الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مقارنةُ الأذيَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين بالمشاركةِ مع الميروبينيم أو البيبراسيللين تازوباكتام

بحثٌ علميٌّ أُعِدَّ لنَيلِ درجةِ الماجستيرِ في الأمراضِ الباطنةِ

إعدادُ طالبةِ الدِّراساتِ العُليا
د. سندس عمر عاروب

بإشراف
الأستاذ المساعد
قصي حسن

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقّعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**12**
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عن أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ	**13**
1-1-تعريف	13
1-2-معاييرُ التَّشخيص	13
1-3-معاييرُ تحديدِ المرحلةِ	14
1-4-الوبائيَّاتُ	16
1-2-الفزيولوجيا المرضيَّةُ لـ AKI	16
الفصلُ الثَّاني: أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةُ بالفانكومايسين	**20**
2-1-مقدِّمة	20
2-2-الحرائكُ الدَّوائيَّةُ والدِّيناميكا الدَّوائيَّةُ للفانكومايسين	21
2-3-المظاهرُ الباثولوجيَّةُ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين (VA-AKI)	22
2-4-الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ لـ VA-AKI	22
2-5-بعضُ القضايا الحاسمةِ المُتعلّقةِ بـ VA-AKI	26
2-6-عواملُ الخطرِ المحتملةُ لـ VA-AKI	27
2-7- علاجُ VA-AKI والوقايةُ منها	28
الفصلُ الثَّالثُ: السميَّةُ الكلويَّةُ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام	**30**
3-1-مقدِّمة	30
3-2-وبائيَّاتُ AKI المرتبطةُ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين/تازوباكتام	30
3-3-مقارنةُ مشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين-تازوباكتام مع مشاركاتِ الفانكومايسين والبيتَّا لاكتاماتِ البديلة	31
3-4-عواملُ الخطر	31
3-5-السَّيرُ السَّريريُّ والنَّتائجُ	34

3-6-الإمراضيَّةُ	35
3-7-استراتيجيَّاتُ الوقايةِ والمراقبةِ والتَّدبيرِ لتقليلِ خطر AKI	38
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**40**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ	**41**
1-1-هدفُ البحثِ	41
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	41
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	42
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**47**
2-1-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحث وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	47
2-2-حدوثُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI)	54
2-3-النتائجُ الثَّانويَّةُ	56
2-4-العواملُ المؤثِّرةُ في حدوثِ AKI	58
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**65**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**70**
4-1-الخُلاصةُ	70
4-2-المُحدِّداتُ	70
4-3-التَّوصياتُ	71
المراجعُ	72
الملاحقُ	79
Abstract	81

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	معاييرُ تشخيصِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ	14
2	تحديدُ مرحلةِ AKI وفقاً لمعاييرِ RIFLE وAKIN	15
3	عواملُ الخطرِ المحتملةُ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين	28
4	مقارنةُ متوسّط العمر وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	47
5	مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	47
6	مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لجنسِ المريضِ	48
7	مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لمكانِ القبولِ في المستشفى	48
8	مقارنةُ انتشارِ الأمراضِ المرافقةِ بين مجموعتي البحثِ	49
9	مقارنةُ استطباباتِ التغطيةِ الإنتانيَّةِ بين مجموعتي البحثِ	50
10	مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لشدَّةِ الإنتانِ	51
11	مقارنةُ الأدويةِ التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً بين مجموعتي البحثِ	51
12	متوسّطُ تركيزِ الكرياتينين وتصفية الكرياتينين عندَ بدءِ الصَّادات وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	52
13	مقارنةُ جرعةِ الفانكومايسين بين مجموعتي البحثِ	52
14	متوسّطُ مدَّةِ العلاجِ بالصَّادَّات الحيويَّةِ وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	53
15	مقارنةُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ بين مجموعتي البحثِ	53
16	مقارنةُ معدَّلِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بين مجموعتي البحثِ	54
17	مقارنةُ شدَّةِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بين مجموعتي البحثِ	55
18	مقارنةُ متوسّط المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	55
19	مقارنةُ معدَّلِ الوفاةِ في المستشفى بين مجموعتي البحثِ	56
20	مقارنةُ متوسّط مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى وفقاً لمجموعةِ العلاجِ	57
21	تأثيرُ نوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI	58
22	تأثيرُ العمرِ على حدوثِ AKI	59
23	تأثيرُ جنسِ المريضِ على حدوثِ AKI	60
24	تأثيرُ مكانِ القبولِ في المستشفى على حدوثِ AKI	61
25	تأثيرُ شدَّةِ الإنتانِ على حدوثِ AKI	62
26	تأثيرُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI	63
27	تأثيرُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI	64
26	مقارنةُ نتائجِ دراستنا مع بعضِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	67

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	رسمٌ مجهريٌّ لعيّنةِ خزعةِ اللُّبِّ الكلويّ في النَّخرِ الأنبوبيّ الحادّ	18
2	دورُ الشدَّةِ التأكسديَّةِ في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA-AKI	23
3	دورُ ردِّ الفعلِ التَّحسُسي في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA-AKI	24
4	دورُ القوالبِ الأنبوبيَّةِ المُرتبطةِ بفانكومايسين في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA-AKI	26
5	مخطَّطٌ يُمثِّلُ الآليَّاتِ المُحتمَلَةَ المُرتبطةَ بالسُّميَّةِ الكلويَّةِ النَّاجمةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام	36
6	الآليَّاتُ المفترضةُ للسُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام	37
7		59
8		62
9		65

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ACE	angiotensin-converting enzyme	الإنزيمُ القالبُ للأنجيوتنسين
AIN	acute interstitial nephritis	التهابُ الكليةِ الخلالي الحادُّ
AKI	acute kidney injury	أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ
AKIN	Acute Kidney Injury Network	شبكةُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ
ARF	acute renal failure	القصورُ الكلويُّ الحادُّ
ATIN	acute tubulointerstitial nephritis	التهابُ الكليةِ الأنبوبي الخلالي الحادُّ
ATN	acute tubular necrosis	النَّخرُ الأنبوبيُّ الحادُّ
ATP	adenosine triphosphate	ثلاثي فوسفات الأدينوزين
AUC	area under the curve	المنطقةُ الواقعةُ تحتَ المنحنى
DHP-1	dehydropeptidase-1	ديهيدروببتيداز-1
EMA	European Medicines Agency	الوكالةُ الأوروبيَّةُ للأدويةِ
ESBL	extended spectrum β-lactamases	بيتَّا لاكتاماز واسعُ الطَّيفِ
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ
GFR	glomerular filtration rate	معدَّلُ الترشيحِ الكبيبي
IDSA	Infectious Diseases Society of America	الجمعيَّةُ الأمريكيَّةُ للأمراضِ الإنتانيَّةِ
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	مرض الكلية: تحسينُ النَّتائجِ العالميَّةِ
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	العنقوديَّاتُ المذهَّبةُ المُقاومةُ للميثيسلين
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضادَّاتُ الالتهابِ غيرُ الستيروئيديَّةِ
Oct-02	organic cation transporter-2	ناقلُ الكاتيون العضوي-2
Pgp	P-glycoprotein	البروتين السُّكري-P
ROS	reactive oxygen species	أنواعُ الأكسجين التفاعليَّةَ
VA-AKI	Vancomycin-associated AKI	أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين

المُلخَّصُ

الخلفيَّـة: يرتبطُ الفانكومايسين بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بأذيَّة الكلية الحادَّةِ (AKI). هناك أدلَّةٌ متضاربة بشأن خطر AKI عند مشاركةِ الفانكومايسين مع صادٍّ حيويٍّ مضادٍّ للزوائفِ من فئةِ البيتا لاكتام.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسةُ إلى تحديدِ نسبة الإصابةِ بأذيَّة الكلية الحادَّةِ (AKI) بمقارنةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الميروبينيم.

المـوادُّ والطَّرائـقُ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مستعرضـةٌ أجريت في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، سوريا خلال الفترة ما بين كانون الأول 2022 وكانون الأول 2023. شملت الدِّراسةُ المرضى البالغين الذين تلقوا مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الميروبينيم لمدَّةِ 72 ساعةً على الأقلِّ. استُبعِدَ المرضى الذين يعانونَ من خللٍ كلويٍّ أساسيٍّ. كانت النتيجةُ الأوَّليَّةُ هي حدوثُ AKI أثناءَ أو خلالَ 72 ساعة من استكمالِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، والتي عُرِّفت على أنَّها زيادةٌ مطلقةٌ في كرياتينين المصل بمقدار ≤ 0.3 مغ/دل أو ≤ 50% زيادةً عن القيمةِ القاعديَّةِ. شملت النَّتائجُ الثَّانويَّةُ الوقتَ اللَّازمَ لحدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ، والوفيَّاتِ، ومدَّةَ البقاءِ في المستشفى. كما تمَّ استقصاءُ عواملِ الخطرِ لحدوث AKI.

النَّتائـجُ: قوِّمَ ما مجموعه 124 مريضاً. كان هناك ارتفاعٌ ملحوظٌ في حدوثِ AKI في مجموعة البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمجموعةِ الميروبينيم (25% مقابل 8.3%، P=0.013). كانَ متوسِّطُ الوقتِ لظهورِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ أقصر بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً في مجموعةِ البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمجموعةِ الميروبينيم (3 مقابل 7 أيام، P=0.038). ارتبطت مشاركةُ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام بزيادةِ خطرِ حدوثِ AKI بمقدار 3.7 أضعافٍ (نسبة أرجحية 3.7، فاصل ثقة 95%: 1.2–10.7) مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. كانت جرعاتُ الفانكومايسين > 4 غرام/اليوم عاملَ خطرٍ للإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ القصور الكلوي الحاد (نسبة أرجحية، فاصل ثقة 95%:).

الاسـتنتاج: تزيدُ مشاركةُ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام من خطرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ مقارنةً بمشاركةِ لفانكومايسين مع الميروبينيم لدى البالغين المصابين بإنتاناتٍ حادَّةٍ.

الكلمـات المفتاحيَّـة: أذيـة الكليـة الحـادَّة، السُّميَّةُ الكلويَّـةُ، المشـاركةُ، الميـروبينيم، البيبراسـيللين–تازوباكتـام، الفانكومايسين.

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

يترافقُ حدوث أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (acute kidney injury) (AKI) بنتائجٍ سيِّئةٍ لدى المرضى المقبولينَ في المستشفى، مع زيادةِ معدَّلاتِ المراضةِ والوفيَّاتِ لدى هؤلاءِ المرضى [1]. تُعَدُّ الأدويةُ من بينِ الأسبابِ الأكثرِ شيوعاً لأذيَّةِ الكليَّةِ الحادَّةِ في كلٍّ من المستشفى والمجتمعِ. تشملُ عواملُ خطرِ الإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المُحدَثةِ بالأدويةِ المرضَ الكلويَّ المُستبطنَ، والدَّاءَ السُّكريَّ، وانخفاضَ ضغطِ الدَّمِ، والإنتانَ، ونقصَ الحجمِ، والعمرَ المُتقدِّمَ [2].

الفانكومايسين (vancomycin) هو ببتيدٌ سكريٌّ وصادٌّ حيويٌّ قاتلٌ للجراثيمِ إيجابيَّةِ الغرام مُستخدَمٌ في الممارسةِ السَّريريَّةِ منذُ أكثر من خمسينَ عاماً. يثبّطُ الفانكومايسين الاصطناعَ الحيويَّ لجدارِ الخليَّةِ ممَّا يؤدِّي إلى موتِ الخليَّةِ [3]. يُستَطَبُّ العلاجُ بالفانكومايسين في الإنتاناتِ الشَّديدةِ أو الخطيرةِ النَّاجمةِ عن العنقوديَّاتِ المذهَّبةِ المُقاومةِ للميثيسلين (methicillin-resistant Staphylococcus aureus) (MRSA) وأنواعِ المكوَّراتِ المعويَّةِ (Enterococcus). لذلكَ، عادةً ما يُستخدَمُ الفانكومايسين كعلاجٍ تجريبيٍّ للإنتانِ المُشتَبَهِ في أنَّهُ ناتجٌ عن هذهِ العواملِ المُمرِضةِ [3]. في حين أصبحت أدويةٌ بديلةٌ جديدةٌ متاحةً لعلاجِ إنتاناتِ MRSA، لا يزالُ الفانكومايسين هو العلاجُ المُفضَّلُ للإنتاناتِ الخطيرةِ النَّاجمةِ عن هذا العاملِ الممرضِ، وذلكَ استناداً لأسبابٍ اقتصاديَّةٍ ومتعلِّقةٍ بالفعاليَّةِ [3] [4].

الآثارُ الجانبيَّةُ الرَّئيسيَّةُ للفانكومايسين هي السُّميَّةُ الكلويَّةُ (nephrotoxicity) والسميَّةُ الأذنيَّةُ (ototoxicity)، وخاصَّةً في المرضى الذين يتلقَّونَ جرعاتٍ كبيرةً [5]. يتباينُ مُعدَّلُ السُّميَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين بين الدِّراساتِ ويتراوحُ من 5 إلى 43% [2] [6]. بسببِ طيفهِ الواسعِ من الفعاليَّةِ ضدَّ المكوَّراتِ إيجابيَّةِ غرام، يُستَخدَمُ الفانكومايسين تجريبيَّاً عادةً مع الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى، مثلَ البيبراسيللين-تازوباكتام (piperacillin-tazobactam)، وسيفيبيم، والكاربابينيمات. بالرُّغمِ من ندرةِ التَّقاريرِ حولَ السُّميَّةِ الكلويَّةِ للبيبراسيللين-تازوباكتام، أظهرت عدَّةُ دراساتٍ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين معَ البيبراسيللين-تازوباكتام تترافقُ بزيادةِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ بثلاثةِ أضعافٍ مقارنةً مع الفانكومايسين كعلاجٍ أحاديٍّ [7] [8] [9]. ومعَ ذلكَ، لم تشاهَد هذهِ السُّميَّةُ الكلويَّةُ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين معَ سيفيبيم [7] [10].

الميـروبينيم (meropenem) هـو كاربـابينيم واسـعُ الطَّيـفِ يُسـتَخدَمُ أيضـاً تجريبيَّـاً (عـادةً بالمشاركةِ مع الفانكومايسين) في المرضـى الذين لديهم عواملُ خطرٍ لمقاومةِ الصَّادَّاتِ والتي لا يمكنُ فيها استخدامُ البيبراسيللين–تازوباكتام وسيفيبيم، مثلَ الإنتاناتِ النَّاجمةِ عن العواملِ المُمرضـةِ المُنتجـةِ لبيتَّا لاكتاماز واسعِ الطَّيفِ (extended spectrum β–lactamases) (ESBL). يبلـغُ معدَّلُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في المرضى الذين يتلقَّونَ ميروبينيم كعلاجٍ أحاديٍّ أقلَّ من 1% [11].

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

بسـببِ الخطـرِ المتزايـدِ باسـتمرارٍ لمقاومـةِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّـةِ، يـزدادُ اسـتخدامُ مشـاركةِ الفانكومايسين مع الكاربابينيمات (مثلَ الميروبينيم) [12]. لا تزالُ البياناتُ المُتعلّقةُ بتأثيرِ هذهِ المشاركةِ على السُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ باستخدامِ الفانكومايسين مثيرةً للجدلِ [13]. أشارتِ الدِّراساتُ المنشورةُ في الأدبِ الطبـي التـي تتضـمَّنُ مقارنـةً لمُعـدَّلِ حـدوثِ أذيَّـةِ الكليـةِ الحـادَّةِ (AKI) المُرتبطـةِ بمشـاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم مقابلَ AKI المرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام إلى نتائجٍ متناقضةٍ. أبلغت بعضُ الدِّراساتِ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تترافقُ بزيادةٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً في معدَّلِ حدوثِ AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (25% مقابل 9.5%، على التوالي) [14]، (41.3% مقابل 16%، على التوالي) [15]، (21.6% مقابل 7.4%، على التوالي) [16]. من ناحيةٍ أخرى، أبلغت بعضُ الدِّراساتِ عن عدمِ وجودِ فروقٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً في معدَّلِ حدوثِ AKI بين مجموعتي العلاج [8] [17]. كانَ الهدفُ من هذهِ الدِّراسةِ هو تقويمُ درجةِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ النَّاتجةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين والميروبينيم مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام.

