابة:	رقم الهاتف:
ذات الرئة المشفوية: HAP : VAP		
العلاج بالكولستين		
الجرعة:	الجرعة:	الجرعة:
مدة العلاج:	مدة العلاج:	مدة العلاج:
السوابق المرضية والأمراض المرافقة:		
سبب القبول في المستشفى:		
نتيجة حرز SOFA قبل بدء العلاج بالكولستين:		
الجراثيم المعزولة:		
الحالة المناعية:		
الصادات الحيوية الجهازية الأخرى المتزامنة مع الكولستين:		
التحاليل المخبرية		
قبل بدء العلاج بالكولستين	عند انتهاء العلاج بالكولستين	
:WBC	:WBC	
:CRP	:CRP	
الكرياتينين:	الكرياتينين:	

النتائج	
الشفاء السريري:	السمية العصبية:
الوفاة في المستشفى:	السمية الكلوية:
مدة الإقامة في المستشفى:	

المُلخَصُ بِاللُّغَةِ الْإِنْكِلِيزِيَّةِ (Abstract)

Background: Nosocomial pneumonia is a common cause of hospital-related morbidity and mortality across the world. The high prevalence of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant (MDR) Gram-negative pathogens has led to a re-introduction of colistin.

Aim: This study aims to compare the effectiveness and safety of aerosolized plus intravenous colistin with intravenous colistin alone in patients with nosocomial pneumonia due to MDR Gram-negative bacteria.

Materials and methods: This was a cross-sectional study of adults with nosocomial pneumonia who received intravenous colistin alone or in combination with aerosolized colistin at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between October 2022 and October 2023. The primary endpoint was clinical cure at end of therapy. Secondary endpoints included in-hospital mortality, hospital length of stay, neurotoxicity, and nephrotoxicity.

Results: In total, 109 patients were included in this study: 42 patients received aerosolized plus intravenous colistin and 67 patients received intravenous colistin alone. Baseline characteristics were similar between the two groups. Clinical cure was achieved in 27 (64.3%) patients who received aerosolized plus intravenous colistin and 30 (44.8%) patients who received intravenous colistin alone ($P = 0.047$). In-hospital mortality (46.3% vs. 35.7%, $P = 0.277$) was higher in patients who received intravenous colistin alone, but the difference was not significant. Nephrotoxicity occurred in 21% of patients who received aerosolized plus intravenous colistin and in 26.8% of patients who received intravenous colistin alone ($P = 0.521$).

Conclusion: Aerosolized colistin can be considered as salvage therapy as an adjunct to intravenous administration for the treatment of patients with nosocomial pneumonia due to MDR Gram-negative pathogens.

Keywords: Aerosolized, Intravenous, Colistin, Multi-drug-resistant, Pneumonia

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



Assessing Therapeutic Benefit of the Combination of Intravenous and Inhaled Colistin in Patients with Hospital Acquired Pneumonia

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

Graduate student preparation

Fayad Al Mohamad Naser

Supervisor

Prof. Dr. Hussam Albardan

2024