ثالثاً: التَّساؤلات

هل يوجدُ فرقٌ في معدَّلِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) عند مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم؟

ما هي العواملُ المؤثِّرةُ على حدوث أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المُحدَثةِ دوائيَّاً؟

هل يوجدُ فرقٌ في النَّتائجِ السَّريريَّةِ عند مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهـدفُ الرئيسـيُّ: تحديـدُ معـدَّلِ حـدوثِ أذيَّـةِ الكليـةِ الحـادَّةِ (AKI) عنـد مشـاركةِ الفانكومايسـين مـع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- دراسةُ العواملِ المؤثِّرةِ على تطوُّرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المحدثةِ دوائيًّاً.
- دراسةُ النَّتائجِ السَّريريَّةِ عند مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنـةً بمشـاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

خامساً: أهميَّةُ البحثِ

يترافقُ حدوث أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) بزيادةٍ في المراضـةِ والوفيَّاتِ لدى المرضـى المقبولينَ فـي المستشـفى. بسـببِ الخطـرِ المتزايـدِ باسـتمرارٍ لمقاومـةِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّـةِ، يـزدادُ اسـتخدامُ مشـاركةِ الفانكومايسين مع الكاربابينيمات (مثلَ الميروبينيم). لا تزالُ البياناتُ المُتعلِّقةُ بتأثيرِ هذهِ المشاركةِ على السُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ باستخدامِ الفانكومايسين مثيرةً للجدلِ. في هذا السياقِ، يعدُّ الوقوفِ على معدَّلِ حدوثِ AKI عندَ مشاركةِ الصَّـادَّاتِ الحيويَّـةِ مع الفانكومايسين أمراً في غايـةِ الأهميَّـةِ من أجلِ اختيـارِ المشاركةِ الأمثلِ والأقلِّ ضرراً على الكليةِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: دراسةٌ مقطعيَّةٌ مستعرضةٌ (cross–sectional study) في مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شهري كانون الأوَّل 2022 وكانون الأوَّل 2023. شملتِ الدِّراسةُ المرضـى مـن كـلا الجنسـين المقبـولين فـي المستشـفى المصـابينَ بحـالاتٍ إنتانيَّـةٍ والمعـالجينِ إمَّـا بمشـاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الفانكومايسين مع الميروبينيم، بعدَ تطبيقِ معاييرِ الاشتمالِ والاستبعادِ التَّاليةِ:

معاييرُ الاشتمالِ:

- العمر 18 سنة فما فوق.

- تلقِّي الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ المدروسةِ لمدَّةِ 72 ساعةٍ على الأقل.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدِّراسةِ.

معاييرُ الاستبعاد:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.
- الحوامل.
- عدمُ توفُّرِ مستوى كرياتينين المصل عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.
- اضطِّرابٌ كلويٌّ عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ (كرياتينين المصل ≤ 1.5 مغ/دل).
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

طريقةُ العمل:

كان جميعُ المرضى أو ذويهم في هذه البحثِ على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المُشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ. بالنِّسبةِ للمرضى مع وظائفِ كليةٍ طبيعيَّةٍ (مُعدَّلُ ترشيحٍ كبيبي مُقدَّرٍ أكبرُ من 60 مل/دقيقة/1.73 م^2)، كانت الجرعةُ النَّموذجيَّةُ من البيبراسيللين–تازوباكتام إمَّا 3.375 غرام، أو 4.5 غرام وريديًّاً كلَّ ستِّ ساعاتٍ، اعتماداً على حالةِ المريضِ المُعالَجةِ، حيث يوصى بجرعاتٍ أعلى لذاتِ الرِّئةِ المُكتسبةِ في المستشفى، وكانت جرعةُ الميروبينيم النَّموذجيَّةُ 1 غرام كلَّ ثماني ساعاتٍ للحالاتِ غيرِ التهاب السَّحايا، بينما كانت الجرعةُ في التهابِ السَّحايا 2 غرام كلَّ ثماني ساعاتٍ. جرعةُ الفانكومايسين النموذجيَّةُ هي 1 غرام كلَّ 12 ساعةً. في المرضى الذين عانوا من خللٍ كلويٍّ، عُدِّلَت جرعاتُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وفقاً لتصفيةِ الكرياتينين [18].

جمعُ البياناتِ: خضعَ جميعُ المرضى أثناءَ قبولهم لتقويمٍ سريريٍّ ومخبريٍّ. قامَ الباحثونَ في هذهِ الدِّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ التالية:

- البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ: العمرُ، والجنس
- مكانُ القبولِ في المستشفى: جناحُ المرضى، العنايةُ المشدَّدةُ
- السَّوابقُ المرضيَّةُ
- كرياتينين المصل عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- تصفيةُ الكرياتينين عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- الإنتانُ المعالَجُ
- كرياتينين المصل بعدَ 72 ساعةٍ على الأقل من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ

- تصفيةُ الكرياتينين بعدَ 72 ساعةٍ على الأقل من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- مدَّةُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- الأدويـةُ المرافقـةُ التـي يمكنُ أن تحملَ سـميَّةً كلويَّـةً (علـى سـبيل المثـال، الأمينوغليكوزيـدات، الأمفوتريسين، الأسيكلوفير، مضادَّاتُ الالتهابِ غيرِ الستيروئيديَّةِ، مدرَّاتُ العروةِ)
- شدَّةُ الإنتانِ المعالَجِ: تُعرَّفُ الصَّـدمةُ الإنتانيَّـةُ وفقاً لتعريفاتِ الإجمـاع الدُّولي الثَّالـثِ للخمـجِ والصَّدمةِ الإنتانيَّةِ (Sepsis-3) كما يلي: الحاجةُ لرافعاتِ الضَّغطِ للحفاظِ على ضغطٍ شريانيٍّ متوسِّطٍ يبلغُ 65 مم زئبق أو أكثر، أو مستوى لاكتات المصل > 18 مغ/دل) في غيابِ نقصِ الحجم [19] [20].

❖ النتائجُ (Outcomes):

كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ هي معدَّلُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) بعدَ 72 ساعةً على الأقل من البدءِ بمجموعاتِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ. عُرِّفَت أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) على أنَّها زيادةٌ في كرياتينين الدَّمِ بمقدار 0.3 مغ/دل أو ≤ 50% من القيمـةِ القاعديَّـةِ، أيُّهما كـانَ أكبـر [1]. وثقت البيانـاتُ التَّاليةُ:

- شدَّةُ AKI وفقاً لمعاييرِ KDIGO
- الوقتُ لحدوثِ AKI منذُ بدءِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ

شملت النتائج الثَّانويَّةِ ما يلي:

- الوفيَّاتُ في المستشفى
- طولُ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

1- دراسةُ Cannon وزملائِه [14]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Comparison of Acute Kidney Injury during Treatment with Vancomycin and either Piperacillin-Tazobactam or Meropenem

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ أجراها John M. Cannon وزملاؤهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ ونُشرَت في عام 2017 في مجلَّةِ Spartan Medical Research Journal. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في عيّنةٍ من المرضى البالغين الذين يتلقُّون إمَّا الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الفانكومايسين مع الميروبينيم لمدَّةِ 72 ساعةً على الأقلّ.

شملتِ الدِّراسةُ 266 من المرضى البالغين الذينَ ليس لديهم سوءُ وظيفةٍ كلويَّةٍ مسبقاً. كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ للدِّراسةِ هي حدوثُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI)، والتي عُرِّفت من قِبَلِ المؤلِّفين على أنَّها زيادةٌ في كرياتينين المصل بمقدار 0.5 مغ/دل أو زيادةٌ بنسبةِ 50% فوقَ القيمةِ القاعديَّةِ أثناءَ فترةِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

في النَّتائجِ: كانَ معدَّلُ حدوثِ الأذيَّةِ الكلويَّةِ الحادَّةِ (AKI) أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (25%) مقارنةً مع مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (9.5%) (P=0.008).

خلصت هذهِ الدِّراسةُ إلى أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تترافقُ بزيادةِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI). ارتبطت التَّراكيزُ الأعلى من الفانكومايسين بزيادةِ خطرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ.

2- دراسةُ Al Yami وزملائه [8]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Comparison of the incidence of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin–tazobactam or with meropenem

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها Majed S. Al Yami في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ ونُشرَت في عام 2017 في مجلَّةِ Journal of Infection and Public Health. كانَ الهدفُ من

الدِّراسةِ هو تقويمُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى المرضى البالغين الذين يتلقُّون إمَّا الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الفانكومايسين مع الميروبينيم لمدَّةِ 48 ساعةً على الأقلّ.

شملتِ الدِّراسةُ 183 من المرضى البالغين الذين ليس لديهم سوءُ وظيفةٍ كلويَّةٍ معروفٌ. كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ للدِّراسةِ هي حدوثُ AKI، والتي عُرِّفت وفقَ معاييرِ KDIGO في المرضى مع وظيفةٍ كلويَّةٍ قاعديَّةٍ طبيعيَّةٍ بأنَّها زيادةٌ في كرياتينين المصل بمقدار ≤0.3 مغ/دل في غضونِ 48 ساعة.

في النَّتائجِ: كانَ معدَّلُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) أعلى ولكن ليس بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (7.41%) مقارنةً بمجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (5.33%). لم تكن هذه الدِّراسةُ قادرةً على اكتشافِ فروقٍ ذاتِ دلالةٍ إحصائيَّةٍ في معدَّلِ حدوثِ AKI بين مجموعتي العلاج، وأوصى الباحثونَ بضرورةِ إجراءِ دراسةٍ استباقيَّةٍ أكبر.

3– دراسةُ Balci وزملائِه [15]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Nephrotoxicity of piperacillin-tazobactam combined with vancomycin: Should it be a concern?

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها Cafer Balci وزملاؤُه في تركيا ونُشِرَت في عام 2018 في مجلَّةِ International Journal of Antimicrobial Agents. كان الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ السُّميَّةِ الكلويَّةِ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام ومقارنتها مع تأثيرِ كلٍّ من البيبراسيللين–تازوباكتام لوحدِهِ، والفانكومايسين لوحدِهِ، ومشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

شملت الدِّراسةُ ما مجموعهُ 402 من المرضى الذينَ يتلقونَ الصَّادَّاتِ الحيويَّةَ لأكثر من 48 ساعةً. استُبعِدَ المرضى الذين قُبِلوا في وحداتِ العنايةِ المشدَّدةِ، والذين لديهم كرياتينين قاعدي > 2 مغ/دل، والمرضى في برامج التَّحالِ الدَّموي أو البريتواني، والنِّساءُ الحواملُ، وأولئك الذين يعانونَ من الصَّدمةِ الإنتانيَّةِ. حُدِّدَ حدوثُ وشدَّةُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) وفقاً لمعاييرِ AKIN.

في النتائجِ: كانَ معدَّلُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) أعلى بكثيرٍ في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (41.3%) مقارنةً مع مجموعةِ البيبراسيللين–تازوباكتام لوحدِهِ

(16%)، ومجموعةِ الفانكومايسين لوحدهِ (15.7%)، ومجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (10.1%) (P <0.001). في التَّحليلِ متعدِّدِ المُتغيِّرات، زادَ خطرُ حدوثِ AKI بمقدار 3.5 أضعافٍ في المرضى الذين عولجوا بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام و1.7 أضعافٍ في أولئك الذين كانوا يتلقون دواءً يُحتَمَلُ أن يُسبِّبَ سميَّةً كلويَّةً عندَ بدءِ نظام الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بالفانكومايسين وحده.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تحملُ خطراً أعلى بكثيرٍ لحدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) مقارنةً بأيِّ نظامٍ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ. ولذلكَ، ينبغي استخدامُ هذهِ المشاركةِ واسعةِ الطَّيفِ بحذرٍ في المرضى الذين لديهم احتمالٌ كبيرُ للإصابةِ بالأذيَّةِ الكلويَّةِ.

4– دراسةُ Tookhi وزملائهِ [17]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Impact of combining vancomycin with piperacillin/tazobactam or with meropenem on vancomycin-induced nephrotoxicity

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها R. F. Tookhi وزملاؤُهُ في المملكةِ العربيَّةِ السُّعوديَّةِ ونُشِرَت في عام 2021 في مجلَّةِ Internal and Emergency Medicine. كانَ الهدفُ من الدِّراسةِ هو تقويمُ معدَّلاتِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في المرضى الذين يتلقَّون الفانكومايسين إمَّا مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الميروبينيم لمدَّةٍ ≤ 72 ساعةً.

شملتِ الدِّراسةُ 185 من المرضى البالغين (77 في مجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، و81 مريض في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم). استُبعِدَ المرضى الذين لديهم كرياتينين قاعدي ≤ 1.5 مغ/دل. كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ للدِّراسةِ هي حدوثُ AKI، والتي عُرِّفت وفقَ معاييرِ KDIGO. سُجِّلَ كرياتينين المصل عندَ خطِّ الأساسِ وبعدَ 3–5 أيَّامٍ من بدءِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

في النَّتائجِ: على الرُّغمِ من أنَّ النِّسبةَ المئويَّةَ للمرضى الذين استوفوا معاييرَ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ كانت أعلى عدديَّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم، إلَّا أنَّ الفرقَ لم يكن مهمَّاً من النَّاحيةِ الإحصائيَّةِ (10.4% مقابل 21%، P=0.07). على هذا النحو، لم يكن التَّغيُّرُ في كرياتينين المصل مختلفاً اختلافاً مهمَّاً إحصائيَّاً بين المجموعتين (-7.4% مقابل -6.1%، P=0.7). كانت الوفيَّاتُ

داخلَ المستشفى أعلى في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (23.4% مقابل 39.5%، P=0.03) ربَّما لأنَّ غالبيَّةَ مرضى هذه المجموعة كانوا في حالةٍ حرجةٍ.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع الميروبينيم لم تُقدِّم فائدةً في انخفاضِ معدَّلِ حدوثِ AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام. لذلكَ، يمكنُ للمرضى الذين ليس لديهم عواملُ خطرٍ للمقاومةِ الإنتانيَّةِ للبيبراسيللين–تازوباكتام الاستمرارُ في تلقِّي البيبراسيللين–تازوباكتام مع الفانكومايسين دونَ المخاطرةِ بتطوُّرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI).

5– دراسةُ Rungkitwattanakul وزملائِهِ [16]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Comparative Incidence of Acute Kidney Injury in Patients on Vancomycin Therapy in Combination with Cefepime, Piperacillin-tazobactam or Meropenem

وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ أجراها Dhakrit Rungkitwattanakul وزملاؤهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ ونُشرَت في عام 2021 في مجلَّةِ Journal of Chemotherapy. كان الهدفُ من هذه الدِّراسةِ هو مقارنةُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في المرضى البالغين الذين تلقُّوا الفانكومايسين إمَّا مع البيبراسيللين–تازوباكتام، أو سيفيبيم، أو الميروبينيم.

شملتِ الدِّراسةُ 208 من المرضى البالغين الذين تلقُّوا الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لمدَّةٍ ≤ 48 ساعةً. استبعدَ المرضى مع كرياتينين قاعدي > 1.2 مغ/دل، أو AKI عندَ الإدخالِ في الدِّراسةِ، أو أيِّ شكلٍ من أشكالِ العلاج الكلوي المعيض.

في النتائجِ: عانى ما مجموعه 27 مريضاً (13%) من AKI المعرَّفةِ وفقَ معاييرِ KDIGO. كان معدَّلُ حدوثِ AKI هو 21.6% في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، و9% في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع سيفيبيم، و7.4% في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. كان المرضى الذي تلقُّوا الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أكثرَ عرضةً للإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بمقدار 5 مرَّاتٍ مقارنةً بالمرضى الذي تلقُّوا الفانكومايسين مع سيفيبيم، وأكثرَ بمقدارِ 7 مرَّاتٍ مقارنةً بالمرضى الذي تلقُّوا الفانكومايسين مع الميروبينيم.

خلصت الدِّراسةُ إلى وجودِ فرقٍ ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ في حدوثِ AKI لدى المرضى الذين يتلقون الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام بالمقارنةِ مع الفانكومايسين وسيفيبيم أو الفانكومايسين والميروبينيم. تدعمُ هذهِ النَّتيجةُ الحاجةَ إلى مراقبةٍ دقيقةٍ لوظائفِ الكليةِ لدى المرضى الذين يتلقُّونَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام والتَّقويمِ الرُّوتيني لتخفيضِ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.

ثامناً: مكوّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعنِ التَّعريفاتِ الأساسيَّةِ ليكونَ لدى القارئِ الإلمامُ الكاملُ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من ثلاثةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عن أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ:** ويتحدَّثُ عن تعريفِ AKI، ومعاييرِ تشخيصها وتحديدِ مرحلتها، ومعدَّلاتِ حدوثِها في المرضى المقبولينَ في المستشفى وفي وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ، والفزيولوجيا المرضيَّةِ لحدوثها.
- **الفصلُ الثَّاني، أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةُ بالفانكومايسين:** يبدأُ بمقدِّمةٍ عن الفانكومايسين والحرائكِ الدَّوائيَّةِ والديناميكا الدَّوائيَّةِ له. يتحدَّثُ بشكلٍ مفصَّلٍ عن المظاهرِ الباثولوجيَّةِ لـ AKI المرتبطةِ بالفانكومايسين وآليَّاتها الفزيولوجيَّةِ المرضيَّةِ. يشرحُ الفصلُ بعضَ القضايا الحاسمةِ المتعلقةِ بـ AKI المرتبطةِ بالفانكومايسين مثلَ المشاركةِ مع البيبراسيللين–تازوباكتام، والجرعةِ، وطريقةِ الإعطاءِ. يشرحُ الفصلُ عواملَ الخطرِ لـ AKI المرتبطةِ بالفانكومايسين والعلاجَ والوقايةَ منها.
- **الفصلُ الثَّالثُ، السميَّةُ الكلويَّةُ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام:** يتحدَّثُ عن وبائيَّاتِ AKI المرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام ومقارنةِ انتشارها مع مشاركاتِ الفانكومايسين مع الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى. يتحدَّثُ الفصلُ أيضاً عن عواملِ الخطرِ، والسَّيرِ السَّريري، والآليَّةِ الإمراضيَّةِ المقترحةِ. كذلكَ يتحدَّثُ هذا الفصلُ عن استراتيجيَّاتِ الوقايةِ والمراقبةِ والتَّدبيرِ لتقليلِ خطرِ AKI المرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدِّراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلالَ مدَّةِ الدِّراسةِ للوصولِ إلى النَّتائجِ في هذا البحثِ، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطُرُقَ البحثِ (تصميمَ الدِّراسةِ، وعيِّنةَ البحثِ، ومعاييرَ الاشتمالِ والاستبعادِ، وطريقةَ العملِ وكذلكَ الدِّراسةَ الإحصائيَّةَ المُتَّبعَةَ ونموذجَ الموافقةِ المُستنيرةِ والاستمارةَ التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثَّاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنَّتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، المُناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتُها مع نتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ المُشابهةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ، الاستنتاجاتُ والمُحدِّداتُ والتَّوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ نتائجِ البحثِ والصُّعوباتِ أو العيوبِ في الدِّراسةِ والمُقترحاتِ المستقبليَّةَ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النَّظري

يتكوَّن هذا البابُ من ثلاثةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** مقدِّمةٌ عن أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ
- **الفصلُ الثَّاني:** أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةُ بالفانكومايسين
- **الفصلُ الثالثُ:** السميَّةُ الكلويَّةُ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام

الفصلُ الأوَّلُ: مقدّمةٌ عن الأذيَّةِ الكلويَّةِ الحادَّةِ

1-1-تعريف:

يُشيرُ مُصطَلَحُ أذيَّةِ الكليَةِ الحادَّةِ (AKI) إلى انخفاضٍ مُفاجئٍ في وظيفةِ الكليةِ، ما يؤدّي إلى احتباسِ البولةِ الدَّمويَّةِ ومُنتجاتِ الفضلاتِ النيتروجينيَّةِ الأخرى وإلى خللٍ في تنظيمِ الشَّواردِ والحجمِ خارج الخليَّةِ. حلَّ مُصطلحُ أذيَّةِ الكليَةِ الحادَّةِ (AKI) إلى حدٍّ كبيرٍ محلَّ مصطلحِ القصورِ الكلويّ الحادِّ (acute renal failure) (ARF)، ما يعكسُ الاعترافَ بأنَّ الانخفاضاتِ الصَّغيرةَ في وظيفةِ الكليةِ والتي لا تؤدّي إلى قصورٍ عضويّ صريحٍ هي ذاتُ أهميَّةٍ سريريَّةٍ كبيرةٍ وتترافقُ بزيادةِ معدَّلاتِ المراضةِ والوفيَّاتِ [21]. طُوِّرَ عددٌ من التَّعريفاتِ المُجمَعِ عليها لأذيَّةِ الكليَةِ الحادَّةِ من أجلِ توفيرِ تعريفٍ موحَّدٍ لها. تعتمدُ هذهِ التَّعريفاتُ حصريَّاً على كرياتينين المصلِ والصَّادرِ البوليّ وتُستخدَمُ في المقامِ الأوَّلِ لتحديدِ المرضى الذين يعانونَ من AKI في الدِّراساتِ الوبائيَّةِ. هذهِ التَّعريفاتُ ذاتُ فائدةٍ محدودةٍ في التَّقويمِ السَّريريّ وتدبيرِ مرضى AKI [21].

2-1-معاييرُ التَّشخيصِ:

يعتمدُ تعريفُ أذيَّةِ الكليَةِ الحادَّةِ المُستخدَمُ في الدِّراساتِ السَّريريَّةِ والوبائيَّةِ على معاييرٍ مُحدَّدةٍ طُوِّرَت تباعاً. يعدُّ التَّعريفُ وتحديدُ المرحلةِ وفقاً لمجموعةِ (مرض الكلية: تحسينُ النَّتائجِ العالميَّةِ) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (KDIGO) هو الأحدثُ والمُفضَّلُ [1]. تشملُ المعاييرُ الأخرى تلكَ التي وضعتها مجموعةُ Acute Dialysis Quality Initiative عام 2004 والمعروفةُ باسمِ معاييرِ RIFLE (الخطرُ، الأذيَّةُ، القصورُ، فقدانُ الوظيفةِ، الدَّاءُ الكلويُّ الانتهائي) (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease) [22]، إضافةً إلى تعديلٍ لاحقٍ اقترحتهُ مجموعةُ شبكةِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (Acute Kidney Injury Network) (AKIN) في عام 2007 [23] وغيرها. تُعرِّفُ إرشاداتُ KDIGO أذيَّةَ الكليةِ الحادَّةَ (AKI) على النَّحوِ التَّالي [1]:

- ارتفاعٌ في كرياتينين المصل بمقدارِ ≥0.3 مغ/دل خلالَ 48 ساعة، أو

- ارتفاعٌ في كرياتينين المصل بمقدارِ ≥ 1.5 ضعف القيمةِ القاعديَّةِ، وهو ما يُفترَضُ أو يُعلَمُ أنَّهُ قد حدثَ خلالَ الأيَّامِ السَّبعةِ السَّابقةِ، أو
- الصادرُ البوليُّ < 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّةِ ستِّ ساعاتٍ متواصلةٍ

تسمحُ معاييرُ KDIGO بتصحيحِ حالةِ الحجمِ والأسبابِ الانسداديَّةِ لـ AKI قبلَ وضعِ التَّصنيفِ. قبلَ تشخيصِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) وتصنيفها، يجبُ تقويمُ حالةِ الحجمِ وتحسينُها واستبعادُ الانسداد. في معايير KDIGO، تمَّ الاحتفاظُ بالإطارِ الزَّمني للزيادةِ المُطلقةِ في كرياتينين المصل بمقدارِ ≥ 0.3 مغ/دل من تعريف AKIN (48 ساعة)، في حين تمَّ إرجاعُ الإطارِ الزَّمني للزيادةِ بمقدارِ ≥ 50% في كرياتينين المصل عن القيمةِ القاعديَّةِ إلى الأيَّامِ السَّبعةِ المُدرَجةِ أصلاً في معاييرِ RIFLE [1].

الجدول (1): معاييرُ تشخيصِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ [21]

التَّعريف	معاييرُ التَّشخيص
AKIN [23]	▪ ارتفاع كرياتينين المصل ≥ 0.3 مغ/دل خلال 48 ساعة أو ▪ الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لأكثرِ من 6 ساعات
KDIGO [1]	▪ ارتفاع كرياتينين المصل ≥ 0.3 مغ/دل خلال 48 ساعة أو ≥ 50% خلال 7 أيام أو ▪ الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لأكثرِ من 6 ساعات

3-1-معاييرُ تحديدِ المرحلةِ (staging):

باستخدامِ معايير KDIGO، تُحدَّدُ مرحلةُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) على النَّحوِ التَّالي [1]:

- **(المرحلة 1) (stage 1)**: ارتفاعٌ في كرياتينين المصلِ بمقدارِ 1.5 إلى 1.9 مرَّةً عن القيمةِ القاعديَّةِ، أو ارتفاعُ كرياتينين المصل بمقدارِ ≥0.3 مغ/دل، أو انخفاضٌ في الصَّادرِ البولي إلى أقلّ من 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّةِ 6 إلى 12 ساعة.
- **(المرحلة 2) (stage 2)**: ارتفاعٌ في كرياتينين المصلِ بمقدارِ 2 إلى 2.9 مرَّةً عن القيمةِ القاعديَّةِ، أو انخفاضٌ في الصَّادرِ البولي إلى أقلّ من 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّةِ ≥ 12 ساعةً.
- **(المرحلة 3) (stage 3)**: ارتفاعٌ في كرياتينين المصلِ بمقدارِ 3 أضعافٍ عن القيمةِ القاعديَّةِ، أو ارتفاعٌ في كرياتينين المصل بمقدارِ ≥ 4 مغ/دل، أو انخفاضٌ في الصَّادرِ البولي إلى أقلّ من 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّةِ ≥ 24 ساعةً، أو انقطاعُ البولِ (anuria) لمدَّةِ ≥ 12 ساعة، أو البدءُ بالعلاج الكلوي المُعيض، أو انخفاضٌ في معدَّلِ التَّرشيحِ الكبيبي < 35 مل/دقيقة/1.73 م^2 في المرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن 18 عاماً.

تختلفُ معاييرُ KDIGO عن تصنيفِ RIFLE في أنَّ معاييرَ KDIGO تَستخدمُ فقط التَّغيُّراتِ في كرياتينين المصل والصَّادرِ البولي، وليس التَّغيُّرات في معدَّلِ الترشيحِ الكبيبي (glomerular filtration rate) (GFR) من أجلِ تحديدِ المرحلةِ، باستثناء الأطفال الذين تقلُّ أعمارهم عن 18 عاماً، حيث يتمُّ تضمينهم في المرحلة 3 (stage 3) عندما يختبرونَ انخفاضاً حادَّاً في GFR إلى أقلَّ من 35 مل/دقيقة/ 1.73 م^2. كما هو الحالُ في معايير RIFLE وAKIN، اقترحَت KDIGO تصنيفَ المرضى وفقاً للمعاييرِ التي تحدِّدُ أعلى مرحلةٍ (أي أشدَّها) من الأذيَّةِ [21].

الجدول (2): تحديدُ مرحلةِ AKI وفقاً لمعاييرِ RIFLE وAKIN [21]

المعيار	المرحلة	المعايير المعتمدةِ على كرياتينين المصل	المعايير المعتمدةِ على الصَّادر البولي
RIFLE [22]	R (خطر) (risk)	ارتفاع كرياتينين المصل بمقدار ≥ 50% في غضونِ 7 أيام أو تناقص GFR بمقدار 25%	الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّة 6 – 12 ساعة
	I (أذية) (injury)	ارتفاع كرياتينين المصل بمقدار > 100% أو انخفاض GFR بمقدار 50%	الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّة 12–24 ساعة
	F (قصور) (failure)	ارتفاع كرياتينين المصل > 200% أو انخفاض GFR بمقدار 75% أو البدء بالعلاج الكلوي المعيض	الصادر البولي < 0.3 مل/كغ/ساعة لأكثر من 24 ساعة أو انقطاع الصادر البولي لأكثر من 12 ساعة
	L (فقد الوظيفة) (loss of function)	الحاجة إلى العلاج الكلوي المعيض لأكثر من 4 أسابيع	
	E (داء كلوي انتهائي) (ESKD)	الحاجة إلى العلاج الكلوي المعيض لأكثر من 3 شهور	
AKIN [23]	1	ارتفاع كرياتينين المصل بمقدار ≥ 50% أو ≥ 0.3 مغ/دل في غضون أقل من 48 ساعة	الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّة 6 – 12 ساعة
	2	ارتفاع كرياتينين المصل بمقدار > 100%	الصادر البولي < 0.5 مل/كغ/ساعة لمدَّة 12–24 ساعة
	3	ارتفاع كرياتينين المصل > 200% أو البدء بالعلاج الكلوي المعيض	الصادر البولي < 0.3 مل/كغ/ساعة لأكثر من 24 ساعة أو انقطاع الصادر البولي لأكثر من 12 ساعة

4-1-الوبائيَّاتُ:

إنَّ حدوثَ وانتشارَ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) غيرُ معروفٍ جيّداً، ويرجعُ ذلكَ جزئيّاً إلى الاختلافاتِ في التَّعريفِ وخصائصِ المرضى الذين تمَّ تقويمهم. إضافةً إلى ذلكَ، لا تحدِّدُ الدِّراساتُ الوبائيَّةُ لـ AKI المُسبِّباتِ بشكلٍ موثوقٍ. في التَّحليلِ التَّلوي الذي شملَ 143 دراسةً وأكثرَ من 3.5 مليونِ مريضٍ، من بين المرضى المقبولينَ في المستشفياتِ، قُدِّرَ معدَّلُ حدوثِ AKI وفقاً لمعاييرِ KDIGO بنحوِ 22%، أي ما يعادلُ واحداً من كلِّ خمسةِ مرضى مقبولينَ في المستشفى [24]. في الولاياتِ المُتَّحدةِ، يُعاني ما يقربُ من 1% من المرضى الذينَ يُقبَلونَ في المستشفيات من AKI وقتَ الدُّخولِ. يبلغُ معدَّلُ الحدوثِ التَّقديريِّ لـ AKI أثناءَ الاستشفاءِ ما بين 2-5%. تتطوَّرُ أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ في غضونِ 30 يوماً بعدَ الجراحةِ في حوالي 1% من حالاتِ الجراحةِ العامَّةِ [25] وتحدثُ لدى أكثرِ من 50% من المرضى في وحدةِ العنايَةِ المشدَّدةِ [26]. في المرضى الذين يخضعونَ لزرعِ كليةٍ مفردةٍ، يُصابُ 21% بـ AKI خلالَ الأشهرِ الستَّةِ الأولى بعدَ الزَّرعِ [27].

5-1-الفزيولوجيا المرضيَّةُ لـ AKI:

القوَّةُ الدَّافعةُ للتَّرشيحِ الكُبيبي هي مدروجُ الضَّغطِ من الكُبيبةِ إلى مساحةِ بومان. يعتمدُ الضَّغطُ الكُبيبيُّ بشكلٍ أساسيٍّ على جريانِ الدَّمِ الكلوي ويتمُّ التحكُّمُ فيهِ عن طريقِ المُقاومةِ المُشتركةِ للشُّريناتِ الكلويَّةِ الواردةِ والصادرةِ. بغضِّ النَّظرِ عن سببِ AKI، فإنَّ الانخفاضَ في جريانِ الدَّمِ الكلوي يمثِّلُ مساراً مرضيّاً شائعاً لتقليلِ معدَّلِ التَّرشيحِ الكُبيبي (GFR). تتضمَّنُ مُسبِّباتُ AKI ثلاثَ آليَّاتٍ رئيسيَّةٍ: ما قبلِ كلويَّةٍ، وداخلِ كلويَّةٍ، وانسداديَّةٍ [26].

- في القصورِ ما قبلِ الكلوي، ينخفضُ GFR بسببِ انخفاضِ التَّرويَةِ الكلويَّةِ. تظلُّ الوظيفةُ الأنبوبيَّةُ والكُبيبيَّةُ طبيعيَّةً.
- يشملُ القصورُ داخلُ الكلويِّ أمراضَ الكليةِ نفسها، والتي تؤثِّرُ بشكلٍ أساسيٍّ على الكُبيبات أو الأنابيبِ، والتي تترافقُ بإفرازِ مقبِّضاتِ الأوعيةِ الكلويَّةِ الواردةِ. الأذيَّةُ الكلويَّةُ الإقفاريَّةُ هي السَّببُ الأكثرُ شيوعاً للقصورِ داخلِ الكلويِّ. قد يتظاهرُ مرضى الدَّاءِ الكلويِّ المُزمنِ أيضاً بـ AKI متراكبةٍ بسببِ قصورٍ ما قبلِ كلويٍّ وانسدادٍ، بالإضافةِ إلى المرضِ داخلِ الكلويِّ.

- يسبِّبُ انسدادُ السَّبيلِ البوليّ في البدايةِ زيادةَ الضَّغطِ الأنبوبيّ، ممَّا يقلّلُ من القوَّةِ الدَّافعةِ للتَّرشيحِ. وسرعانَ ما يتساوى هذا المدروجُ في الضَّغطِ، وبالتَّالي يعتمدُ الحفاظُ على GFR منخفضٍ على تضيُّقِ الأوعيةِ الكلويَّةِ الصَّادرةِ.

5-1-1- انخفاضُ جريانِ الدَّمِ الكلوي:

يؤدّي انخفاضُ جريانِ الدَّمِ الكلوي في النِّهايَةِ إلى إقفارِ وموتِ الخلايا. قد يحدثُ هذا قبلَ وجودِ انخفاضٍ صريحٍ في ضغطِ الدَّمِ الجهازي ويُشار إليهِ باسم أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ الإقفاريَّةِ سويَّةِ الضَّغطِ. تحرِّضُ الأذيَّةُ الإقفاريَّةُ الأوَّليَّةُ شلَّلاً من الأحداثِ، بما في ذلكَ إنتاجُ الجذورِ الحُرَّةِ للأكسجين والسِّيتوكيناتِ والإنزيماتِ، وتفعيلُ البطانةِ والتصاقُ الكريَّاتِ البيضاءِ، وتفعيلُ التَّخثُّرِ، وبدءُ موتِ الخلايا المبرمج (apoptosis). تستمرُّ هذهِ الأحداثُ لتُسبِّبَ أذيَّةً خلويَّةً حتَّى بعدَ استعادةِ جريانِ الدَّمِ الكلويّ [28]. يؤدّي التخرُّبُ الخلويُّ الأنبوبيُّ إلى تعطيلِ الوصلاتِ الضَّيّقةِ بينَ الخلايا، ممَّا يسمحُ بالتسُّربِ الخلفيّ للرَّشحِ الكبيبي ويزيدُ من انخفاضِ GFR الفعَّالِ. إضافةً إلى ذلك، تتجمَّعُ الخلايا الميِّتةُ في الأنابيبِ، وتُشكِّلُ قوالبَ (casts) سادَّةً، ما يزيدُ من انخفاض GFR ويؤدّي إلى قلَّةِ البولِ [28]. أثناءَ هذهِ الفترةِ من انخفاضِ جريانِ الدَّمِ الكلويّ، تكونُ الكليةُ مُعرَّضةً بشكلٍ خاصٍّ لمزيدٍ من الأذيَّاتِ، وهنا تكونُ الأذيَّةُ الكلويَّةُ علاجيَّةُ المنشأ أكثرَ شيوعاً، ومن أهمّ التَّشارُكاتِ [26]:

- المادَّةُ الظليليَّةُ، أو الأمينوغليكوزيدات، أو الجراحةُ القلبيَّةُ الوعائيَّةُ مع مرضٍ كلويّ موجودٍ مُسبقاً (على سبيلِ المثالِ، كبارُ السنّ، والمرضى السُّكريين، والمصابينَ باليرقانِ)
- مُثبِّطاتُ الإنزيمِ القالبِ للأنجيوتنسين (angiotensin-converting enzyme) (ACE) مع مدرَّاتِ البولِ، ومرضِ الشَّرايينِ الكلويَّةِ الصغيرةِ أو الكبيرةِ
- مضادَّاتُ الالتهابِ غيرُ الستيروئيديَّةِ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) (NSAIDs) مع قصورِ القلبِ المزمنِ أو ارتفاعِ التوتر الشرياني أو تضيُّقِ الشَّريانِ الكلوي

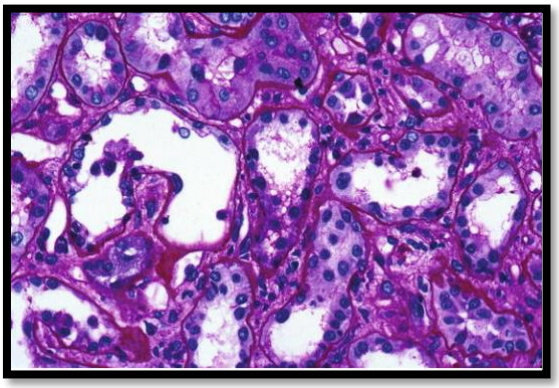
5-1-2- النَّخرُ الأنبوبيُّ الحادُّ:

لا يكونُ النَّخرُ الصَّريحِ بارزاً في معظمِ حالاتِ النَّخرِ الأنبوبيّ الحادّ (acute tubular necrosis) (ATN) ويميلُ إلى أن يكونَ بقعيّاً. تشملُ الأذيَّاتُ الأقلُّ وضوحاً ما يلي (الشكل 1) [21]:

- فقدانَ حوافِّ الفرشاة
- تسطُّحَ الظَّهارةِ

- انفصالَ الخلايا
- تشكُّلَ قوالب (casts) داخلَ أنبوبيَّةٍ
- توسُّعَ اللُّمعةِ

على الرُّغمِ من مُلاحظةِ هذهِ التَّغيُّراتِ غالباً في الأنابيبِ القريبةِ، يمكن أيضاً إثباتُ الأذيَّةِ في الأنابيبِ البعيدةِ. بالإضافةِ إلى ذلكَ، قد ينسدُّ الأنبوبُ البعيدُ بالخلايا المُتقشِّرةِ والحُطامِ الخلويّ.



الشكل (1): رسمٌ مجهريٌّ لعيّنةِ خزعةِ اللُّبِّ الكلويّ في النَّخرِ الأنبوبيّ الحادّ، تَظهرُ الخلايا الأنبوبيَّةُ مسطَّحةً وتفتقدُ العديدُ من الخلايا القريبةِ لحوافِّ الفرشاةِ وتبدو اللمعةُ متوسِّعةً [21]

5-1-3- موتُ الخلايا المُبرمَج (Apoptosis):

على عكسِ النَّخرِ، فإنَّ الموقعَ الرَّئيسيَّ لموتِ الخلايا المُبرمَجِ هو الأنبوبُ البعيد. خلالَ المرحلةِ الأوَّليَّةِ من الأذيَّةِ الإقفاريَّةِ، يؤدّي فقدانُ سلامةِ الهيكلِ الخلويّ إلى تسطُّحِ الظَّهارةِ، مع فقدانِ حوافِّ الفرشاةِ، وفقدانِ اتِّصالات الخلايا، وفكِّ الارتباطِ اللَّاحقِ للخليَّةِ من الطبقةِ التَّحتيَّةِ الأساسيَّةِ [21].

5-1-4- الاستجابةُ الالتهابيَّةُ:

لم تُحدَّد بعد جميعُ عواملِ النُّمو الدَّاخليَّةِ التي تشاركُ في حدثيَّةِ التَّجديدِ بعد أذيَّةِ الكليةِ الإقفاريَّةِ. ومع ذلكَ، فقد ثَبُتَ أنَّ الإعطاءَ الخارجيَّ لعواملِ النُّمو يحسِّنُ ويسرِّعُ شفاءَ AKI. يقلِّلُ نضوبُ العدلاتِ وحصارُ التصاقِ العدلاتِ الأذيَّةَ الكلويَّةَ التَّاليةَ للإقفار، ما يشيرُ إلى أنَّ الاستجابةَ الالتهابيَّةَ مسؤولةٌ جزئيّاً عن بعضِ سماتِ ATN، خاصَّةً في الأذيَّةِ الإقفاريَّةِ بعدَ الزَّرعِ [26].

5-1-5- التقبُّضُ الوعائيُّ (Vasoconstriction):

يعدُّ تقبُّضُ الأوعيةِ داخلَ الكليةِ الآليَّةَ الأساسيَّةَ لانخفاضِ GFR لدى مرضى ATN. وسائطُ هذا التَّقبُّضِ الوعائيِّ غيرُ معروفةٍ، ولكن يبدو أنَّ الأذيَّةَ الأنبوبيَّةَ هي من الموجوداتِ المرافقةِ المُهمَّةِ. تدفُّقُ البولِ العكسيُّ والانسدادُ داخلِ الأنبوبي (من الخلايا المُنسلخةِ والحُطامِ) من أسباب انخفاضِ التَّرشيح. تبرزُ أهميَّةُ هذهِ الآليَّةِ من خلالِ التَّحسُّنِ في وظيفةِ الكليةِ الذي يتبعُ تخفيفَ هذا الانسدادِ داخلِ الأنبوبي [29]. بصرفِ النَّظرِ عن الزيادةِ في المقويَّةِ الوعائيَّةِ الكلويَّةِ القاعديَّةِ، يكونُ السَّريرُ الوعائيُّ المجهريُّ الكلويُّ المُجهدُ أكثرَ حساسيَّةً للأدويةِ التي يُحتمَل أن تكونَ مُقبِّضةً للأوعية وللتَّغيُّراتِ في ضغطِ الدَّمِ الجهازي التي يمكنُ تحمُّلُها. يُعاني السَّريرُ الوعائيُّ في الأذيَّةِ الكلويَّةِ من ضعفِ الاستجابةِ الموسِّعةِ للأوعيةِ ويفقدُ سلوكَهُ التَّنظيميَّ الذاتيَّ [29].

5-1-6- البيلةُ سويَّةُ الكثافةِ (Isosthenuria):

السِّمةُ الفزيولوجيَّةُ المُميِّزةُ لـ ATN هي الفشلُ في تمديدِ أو تركيزِ البول إلى الحدِّ الأقصى (البيلةُ سويَّةُ الكثافةِ). لا يستجيبُ هذا العيبُ للجرعاتِ الدَّوائيَّةِ من الفازوبريسين. تفشلُ الكليةُ المُصابةُ في توليدِ مدروجٍ لبيٍّ عالٍ والحفاظِ عليه، لأنَّ تراكمَ الموادِّ المذابةِ في اللُّبِّ يعتمدُ على وظيفة الأنبوبِ البعيدِ الطبيعية [29]. يعدُّ الفشلُ في طرحِ بولٍ مركَّزٍ حتَّى في ظلِّ وجودِ قلَّةٍ في البول دليلاً تشخيصيَّاً مُفيداً في التَّمييزِ بينَ المرض ما قبلِ الكلوي وداخلِ الكلوي. في المرضِ ما قبلَ الكلوي، تكون أوزموليَّةُ البول عادةً أكثرَ من 500 ملي أوزمول/كغ، بينما في المرضِ داخلِ الكلوي، تكون أوزموليَّةُ البول أقلَّ من 300 ملي أوزمول/كغ [29].

5-1-7- استعادةُ جريانِ الدَّمِ الكلويِّ والاختلاطاتُ المرتبطةُ بهِ:

يعتمدُ التَّعافي من AKI أولاً على استعادةِ الجريانِ الدَّموي الكلوي. تتنبأُ عودةُ الجريانِ الدَّموي الكلوي المبكرةُ إلى الطَّبيعي بإنذارٍ أفضل لاستعادةِ وظائفِ الكليةِ. في القصورِ ما قبلِ الكلوي، عادةً ما تكونُ استعادةُ حجمِ الدَّمِ الدَّوراني كافيةً. يؤدِّي التَّخفيفُ السَّريعُ من انسدادِ السَّبيلِ البوليِّ في القصورِ ما بعدِ الكلوي إلى انخفاضٍ سريعٍ في التقبُّضِ الوعائي. في القصورِ داخلِ الكلوي، تقلِّلُ إزالةُ السُّمومِ الأنبوبيَّةِ وبدءُ العلاجِ للمرضِ الكُبيبي من تقبُّضِ الأوعية الكلويةِ الواردةِ [29]. بمجرَّدِ استعادةِ الجريانِ الدموي الكلوي، تزيدُ النفروناتُ الوظيفيَّةُ المُتبقيَّةُ من ترشيحِها وتخضعُ في النِّهايةِ للتَّضخُّمِ. يعتمدُ استردادُ GFR على حجم هذهِ النفروناتِ المتبقيَّةِ. إذا كان عددُ النفروناتِ المتبقيَّةِ أقلَّ من عتبةٍ حرجةٍ، يؤدِّي استمرارُ فرطِ التَّرشيحِ إلى تصلُّبِ الكُبيبات المترقي، ما يؤدِّي في النِّهايةِ إلى زيادةِ فقدانِ النفروناتِ. [29].

الفصلُ الثَّاني: الأذيَّةُ الكلويَّةُ الحادَّةُ المرتبطةُ بالفانكومايسين

2-1-مقدِّمة:

الفانكومايسين هو صادٌّ حيويٌّ بروتينيّ سكريٌّ مُحِبٌّ للماءِ للغايةِ ويبلغُ وزنهُ الجزيئي 1450 دالتون. الفانكومايسين هو المعيارُ الذَّهبيُّ لعلاجِ الإنتانِ بالعنقوديَّاتِ المذهَّبةِ المقاومة للميثيسلين (MRSA) والعنقوديَّاتِ البشرويَّةِ المقاومةِ للميثيسلين. كما أنَّهُ يلعبُ دوراً قاتلاً للجراثيمِ (bactericidal) ضدَّ أنواعِ العقديَّاتِ، وأنواعِ المكوَّراتِ المعويَّةِ، وأنواعِ الشِّعيَّات، وأنواعِ المطثيَّاتِ [3].

يرتبطُ الفانكومايسين بالنِّهايةacyl-D-Ala-D-Ala ويمنعُ الارتباطَ المُتقاطِعَ لجدارِ الببتيدوغليكان للجراثيم [30]. يُحدِثُ هذا الإجراءُ سلسلةً من العمليَّاتِ ويُنشِّطُ الإنزيماتِ الهدَّامةَ التي تُسهمُ في تدميرِ جدارِ الخليَّةِ وتَخَرُّبِ الخليَّةِ لاحقاً. بسببِ فعاليَّتهِ المثاليَّةِ القاتلةِ للجراثيمِ وسعرِهِ المُنخفضِ نسبيَّاً، فإنَّ الفانكومايسين من أكثرِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ التي توصَفُ بشكلٍ مُتكرِّرٍ، ويمثِّلُ ما يصلُ إلى 35% من الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ التي توصفُ للمرضى المصابينَ بالإنتانِ المقبولينَ في المستشفى [31]. تشملُ الآثارُ الجانبيَّةُ لإعطاءِ الفانكومايسين عن طريقِ الوريدِ انخفاضَ ضغطِ الدَّمِ، والدُّوارَ، وألمَ أو تشنجَّ العضلاتِ، والوزيزَ أو ضيقَ التَّنفُّسِ، ورَدَّ الفعلِ التَّحسُّسي، والتهابَ الوريدِ، والسُّميَّةَ الكلويَّةَ.

وُصِفَت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين (Vancomycin-associated AKI) (VA-AKI) لأوَّلِ مرَّةٍ في عام 1958 [32]. وجدَ عددٌ من التَّجارُبِ السَّريريَّةِ العشوائيَّةِ في وقتٍ لاحقٍ أنَّ الفانكومايسين يرتبطُ بارتفاعِ خطرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ مقارنةً بمُعظمِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى [33]. وجدت مراجعةٌ منهجيَّةٌ وتحليلٌ تلويٌّ أجراهُ Ray وزملاؤهُ أنَّ إعطاءَ الفانكومايسين يزيدُ خطرَ AKI بمقدارِ 2.5 مرَّةٍ [33]. غالباً ما تتطوَّرُ VA-AKI بعدَ 4-17 يوماً من العلاجِ بالفانكومايسين وتتحسَّنُ بعدَ الإيقافِ الفوري للفانكومايسين [34]. ومعَ ذلكَ، لا يُحقِّقُ بعضُ المرضى، وخاصَّةً المرضى الحرجين، شفاءً تامَّاً لوظائفِ الكليةِ [34]. تترافقُ أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين (VA-AKI) بإقامةٍ طويلةٍ في المستشفى، وزيادةِ معدَّلِ إعادةِ القبولِ في المستشفى، ووفيَّاتِ المرضى [35].

سريريَّاً، تُعدُّ النَّتائجُ المخبريَّةُ والحكمةُ السَّريريَّةُ ضروريَّةً لتشخيصِ VA-AKI [36]. ومعَ ذلكَ، قد تكونُ خزعةُ الكليةِ ضروريَّةً إذا كان التَّشخيصُ السَّريريُّ مُلتَبِساً [37]، لأنَّ فقط 59% من مرضى AKI المُعالَجينَ بالفانكومايسين يُصنَّفون كمرضى VA-AKI [33]. يتراوحُ معدَّلُ الإصابة بـ VA-AKI

من 5 إلى 43% وفقًا للسياقِ السَّريري والتَّعريفِ المُتَّبَعِ لـ AKI. في الآونةِ الأخيرة، يوصي عددٌ من الباحثين بتشخيص VA–AKI باستخدامِ المعاييرِ الموجودةِ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI)، مثلَ معاييرِ RIFLE وAKIN وKDIGO [33] [35] [38]. ومعَ ذلكَ، فإنَّ الوجودَ المرافقَ للإنتاناتِ وعواملَ الخطرِ الأخرى لأذيَّةِ الكليةِ الحادّةِ في مُعظَمِ الحالاتِ المُبلَغِ عنها يجعلُ من الصَّعبِ تقويمَ معدَّلِ الحدوثِ الحقيقي لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المُرتبطةِ بالفانكومايسين (VA–AKI) [32].

أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين (VA–AKI) هي كيانٌ مهمٌّ سريريًّا. لم تتوضَّح الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ لـ VA–AKI والاستراتيجيَّاتُ التَّشخيصيَّةُ والعلاجيَّةُ بشكلٍ جيِّدٍ بعد، على الرُّغمِ من نشرِ مجموعةٍ متزايدةٍ من الأدلَّةِ المُتعلِّقةِ بهذه القضايا بشكلٍ مستمرٍّ حتَّى الآن [32].

2-2-الحرائكُ الدَّوائيَّةُ والديناميكا الدَّوائيَّةُ للفانكومايسين:

يتمُّ التَّعرُّفُ على الحرائكِ الدَّوائيَّةِ للفانكومايسين كنموذجٍ مكوَّنٍ من جزأين (أجزاءٍ مركزيَّةٍ ومحيطيَّةٍ) مع طريقةٍ ثنائيَّةِ الطَّورِ (مرحلتي ألفا وبيتا) للتخلُّصِ من تركيزِ الدَّواءِ [39]. يعتمدُ التَّأثيرُ المُضادُّ للجراثيمِ للفانكومايسين على الوقتِ والتَّركيزِ. يبلغُ حجمُ توزُّعِ الفانكومايسين 0.4–1 لتر/كغ في الأشخاصِ الأصحَّاءِ، والذي قد يزيدُ إلى ضعفينِ إلى ثلاثةِ أضعافٍ في المرضى الحرجين [39]. في المرضى الذين لديهم تصفيَةُ الكرياتينين طبيعيَّةٌ، تستمرُّ مرحلةُ توزُّعِ الفانكومايسين من 30 دقيقةٍ إلى ساعةٍ واحدةٍ، ويستغرقُ التَّخلُّصُ من نصفِ العمرِ 6–12 ساعةً. يتراوحُ مُعدَّلُ ربطِ البروتينِ للفانكومايسين من 10% إلى 64%، اعتماداً على مستوياتِ البروتين الكلي في الدَّمِ [32]. يخترقُ الفانكومايسين مُعظمَ الأنسجةِ ولهُ تركيزٌ مرتفعٌ في الكليةِ وهو أعلى من تركيزِهِ في البلازما [32].

يَطرَحُ التَّرشيحُ الكبيبيُّ الفانكومايسين بشكلٍ غيرِ مُستَقلَبٍ بنسبةِ 80–90% في لمعةِ الأنبوبِ القريب، يليهِ حدٌّ أدنى من إعادةِ الامتصاصِ والاستقلابِ بواسطةِ الخلايا الأنبوبيَّةِ القريبةِ [40]. من ناحيةٍ أخرى، يُنقلُ الفانكومايسين أيضاً بشكلٍ فعَّالٍ من الدَّوران المُحيطِ بالأنابيبِ إلى الخلايا الأنبوبيَّةِ القريبةِ بواسطةِ ناقل الكاتيون العضوي-2 (organic cation transporter-2) (OCT-2)، والذي يقعُ في الغشاءِ القاعدي الجانبي للخليَّةِ الأنبوبيَّةِ، ثمَّ يُفرَزُ إلى اللُّمعةِ الأنبوبيَّةِ من الغشاءِ القمي للخليَّةِ الأنبوبيَّةِ عن طريقِ ناقلِ التَّدفُّقِ، البروتين السُّكري-P (P-glycoprotein) (Pgp) [32]. بعدَ ذلكَ، يُنقَلُ الفانكومايسين من اللُّمعةِ الأنبوبيَّةِ إلى الخلايا الأنبوبيَّةِ عبرَ الغشاءِ القُمي عن طريقِ الالتقامِ الخلوي (endocytosis) القمي من خلالِ ديهيدروبيتيداز-1 (dehydropeptidase-1) (DHP-1)

وmegalin. إضافةً إلى ذلكَ، فإنَّ التَّثبيطَ المتواسِطَ بالفانكومايسين للتَّعبيرِ عن البروتين السُّكري-P ووظيفتهِ يُعزِّزُ أيضاً تراكُمَ الفانكومايسين في الخلايا الأنبوبيَّةِ. يعدُّ التَّركيزُ العالي للفانكومايسين عند حافَّةِ الفرشاةِ دليلاً داعماً على الإفرازِ المُستمرِّ للفانكومايسين في اللُّمعةِ، أو إعادةِ الامتصاصِ من اللُّمعةِ في الغشاءِ القمّي. باختصارٍ، يدخلُ الفانكومايسين إلى الخلايا الظهاريَّةِ الأنبوبيَّةِ عن طريقِ الالتقامِ الخلوي المتواسِطِ بالمُستقبِلات منَ البولِ، وعن طريقِ الإفرازِ المتواسِطِ بالنَّواقلِ من الدَّورانِ المُحيطِ بالأنابيب. يتسبَّبُ كلا المسارين في تراكُمِ الدَّواءِ في سيتوبلازما الخلايا الظَّهاريَّةِ الأنبوبيَّةِ وتعريضِ الخلايا الأنبوبيَّةِ والنَّسيجِ الخلالي المُحيطِ بها لموادٍّ تحملُ سميَّةً كلويَّةً [32].

3-2-المظاهرُ الباثولوجيَّةُ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين:

لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المُرتبطةِ بالفانكومايسين (VA-AKI) عددٌ من المظاهرِ الباثولوجيَّةِ التي تشملُ التهابَ الكليةِ الأنبوبي الخلالي الحادَّ (acute tubulointerstitial nephritis) (ATIN)، والنَّخرَ الأنبوبيَّ الحادَّ (ATN)، والانسدادَ البلُّوريَّ داخلَ الأنبوبي [34]. الانتشارُ الدَّقيقُ لهذهِ المظاهرِ الباثولوجيَّةِ لدى مرضى VA-AKI غيرُ معروفٍ بسببِ انخفاضِ النِّسبةِ المئويَّةِ لخزعاتِ الكليةِ بين المرضى الذين يتلقَّونَ الفانكومايسين ويعانونَ من AKI [32].

في الآونةِ الأخيرةِ، أجرى Tantranont وزملاؤهُ مراجعةً منهجيَّةً لعيّناتِ خزعةِ الكليةِ لمرضى AKI الذين تلقَّوا علاجاً بالفانكومايسين بين عامي 2010 و2019. من بين 37 مريضاً، كانَ لدى 25 مريضاً (67.6%) كلٌّ من ATN وATIN، ولدى خمسةِ مرضى (13.5%) ATN وحدَهُ، ولدى ثلاثةِ مرضى (8.1%) التهاب كلية أنبوبي خلالي حاد أو مزمن وحده، ولدى أربعة مرضى (10.8%) تليفٌ خلاليٌّ وضمورٌ أنبوبيٌّ [36]. أظهرت دراسةٌ أخرى أنَّ التهابَ الكليةِ الأنبوبي الخلالي الحادَّ (ATIN) يحملُ خطراً أعلى بمقدارِ خمسةِ أضعافٍ للإصابةِ بخللٍ وظيفيٍّ كلويٍّ دائمٍ مقارنةً بالنَّخرِ الأنبوبي الحادِّ (ATN)، وأنَّ التَّليُّفَ الخلاليَّ يترافقُ بإنذارٍ كلويٍّ أسوأَ بكثيرٍ [41].

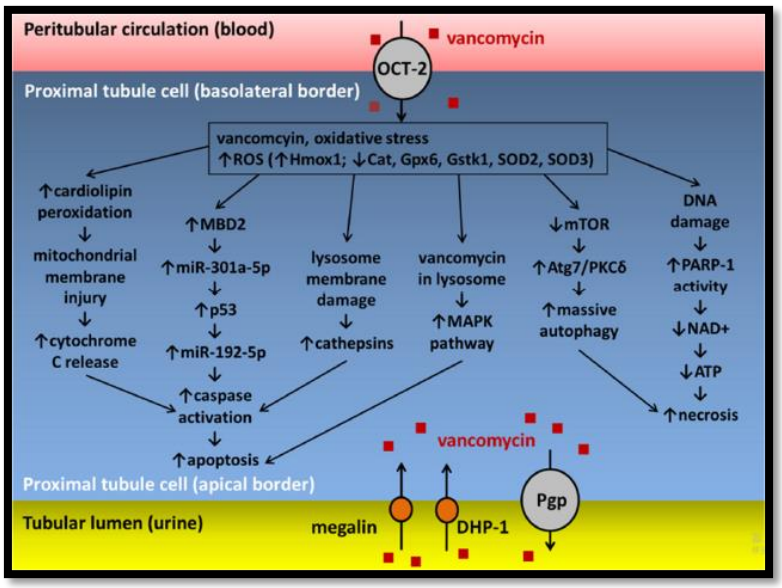
4-2-الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ لـ VA-AKI:

الآليَّاتُ الفيزيولوجيَّةُ المرضيَّةُ الدَّقيقةُ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين (VA-AKI) ليست مفهومةً بالكاملِ بعد. ومعَ ذلكَ، فإنَّ الإجماعَ الحاليَّ ينصُّ على أنَّ أذيَّةَ الظَّهارةِ الأنبوبيَّةِ القريبةِ التي يُسبِّبها الفانكومايسين تنتجُ بشكلٍ مباشرٍ عن تراكُمِ الدَّواءِ داخل الخلايا عندما يحدثُ الالتقامُ الخلوي

إلى الخلايا الأنبوبيَّةِ [40]. تشملُ الآليَّاتُ الرَّئيسيَّةُ لـ VA–AKI تركيزاً عالياً للدَّواءِ داخلَ الخلايا في الأنابيبِ الكلويَّةِ للأفرادِ الذين لديهم عواملُ خطرٍ للسميَّةِ الكلويَّةِ، مما يؤدّي لاحقاً إلى الشدَّةِ التَّأكسديَّةِ، وتفعيلِ المُتمِّمةِ، والأذيَّةِ الالتهابيَّةِ، وسوءِ وظيفةِ المتقدِّرات، وموتِ الخلايا المُبرمَج في الأنابيبِ الكلويَّةِ القريبةِ [36].

4-2-1- الشدَّةُ التَّأكسديَّةُ:

يولِّدُ استهلاكُ الأكسجين في الخلايا أنواعَ الأكسجين التفاعليَّةَ (reactive oxygen species) (ROS). الشدَّةُ التَّأكسديَّةُ هي اختلالُ التَّوازُنِ بين ROS ومضادَّاتِ الأكسدةِ داخلَ الخلايا. تؤدّي الشِّدَّةُ التَّأكسديَّةُ إلى خللٍ وظيفيٍّ في المتقدِّراتِ وموتِ الخلايا المبرمج وهو الآليَّةُ الأساسيَّةُ لـ VA–AKI [42]. عندما يدخلُ الفانكومايسين إلى الخلايا الأنبوبيَّةِ القريبةِ، فإنّهُ يُحفِّزُ الفسفرةَ التَّأكسديَّةَ، ما يزيدُ من استهلاكِ الأكسجين وتركيزِ ثلاثي فوسفات الأدينوزين (adenosine triphosphate) (ATP)، ويولِّدُ معقَّدَ الحديد ولاحقاً أنواعَ الأكسجينِ التَّفاعليَّةِ. يلخِّصُ الشَّكل (2) الآليَّاتِ المُرتبطةَ بالشدَّةِ التَّأكسديَّةِ في VA–AKI [32].



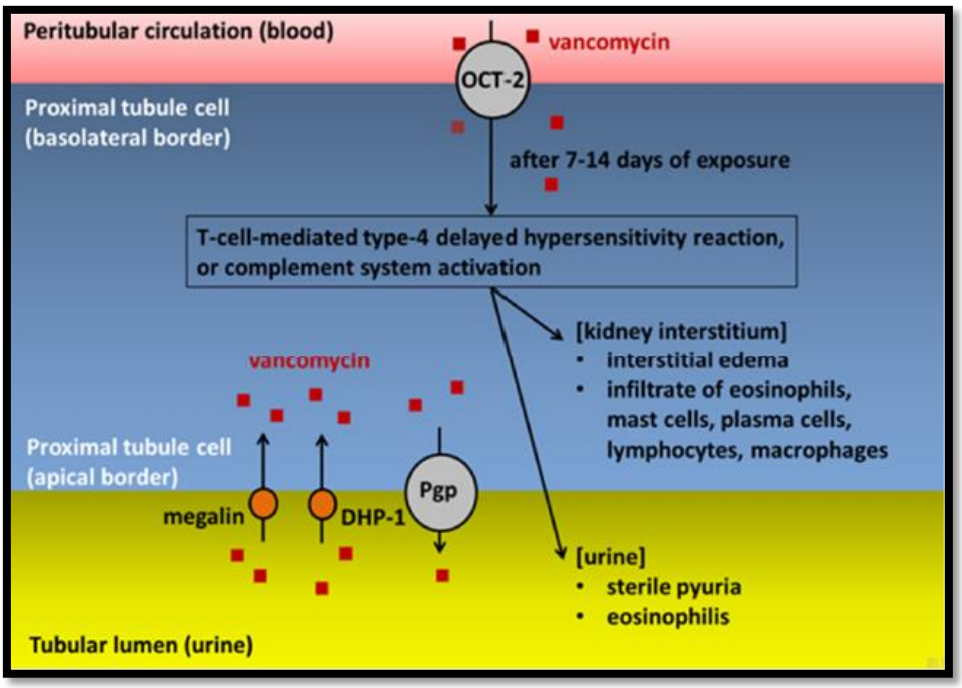
الشكل (2): دورُ الشدَّةِ التأكسديَّةِ في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA–AKI [32]

4-2-2- رَدُّ الفعلِ التَّحسُّسي (Allergic reaction):

رَدُّ الفعلِ التَّحسُّسيُّ هو آليَّةٌ أخرى مُحتملةٌ تشاركُ في أذيَّةِ الكليَّةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين. تشملُ الأدلَّةُ الدَّاعمةُ مشاهدةَ التهابِ الكليةِ الأنبوبي الخلالي الحادِّ (ATIN) مع ارتشاحٍ كبيرٍ

بالحمضاتِ في بعضِ عيّناتِ خزعةِ الكليةِ للمرضى الذين يعانونَ من VA–AKI [37]، وحالاتٍ أُبلِغَ فيها عن تكرُّرِ ATIN بعدَ تحدٍ ثانوي بالفانكومايسين [32]. التهابُ الكليةِ الأنبوبيُّ الخلالـيُّ الحادُّ (ATIN) هو حالةٌ التهابيَّةٌ ذاتيَّةُ التَّحساسِ (idiosyncratic) حادَّةٌ معتمدةٌ على الجرعةِ تشملُ الأنابيبَ الكلويَّةَ والخـلالَ [43]. يمثِّلُ ATIN المُحدَثُ بالأدويـةِ 3–15% من جميعِ حـالاتِ أذيَّةِ الكليـةِ الحـادَّةِ (AKI) المُحدَثـةِ بالأدويـةِ و60–70% من جميـعِ حـالاتِ ATIN [32]. ومـعَ ذلـكَ، يَصـعبُ تشـخيصُ ATIN المُحدَثُ بالأدويـةِ لأنَّـهُ يتطـوَّرُ بعدَ فتراتٍ متباينـةٍ من التَّعرُّضِ للدَّواءِ، عـادةً 7–14 يومـاً، ولأنَّ ثلاثـيَّ الأعراضِ النَّموذجيَّ (الحمَّى، والطَّفح، وفرط الحمضـاتِ) واضـحٌ فقط في 10% من المرضـى. تشـملُ مظاهرُ ATIN البيلةَ القيحيَّةَ العقيمةَ، وبيلةَ الحمضـاتِ، والخصـائصَ المميَّزةَ في عيّناتِ خزعةِ الكليةِ، بمـا فـي ذلـكَ الوذمـةُ الخلاليَّـةُ مـع ارتشـاحٍ بالحمضـات، والخلايـا البدينـةِ، والخلايـا البلازميَّـةِ، والخلايـا اللَّمفاويَّةِ، والبالعاتِ في الخلال الكلوي [44]. في معظمِ الحالاتِ، يكونُ ATIN محدّداً لذاتهِ، وقد تتعافى وظائف الكليةِ بعد فترةٍ من أسابيعٍ إلى أشهرٍ.

على الرُّغمِ من أنَّ آليَّةَ التهابِ الكليـةِ الخلالـي الحادِّ (AIN) (acute interstitial nephritis) النَّاجمِ عن الفانكومايسين لم تُفهَم تماماً بعد، يُقتَرَحُ أنَّهُ يترافقُ مع تفاعلِ فرطِ حساسيَّةٍ متأخِّرٍ من النَّمطِ الرابعِ متواسطٍ بالخلايا التَّائيَّةِ أو تفعيلٍ مُحتملٍ لنظامِ المتمِّمةِ (الشكل 3) [32].



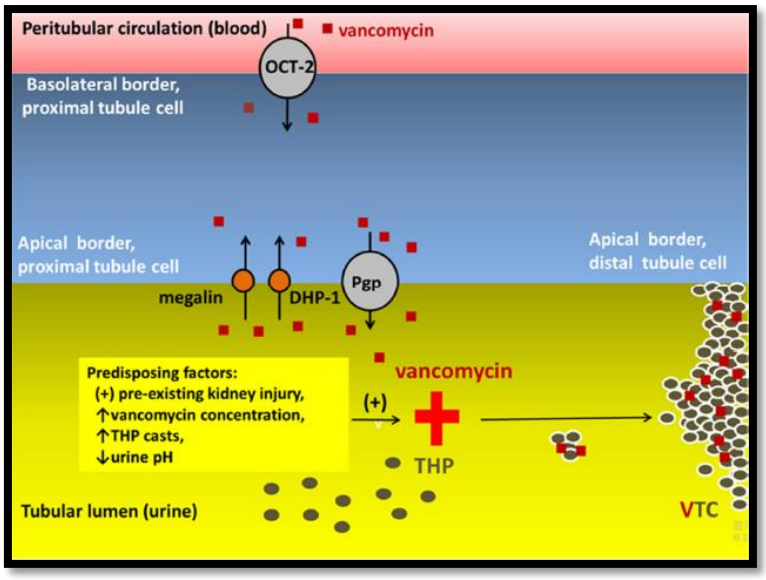
الشكل (3): دورُ ردِّ الفعلِ التَّحسُسي في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA–AKI [32]

4-2-3- الأسطوانات (casts) الأنبوبيَّةُ المرتبطةُ بالفانكومايسين:

في الدِّراسةِ الحديثةِ التي أجراها Tantamount وزملاؤهُ والتي قوَّمَت المظاهرَ الباثولوجيَّةَ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين (VA-AKI)، من أصلِ 37 مريضاً تلقُّوا الفانكومايسين وطوَّروا أذيَّةَ كليةٍ حادَّةٍ، شُخِّصَ 28 (75.7%) بـ VA-AKI بحُكمِ التَّعريفِ الذي يشملُ الموجـــوداتِ المجهريَّةَ الضوئيَّةَ المُميَّزةَ واستعادَةَ وظيفةِ الكليةِ بعدَ إيقافِ الفانكومايسين. وُجِدت القوالبُ الأنبوبيَّةُ المرتبطةُ بالفانكومايسين في 25 من 28 (89.3%) من مرضى VA-AKI. يترافقُ وجودُ القوالبِ الأنبوبيَّةِ المُرتبطةِ بالفانكومايسين بأرضيَّةٍ لأذيَّةٍ كلويَّةٍ أكثرَ انتشاراً [36].

تتكوَّنُ القوالبُ الأنبوبيَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين من مجاميعِ الفانكومايسين وبروتيناتٍ سكريَّةٍ Tamm-Horsfall التي يتمُّ تهيئتها بتركيزِ الفانكومايسين المرتفعِ في البول وانخفاضِ PH البول (5.5>) [45]. تتوضَّعُ القوالبُ الأنبوبيَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين بشكلٍ أساسيٍّ في الأنابيبِ البعيدةِ [36]، وتمنَعُ تدفُّقَ البولِ في الأنابيبِ البعيدةِ، وتُحرِّضُ الالتهابَ في الخِلالِ المُحيطِ، وبالتَّالي تُسبِّبُ أذيَّةَ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) [46].

تؤكِّدُ الفرضيَّةُ على أهميَّةِ الأذيَّةِ الأوَّليَّةِ التي تخلقُ أذيَّةً كلويَّةً لم تكن موجودةً أو تُبرِزُ أذيَّةً كلويَّةً موجودةً مُسبقاً. تتسبَّبُ هذهِ الأذيَّةُ في وقتٍ لاحقٍ في حدوثِ قوالبِ البروتيناتِ السُّكريَّةِ Tamm-Horsfall، وزيادةِ التَّركيزِ الموضعي وترسُّبِ الفانكومايسين، والنَّخرِ الموضعي للخلايا الظَّهاريَّةِ الأنبوبيَّةِ [36]. تُشيرُ مجموعةٌ متزايدةٌ من الأدلَّةِ إلى أنَّ القوالبَ الأنبوبيَّةَ المُرتبطةَ بالفانكومايسين لها تأثيرٌ سامٌّ للكليةِ يتراكبُ على النَّخرِ الأنبوبي الحادِّ (ATN) أو التهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) ومستقلٌّ عنهما في إمراضيَّةِ VA-AKI. وبالتَّالي، تعدُّ القوالبُ الأنبوبيَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين آليَّةً جديدةً لحدوثِ VA-AKI وخاصيَّةً مورفولوجيَّةً مُميَّزةً تُسهِّلُ تشخيصَ VA-AKI بالخزعةِ الشكل (4) [32].



الشكل (4): دورُ القوالبِ الأنبوبيَّةِ المُرتبطةِ بفانكومايسين في الفزيولوجيا المرضيَّةِ لـ VA–AKI [32]

5-2- بعضُ القضايا الحاسمةِ المُتعلّقةِ بـ VA–AKI:

5-2-1- المشاركةُ مع البيبراسيللين/تازوباكتام:

في الدِّراساتِ الحيوانيَّةِ، من المعروفِ أنَّ إعطاءَ أدويةٍ إضافيَّةٍ سامَّةٍ للكليةِ يزيدُ بشكلٍ إضافيٍّ أو تآزريٍّ السُّميَّةَ الكلويَّةَ المُحدَثةَ بالفانكومايسين [45]. سريريًّا، غالباً ما توصَفُ مشاركةٌ دوائيَّةٌ بين الفانكومايسين وصادَّاتٍ حيويَّةٍ أخرى في المرضى الحرجين المصابينَ بإنتاناتٍ تُسبّبُها العواملُ المُمرِضةُ متعدِّدةُ المقاومةِ للأدويةِ. تعدُّ مشاركةُ الفانكومايسين والبيبراسيللين/تازوباكتام من أكثرِ العلاجاتِ الموصوفةِ في المستشفى [32]. وجدتِ الدِّراساتُ السَّريريَّةُ أنَّ البيبراسيللين/تازوباكتام يحملُ خطراً أعلى بكثيرٍ لحدوثِ AKI عندَ مشاركتهِ مع الفانكومايسين مقارنةً بمشاركةِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى [38].

5-2-6- جرعةُ التَّدبيرِ وVA–AKI:

من المعروفِ جيّداً أنَّ VA–AKI ناتجةٌ بشكلٍ مباشرٍ عن التَّراكُمِ الأعلى داخلِ الخلايا للدَّواءِ عندما يدخلُ الفانكومايسين في الخلايا الأنبوبيَّةِ [40] [45]. إضافةً إلى ذلكَ، تؤدّي الجرعةُ العاليةُ من الفانكومايسين إلى نشاطِ عددٍ من ناقلاتِ الدَّواءِ في الخلايا الأنبوبيَّةِ القريبةِ، ممَّا يزيدُ من تركيزِ الفانكومايسين في الخلايا الأنبوبيَّةِ [47]. وبالتَّالي، منَ الواضحِ أنَّ الجرعةَ مُهمَّةٌ في إحداثِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ. كشفت الدِّراساتُ الحيوانيَّةُ أنَّ جرعةَ الفانكومايسين الأعلى ومدَّةَ العلاجِ الأطولَ في الفئرانِ

ارتبطت بزيادةِ التَّخرُّبِ النَّسيجي وارتفاعٍ في الواسماتِ الحيويَّةِ البوليَّةِ لـ AKI [32]. وجدت الدِّراساتُ التي أُجريَت على البشرِ أيضاً علاقةً بين جرعةِ الفانكومايسين الأعلى وارتفاعِ خطرِ AKI [49].

5-2-7- طرائقُ إعطاءِ الفانكومايسين وVA-AKI:

أجرى Flannery وزملاؤهُ مراجعةً منهجيَّةً لـ 11 دراسةً شملت 2123 مريضاً للتَّحقيقِ في تأثيرِ استراتيجيَّةِ تسريبِ الفانكومايسين على أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في المرضى الحرجين البالغين. وجدتِ الدِّراسةُ أنَّ التَّسريبَ المُستمرَّ قدِ ارتبطَ بمخاطرِ AKI أقلَّ بنسبةِ 53% من استراتيجيَّةِ التَّسريبِ المُتقطِّعِ لدى المرضى الحرجين البالغين [49]. يُحتَمَلُ أن يُفسَّرَ ذلكَ بكونِ طريقةِ التَّسريبِ المُستمرِّ تُسبِّبُ مخاطراً أقلَّ لتركيزاتِ الفانكومايسين ذاتِ الذُّروةِ العالية من التَّسريبِ المُتقطِّعِ، حيثُ يرتبطُ الحدُّ الأقصى لمستوى الفانكومايسين أثناءَ فترةِ العلاجِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ [50].

إلى جانبِ قضيَّةِ السَّلامةِ، قد يكونُ التَّسريبُ المُستمرُّ للفانكومايسين أكثرَ فائدةً من التَّسريبِ المُتقطِّعِ بعدَّةِ طرائقٍ. تتضمَّنُ هذهِ الأسبابُ مُتطلَّباتٍ وتكلفةً أقلَّ لمُراقبةِ تركيزِ الدَّواءِ، وطريقةً أكثرَ وضوحاً لتعديلِ الجرعاتِ [49]. ومعَ ذلكَ، من المُحتَمَلِ أن تحظُرَ بعضُ القضايا الحاسمةِ الاعتمادَ الواسعَ للتَّسريبِ المُستمرِّ للفانكومايسين في أماكنِ الرِّعايةِ الحرجةِ. أوّلاً، يرتبطُ التَّسريبُ المُستمرُّ للفانكومايسين بسميَّةٍ أكبرَ للخلايا البطانيَّةِ أكثرَ من التَّسريبِ المُتقطِّعِ. ثانياً، يُقتَرَحُ إعطاءُ التَّسريبِ المُستمرِّ للفانكومايسين عبرَ خطٍّ مركزيٍّ أو، إذا لزمَ الأمرُ، عبرَ خطٍّ محيطيٍّ ولكن بتركيزٍ أقلَّ [32].

6-2-عواملُ الخطرِ المحتملةُ لـ VA-AKI:

يلخِّصُ الجدولُ (3) عواملَ الخطرِ المُحتَمَلةَ المُتعلِّقةَ بالمريضِ والعلاجِ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين (VA-AKI). تشملُ عواملُ الخطرِ المُتعلِّقةُ بالمريضِ القابلةُ للتَّعديلِ نضوبَ الحجمِ داخلَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ والمرضَ الحادَّ المُتزامنَ، مثلَ AKI، والإنتانَ/الالتهابَ الجهازيَّ، واضطِّراباتِ الشَّواردِ والتَّوازنِ الحمضي-القلوي. إضافةً إلى ذلكَ، تشملُ عواملُ الخطرِ المُتعلِّقةُ بالمريضِ غيرُ القابلةِ للتَّعديلِ العمرَ الأكبرَ سنّاً، وجنسَ الإناثِ، والعِرقَ، والاستجابةَ التحسسيَّةَ للأدويةِ، والأمراضَ الجهازيَّةَ الموجودةَ مُسبقاً [32].

الجدول (3): عواملُ الخطرِ المحتملةُ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين [32]

قابلةٌ للتَّعديل	▪ نقصُ الحجمِ الفعّالِ داخل الأوعية ▪ المرضُ الحادُّ المتزامنُ: أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةُ أو المرضُ الكلويُّ الحادُّ، الإنتانُ/الالتهابُ الجهازيُّ، انخفاضُ ضغطِ الدَّمِ، حالةُ تثبيطِ المناعةِ، زيادةُ شدَّةِ المرضِ، اضطِّراباتُ الشَّواردِ والتَّوازنِ الحمضي–القلوي
غيرُ قابلةٍ للتَّعديل	▪ كبارُ السِّنِّ ▪ الجنسُ الأنثويُّ ▪ العِرقُ ▪ الاستجابةُ التَّحسسيَّةُ للأدويةِ ▪ تغيُّراتُ الحرائكِ الدَّوائيَّةِ (تعدُّدُ الأشكالِ الجينيَّةِ لسيتوكروم P450) ▪ الأمراضُ المُرافقةُ الجهازيَّةُ المُوجودةُ مُسبقاً: المرضُ الكلويُّ المزمنُ، المتلازمةُ الكلويَّةُ، التَّشمُّعُ المُتقدِّمُ، اليرقانُ الانسداديُّ، الأمراضُ القلبيَّةُ الوعائيَّةُ (بما في ذلكَ قصورُ القلبِ)، الدَّاءُ السُّكريُّ، البدانةُ، حالةُ تثبيطِ المناعةِ

7-2- علاجُ VA-AKI والوقايةُ منها:

7-2-1- العلاجُ:

حتَّى الآن، لا يوجدُ علاجٌ واعدٌ متاحٌ لعلاجِ VA-AKI. الاستثناءُ الوحيدُ هو أنَّ عدداً من سلاسلِ الحالاتِ يشيرُ إلى أنَّ علاجَ ATIN المُثبَت بالخزعةِ بالستيروئيداتِ الفمويَّةِ لمدَّةِ أربعةِ أسابيعٍ (بريدنيزون، 1 مغ/كغ/يوم) قد يسرّعُ معدَّلَ الشِّفاءِ [32]. نظراً إلى أنَّ بعضَ أذيَّاتِ الكليةِ النَّاجمةِ عن الفانكومايسين تكونُ ذاتيَّةَ التَّحساسِ عموماً، فإنَّ العلاجَ يتضمَّنُ إزالةَ العاملِ المُسبِّبِ المُشتبَهِ بهِ والعلاجَ الدَّاعمَ. الإزالةُ الفوريَّةُ للفانكومايسين هي الحلُّ الحاسمُ للمرضى الذين يُشتَبَهُ في إصابتهم بـ VA AKI. يعدُّ التَّحالُ، وخاصَّةً التَّحالُ باستخدامِ مُرشِّحٍ عالي التَّدفُّقِ، طريقةً مفيدةً لإزالةِ الفانكومايسين من المرضى [32]. يمكنُ لمُرشِّحاتِ التَّحالِ عاليةِ التَّدفُّقِ إزالةَ الفانكومايسين من المرضى بشكلٍ أكثرَ فعاليَّةً

(35–46%). ومعَ ذلكَ، قد يكونُ التَّحالُ المُتكرِّرُ ضرورياً للحصولِ على نتائجٍ علاجيَّةٍ أفضلَ لأنَّ تركيزَ الفانكومايسين في البلازما يرتدُّ بعدَ 3–6 ساعاتٍ من جلسةِ التَّحالِ [32].

7-2-2- الاستراتيجيَّاتُ الوقائيَّةُ لـ VA-AKI:

نظراً إلى أنَّ العلاجَ التَّقليديَّ لـ VA-AKI لا يزالُ محدوداً، فإنَّ الوقايةَ هي الاستراتيجيَّةُ الأكثرُ أهميَّةً حالياً. الخطوةُ الأولى في الاستراتيجيَّةِ الوقائيَّةِ من VA-AKI هي تقسيمُ المخاطرِ طبقاً لعواملِ الخطرِ المعروفةِ (الجدول 3). قد يفكِّرُ الأطبَّاءُ في وصفِ صادَّاتٍ حيويَّةٍ بديلةٍ عن الفانكومايسين للمرضى المُصنَّفين على أنَّهم مرتفعي الخطورة لـ VA-AKI. تشملُ الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ البديلةُ لعلاجِ الإنتانِ بـ MRSA تيكوبلانين، ولينزوليد، ودابتوميسين، وتيغيسيكلين، وسيفتارولين. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ تخفيفَ الصَّادَّاتِ المُستَنِدَ إلى اختبارِ الحساسيَّةِ باستخدام سيفازولين أو أوكساسيلين هو استراتيجيَّةٌ لتجنُّبِ خطرِ VA-AKI [32].

بالنِّسبةِ للمرضى الذينَ يتعيَّنُ عليهم تلقِّي العلاجَ بالفانكومايسين، يشملُ التَّدبيرُ الوقائيُّ ما يلي [51]:

- الإماهةَ الكافيةَ قبلَ وأثناءَ دورةِ العلاجِ بالفانكومايسين للمرضى الذين يعانونَ من نقصِ الحجمِ
- علاجَ وتصحيحَ المرضِ الحادِّ المُتزامنِ للمريض
- تجنُّبَ الاستخدامِ المُتزامنِ للأدويةِ الأخرى التي يُحتمَلَ أن تكونَ سامَّةً للكليةِ في حالةِ وجودِ خياراتٍ دوائيَّةٍ أخرى
- استخدامَ طريقةِ التَّسريبِ المُستمرِّ بدلاً من طريقةِ التَّسريبِ المُتقطِّعِ
- تجنُّبَ فتراتِ العلاجِ التي تزيدُ عن سبعةِ أيَّامٍ إن أمكنَ
- تجنُّبَ التَّعرُّضِ المُفرطِ للفانكومايسين عن طريقِ مُراقبةِ الدَّواءِ العلاجيَّةِ وتعديلِ الجرعةِ
- التَّفكيرَ في تخفيفِ جرعةِ الفانكومايسين على الفورِ أو التَّحويلَ إلى أدويةٍ بديلةٍ للمرضى الذين استُبعِدَ لديهم الإنتانُ الشَّديدُ بـ MRSA، أو الذينَ تعرَّضوا بشكلٍ مفرطٍ للفانكومايسين، أو الذين تبيَّنَ أنَّهم مصابون بـ AKI.

الفصلُ الثَّالثُ: السُّميَّةُ الكلويَّةُ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام

3-1-مُقدِّمة:

أظهرت عدَّةُ دراساتٍ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين معَ البيبراسيللين–تازوباكتام تترافقُ بزيادةِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ بثلاثةِ أضعافٍ مقارنةً مع الفانكومايسين كعلاجٍ أحاديٍّ [7] [8] [9]. تظلُّ الآليَّةُ المرضيَّةُ لهذهِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين/تازوباكتام غيرَ مؤكَّدةٍ ولكنَّها قد تكونُ ظاهرةً تآزريَّةً نظراً إلى أنَّ البيبراسيللين/تازوباكتام وحدهُ له سميَّةٌ كلويَّةٌ لا تُذكَر. على الرُّغمِ من الأدلَّةِ المُتزايدةِ على السُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين/تازوباكتام، لا تزالُ هذهِ المشاركةُ ذاتُ الفعاليَّةِ واسعةِ الطَّيفِ تُستَخدَمُ على نطاقٍ واسعٍ في المرضى المقبولينَ في المستشفى. فضلاً عن ذلكَ، لا يزالُ من غيرِ المؤكَّدِ ما إذا كانَ الارتباطُ بين AKI ومشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين/تازوباكتام هي انعكاسٌ لزيادةِ شدَّةِ المرضِ وخطرِ AKI لدى المرضى الذين تُوصَفُ لهم أو بسببِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ التَّآزريَّةِ الحقيقيَّةِ [52].

3-2-وبائيَّاتُ AKI المرتبطةُ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين/تازوباكتام:

نادراً ما يترافقُ البيبراسيللين/تازوباكتام وحدهُ بأذيَّةٍ كلويَّةٍ حادَّةٍ. تُشيرُ معظمُ تقاريرِ الحالةِ إلى أنَّ التهابَ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) هو السَّببُ الأكثرُ شيوعاً [53]. على الرُّغمِ من أنَّ البيبراسيللين–تازوباكتام قد تمَّت الموافقةُ عليه منذ عام 1993 في الولاياتِ المُتَّحدةِ، إلا أنَّهُ لم يُبلَغ عن المخاوفِ من زيادةِ خطرِ الإصابةِ بـ AKI عند مشاركتهِ مع الفانكومايسين إلَّا في عام 2011 [52]. ويمكنُ تفسيرُ هذا التَّأخيرِ، رغمَ الاستخدامِ الواسعِ، بما يلي (1) هناكَ سميَّةٌ مُحتملةٌ مؤكَّدةٌ لهذين العاملين عند استخدامهما بشكلٍ مُنفصلٍ (أي التهابُ الكليةِ الخلالي الحادّ والسُّميَّةُ الكلويَّةُ المُرتبطةُ بالفانكومايسين)، و(2) غالباً ما يكونُ لدى المرضى الذين يتلقُّون مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام عواملُ خطرٍ معروفةٍ بأنَّها تترافقُ بـ AKI، و(3) كانت هناك حاجةٌ لدراساتٍ حشديَّةٍ كبيرةٍ لتحديدِ هذا التَّأثيرِ السُّمِّي الكلوي التآزري المُحتَمَلِ [54].

3-3-مقارنةُ مشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين-تازوباكتام مع مشاركاتِ الفانكومايسين والبيتَّا لاكتاماتِ البديلة:

قارنت دراساتٌ حشديَّةٌ رقابيَّةٌ متعدِّدةٌ خطرَ AKI في مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام مقابلَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيتَّا لاكتاماتِ البديلةِ واسعةِ الطَّيفِ (السِّيفالوسبورينات أو الكاربابينيمات)، ممَّا قد يُقلِّلُ من التَّأثيراتِ المُربكةِ لمُقارنةِ العلاجِ الأحادي مع العلاجِ المُركَّب. في دراستين حديثتين، زادت نسبةُ الأرجحيَّةِ لتطوُّرِ AKI في مجموعةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين-تازوباكتام بمقدار 6.8 أضعاف [55] و2.53 ضعفاً [9] مقارنةً بمجموعةِ الفانكومايسين والميروبينيم. وبالمثل، في مجموعةٍ من مرضى وحدةِ العنايةِ المُشدَّدةِ، كان التَّعرُّضُ لمشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين-تازوباكتام مؤشِّراً مُستقلّاً لـ AKI عند مقارنتهِ إمَّا بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم أو الفانكومايسين مع سيفيبيم [56]. على الرُّغمِ من أنَّ مُعظمَ هذهِ الدِّراساتِ الرَّصديَّةِ كانت بأثرٍ رجعيٍّ في التَّصميمِ، إلَّا أنَّ هناكَ دراساتٍ مستقبليَّةً منشورةً مؤخَّراً حولَ هذا الموضوع أسهمت في توضيحِ عواملِ خطرِ AKI بشكلٍ أكثرَ شمولاً من خلالِ مقارنةِ أنظمةِ العلاجِ المزدوَجِ. في دراسةٍ مستقبليَّةٍ للمرضى الذينَ تعرَّضوا للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لمدَّةِ 72 ساعةً على الأقلِّ، حدثت AKI لدى 37.3% من المرضى الذين تلقَّوا الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام مقابل 7.7% في مجموعة الفانكومايسين وسيفيبيم أو الميروبينيم. ومع ذلكَ، فشلَ المُؤلِّفون في الإبلاغِ عن مدَّةِ العلاج بالفانكومايسين وتوقيتِ AKI، لذلكَ من الصَّعبِ التَّأكُّدُ من العلاقةِ الزمنيَّةِ بين AKI والعلاجِ بالفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام [57]. مُجتمِعةً، تُوضِّحُ هذه الأدبيَّاتُ الرَّصديَّةُ وجودَ نسبةٍ أعلى باستمرارٍ من AKI في المرضى الذين يتلقَّون الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام مقارنةً بمجموعاتٍ من الفانكومايسين مع صادَّاتٍ حيويَّةٍ أخرى واسعة الطيف (الكاربابينيمات والسيفالوسبورينات).

4-3- عوامل الخطر:

4-3-1- شدَّةُ المرضِ

الأذيَّةُ الكلويَّةُ الحادَّةُ شائعةٌ في المرضى الحرجين وغالباً ما تكونُ مُتعدِّدةَ العواملِ. هناكَ ستُّ دراساتٍ منشورةٍ عن السُّميَّةِ الكلويَّةِ لمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام في العنايةِ المُشدَّدةِ. في غالبيَّةِ الدِّراساتِ، كانت AKI متواترةً، حيث حدثت في 18-34% من جميعِ المرضى. أظهرت دراستان زيادةَ الخطرِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام عند المقارنةِ بمشاركةِ

الفانكومايسين مع الصَّادَّاتِ الأخرى المضادَّةِ للزَّائفةِ (سيفيبيم أو الميروبينيم) [56] والعلاجِ الأحادي بالفانكومايسين [58]. في كلتا الدراستين، كانت شدَّةُ المرضِ، والسُّمومُ الكلويَّةُ، والأمراضُ المرافقةُ أيضاً تنبِئُ بشكلٍ مستقلٍ بأذيَّةِ الكليةِ. لم تجد أربعٌ من الدِّراساتِ السِّتةِ أيَّ فرقٍ عندَ المقارنةِ بين مشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام مقابلَ استخدامِ الفانكومايسين وحده [59] [60] [61] [62]. في أحدِ التَّحليلاتِ الفرعيَّةِ للمرضى الحرجين، وجدَ المُؤلِّفونَ زيادةً في خطرِ AKI عندَ مشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بالعلاجِ الأحادي بالفانكومايسين ولكن ليس عند المقارنةِ مع مشاركةِ الفانكومايسين ومجموعات بيتا لاكتام الأخرى [7]. وبالتَّالي، هناكَ أدلَّةٌ متضاربةٌ على أنَّ التَّعرُّضَ لمشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام يسهمُ في زيادةِ AKI لدى مرضى وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ مقارنةً بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى كعلاجٍ أحاديٍّ أو تشاركيٍّ.

4-3-2- جرعاتُ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام:

هناكَ تباينٌ كبيرٌ في كيفيَّةِ إبلاغِ الدِّراساتِ عن استراتيجيَّاتِ العلاجِ والمُراقبةِ للفانكومايسين. تَحِدُّ التَّقاريرُ المتباينةُ عن تركيز الحضيض (trough)، وحدوثِ المستوياتِ فوقِ العلاجيَّةِ من المقارنةِ بين الدِّراساتِ. وجدَ Karino وزملاؤهُ أنَّ تلقِّي جرعاتِ تحميلٍ من الفانكومايسين يزيدُ من احتمالِ AKI لدى المرضى المعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام [63]. ومنَ المُثيرِ للاهتمامِ، أنَّ إحدى الدِّراساتِ وجدت أنَّ تركيز الحضيض المُرتفعَ يتنبَّأُ بـ AKI في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع سيفيبيم ولكنَّها لم تكن تنبؤيَّةً في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام [64]. وجدَ Robertson وزملاؤهُ أنَّ كلًّا من الجرعاتِ العالية (< 4 غرام/يوم) كانت تنبِئُ بـ AKI في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام فقط [55]. وقد حدَّدتِ الدِّراساتُ التي أجريت على المرضى الحرجين أيضاً ارتفاعَ خطرِ الإصابةِ بـ AKI عند مستوياتِ تركيز الحضيض > 15 ميكروغرام/مل أو> 20 ميكروغرام/مل [52]. أسفرت النَّتائجُ حتَّى الآنِ عن تناقضاتٍ، والتي من المُحتَمَلِ أن تعكُسَ محدوديَّةَ مراقبةِ مستويات القاعِ للفانكومايسين لمنعِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ. تعدُّ مستوياتُ الحضيض علامةً بديلةً مُفترضةً للمنطقةِ الواقعةِ تحتَ المنحنى (area under the curve) (AUC)، ولكن في دراسةِ نمذجةٍ، تبيَّنَ أنَّ الأنظمةَ المُوجَّهةَ بتركيز الحضيض تتجاوزُ المنطقةَ تحتَ المنحنى المستهدفة في 60% من البالغين [65]. فضلاً عن ذلكَ، أظهرَ التَّحليلُ الأخيرُ الذي شمل دراستين للجرعاتِ المُوجَّهةِ بـ AUC مقابلَ الجرعات المُوجهَّةِ بتركيز الحضيض انخفاضَ معدَّلاتِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ مع الأخيرةِ [66].

على النَّقيضِ من الفانكومايسين، لا يبدو أنَّ جرعةَ البيتا لاكتام المُعطاةَ تُشكِّلُ عاملَ خطرٍ، كما أوضحَ Moenster وزملاؤهُ، الذين وجدوا أنَّ المرضى الذين عولجوا بجرعةٍ عاليةٍ من البيبراسيللين–

تازوباكتام (≤18غرام/يوم) لديهم حالاتٌ مماثلةٌ من AKI مقارنةً بأولئك الذين عولجوا بجرعاتٍ قياسيَّةٍ [67].

4-3-3- البدانة:

ارتفاعُ مُشعرِ كتلةِ الجسمِ هو عاملُ خطرٍ معروفٍ لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين. في دراسة حشديَّةٍ للمرضى المُعرَّضين للفانكومايسين، زادَ خطرُ AKI بمقدارِ 1.02 لكل 1 كغ زيادةٍ في وزنِ الجسمِ [68]. وبالمثلِ، في دراسةٍ راجعةٍ للمرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، زادَ وزنُ الجسمِ الإجماليُّ الذي يزيدُ عن 91 كغ من خطرِ الإصابةِ بـ AKI، على الرُّغمِ من الجرعاتِ المُعدَّلةِ وفقاً للوزنِ [69].

4-3-4- المرضُ الكلويُّ المُزمنُ:

يعدُّ المرضُ الكلويُّ المزمنُ أحدَ عواملِ الخطرِ المُعترَفِ بها لأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةِ بالفانكومايسين. لذلكَ استبعدت معظمُ الدِّراساتِ الرَّصديَّةِ للعلاجِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام المرضى مع مرضٍ كلوي مزمنٍ من المرحلةِ 3 وما فوق. اقترحت الدِّراساتُ التي شملت الاضطرابَ الكلويَّ الموجودَ مسبقاً أو سوابقَ AKI أنَّ وظيفةَ الكليةِ القاعديَّةَ أو المرضَ الكلويَّ الموجودَ مُسبقاً لا يرتبطُ بارتفاعِ خطرِ الإصابةِ بـ AKI عند العلاج بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام بدلاً من الفانكومايسين وحده. لم يَثبُت أنَّ الاضطرابَ الكلويَّ يُنبِئُ بالسميَّةِ الكلويَّةِ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام [15]، ولا عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى [70]. وقد أسفرت الدِّراساتُ التي أُجريَت على المرضى الحرجين عن نتائجٍ مماثلةٍ [58] [60].

5-3- السَّيرُ السَّريريُّ والنَّتائجُ:

5-3-1- البدءُ:

تُشيرُ الدِّراساتُ الحديثةُ إلى أنَّ أذيَّةَ الكليةِ الحادَّةِ المرتبطةَ بالفانكومايسين تحدثُ عادةً بعد 5 إلى 7 أيَّامٍ من بدءِ استخدامِ الفانكومايسين. ومعَ ذلكَ، تُشيرُ التَّقاريرُ إلى أنَّ السُّميَّةَ التَّآزريَّةَ الواضحةَ النَّاجمةَ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام قد تحدثُ في وقتٍ أبكرَ (بعدَ 3 أيَّام في المتوسِّطِ) من العلاجِ الأحادي بالفانكومايسين أو عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع الصَّادّاتِ الحيويَّةِ المضادَّةِ للزَّائفةِ الأخرى [55] [64].

5-3-2- شدَّةُ AKI:

تختلفُ تعريفاتُ AKI بين الدِّراساتِ (RIFLE، أو AKIN، أو KDIGO)، حيثُ يشتملُ التَّعريفانِ الأخيران على المزيد من الحالاتِ بزياداتٍ أصغرَ في كرياتينين المصل (< 0.3 مغ/دل) من نظامِ RIFLE، الذي يتطلَّبُ زيادةً بنسبةِ ≤ 50% لتحديدِ حالةِ AKI (مرحلةِ "الخطر")؛ وبالتَّالي فإنَّ التَّعريفَ المُختارَ يؤثِّرُ على حدوثِ المرحلةِ الأولى من AKI ولكنَّهُ يؤثِّرُ على مجموعاتِ المقارنةِ بالتَّساوي. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ تعريفاتِ الحالاتِ متوسِّطةِ الشدَّةِ (مرحلة "الأذيةِ" "RIFLE I"، أو المرحلة AKIN 2، أو المرحلة KDIGO 2) أو الحالاتِ الشَّديدةِ (مرحلة "القصور" "RIFLE F"، أو المرحلة AKIN 3، أو المرحلة KDIGO 3) متكافئةٌ في جميعِ أنظمةِ التَّصنيفِ الثَّلاثةِ [21]. من الجديرِ بالملاحظةِ أنَّ زيادةَ خطرِ AKI بسببِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام يؤدِّي بشكلٍ أساسيٍّ إلى AKI غيرِ الشَّديدةِ [9].

5-3-3- التَّأثيراتُ طويلةُ الأمدِ:

البياناتُ قليلةٌ فيما يتعلَّقُ بالنَّتائجِ الكلويَّةِ وغيرِ الكلويَّةِ طويلةِ الأمدِ للسُّميَّةِ الكلويَّةِ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام نظراً إلى أنَّ معظمَ الدِّراساتِ تركِّزُ على حدوثِ AKI بدلاً من النَّتائجِ. وجدت دراسةٌ على مرضى العنايةِ المشدَّدةِ زيادةً في خطرِ الوفاةِ أو التَّحالِ بعدَ 9 أشهرٍ لدى المعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (48%) مقارنةً بالعلاجِ الأحادي إمَّا بالفانكومايسين (29%) أو البيبراسيللين–تازوباكتام وحده (35%) [71]. لم تجد الدِّراساتُ على المرضى الحرجين زيادةً في خطرِ الخللِ الكلوي المُستمرِّ أو الحاجةِ إلى التَّحالِ المزمن عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركتهِ مع سيفيبيم أو الميروبينيم [61] [62].

6-3-الإمراضيَّةُ:

6-3-1- الآليات المُقترَحةُ للسُّميَّةِ الكلويَّةِ وAKI:

على الرُّغمِ من الارتباطاتِ الوبائيَّةِ القويَّةِ والمُتَّسقةِ بين مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام وAKI، لا يزالُ الفهمُ الدَّقيقُ لإمراضيَّةِ هذهِ الظَّاهرةِ يعتمدُ أساساً على الفرضيَّات. ومن المُثيرِ للاهتمامِ أنَّهُ على الرُّغمِ من الدِّراساتِ الحشديَّةِ والتَّحليلاتِ التَّلويةِ التي تشيرُ باستمرارٍ إلى ارتباطِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام وAKI، فإنَّ النَّموذجَ التَّجريبيَّ الحيوانيَّ لم يُظهِر سميَّةً أنبوبيَّةً تآزريَّةً لهذهِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ [52]. كذلكَ فإنَّ الارتباطاتِ النَّسيجيَّةَ من خزعاتِ الكليةِ البشريَّةِ قليلةٌ. ومع ذلكَ، تشيرُ تقاريرُ الحالةِ القليلةُ المنشورةُ التي تتضمَّنُ خزعاتِ الكليةِ إمَّا إلى النَّخرِ الأنبوبيِّ الحادِّ (ATN) أو التهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) أو كليهما، في حالات AKI المرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام [52]. على الرُّغمِ من وجودِ بعضِ البياناتِ التي تدعمُ النَّظريَّةَ القائلةَ بأنَّ البيبراسيللين يزيدُ بشكلٍ تآزريٍّ من السُّميَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين، أو يزيدُ من خطرِ التهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ التَّحسُّسي، تشيرُ بياناتٌ أخرى إلى أنَّ جزءاً كبيراً من حالاتِ AKI النَّاجمةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام قد يكونُ بسببِ ضعفِ الطَّرحِ الكلوي الأنبوبي للكرياتينين، دونَ تخرُّبٍ أنبوبيٍّ فعليٍّ أو فقدانِ GFR: وهي ظاهرةٌ تُسمَّى السُّميَّةَ الكلويَّةَ الكاذبةَ [72]، والتي تظهرُ بشكلٍ تخطيطيٍّ في الشَّكل (5) والشَّكل (6).

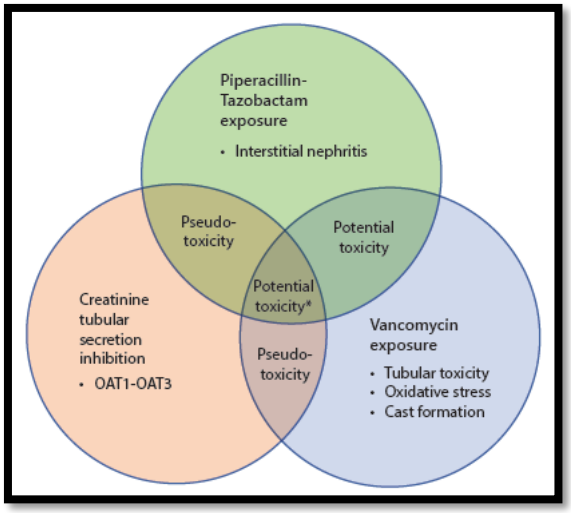
6-3-2- سُميَّةُ الفانكومايسين المُعزَّزةُ بالتَّآزُر؟

لا يوجدُ تقاريرٌ تُشيرُ إلى زيادةِ خطرِ تكوُّنِ القوالبِ (عن طريقِ تبلوُرِ الفانكومايسين داخلَ الأنابيب) لدى المرضى الذين يتلقُّونَ جرعةً علاجيَّةً مُناسبةً من الفانكومايسين، أو مشاركةً مع البيبراسيللين-تازوباكتام. لا توجدُ بياناتٌ من النَّماذجِ التَّجريبيَّةِ أو خزعاتِ الكليةِ البشريَّةِ أو دراساتِ الواسماتِ التي تُثبِتُ زيادةَ تآزُريَّةً في الأذيَّةِ الأنبوبيَّةِ الحادَّةِ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام، مقارنةً بالفانكومايسين وحده [52].

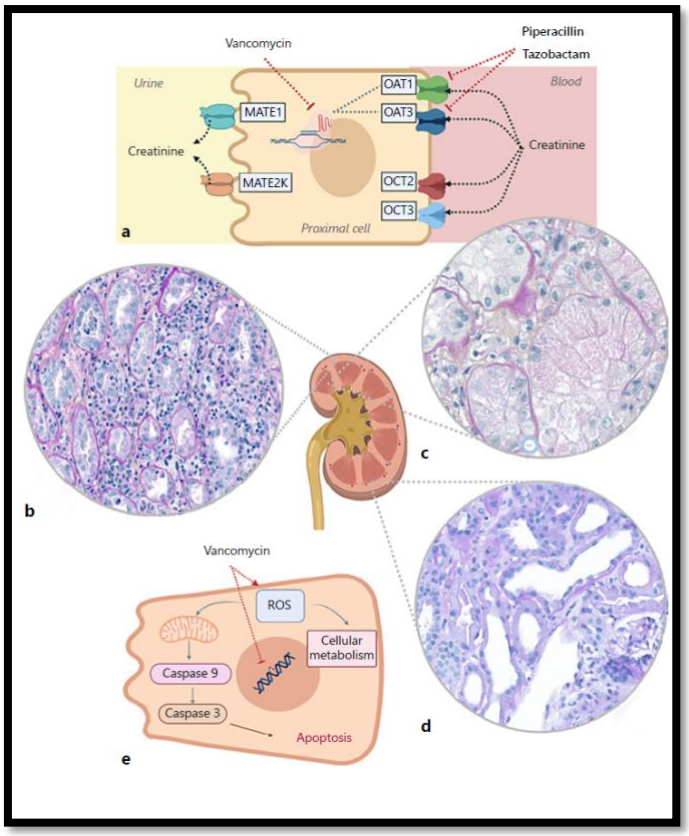
6-3-3- زيادة خطر التهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ التَّحسُّسي:

من المعروفِ أنَّ البيتَّا لاكتامات، بما في ذلك البيبراسيللين، تُسبِّب التهابَ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) المُحدَث دوائيَّاً [73]. يحدثُ الثَّلاثي الكلاسيكيُّ الحمَّى، والطَّفح، وفرطُ الحمضاتِ في أقلَّ من 10% من المرضى، وبالتَّالي يعتمدُ تشخيصُ AIN المُحدَثُ دوائيَّاً عموماً على الحفاظِ على مؤشِّرٍ مرتفعٍ للشَّكِّ [73]. أكَّدَ عددٌ من تقاريرِ الحالةِ مع خزعاتِ الكليةِ وجودَ AIN في المرضى الذين يتلقُّونَ

البيبراسيللين–تازوباكتام وحدهُ [53]. نظراً إلى الطَّيفِ الواسعِ من تظاهُرِ AIN، فقد افتُرِضَ أنَّهُ في المرضى الذين لديهم حساسيَّةٌ سابقاً للبيبراسيللين–تازوباكتام، يمكن أن تؤدِّي إعادةُ التَّعرُّضِ إلى AIN وAKI بدونِ مظاهرٍ جهازيَّةٍ [10]. من أجلِ شرح انخفاض معدَّلِ الإصابة بـ AKI عند مشاركةِ الفانكومايسين مع سيفيبيم مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام كما هو مذكورٌ أعلاه، توقَّعَ Gomes وزملاؤهُ أنَّ انخفاضَ تحريض المناعة (immunogenicity) لدى الجيلِ الرَّابعِ من السيفالوسبورينات مقارنةً بالبيبراسيللين، مع انخفاضِ خطرِ إحداثِ التهابَ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) يمكن أن يفسِّرَ الانخفاضَ الملحوظَ في حدوث AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، لكنَّ هذا يظلُّ فرضيَّةً غيرَ مثبتةٍ [10].



الشكل (5): مخطَّطٌ يُمثِّلُ الآليَّاتِ المُحتمَلَةَ المُرتبطةَ بالسُّميَّةِ الكلويَّةِ النَّاجمةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام. يُثبِّطُ التَّعرُّضُ للبيبراسيللين–تازوباكتام النَّاقلاتِ الأنبوبيَّةَ OAT1 وOAT3، بينما قد يُقلِّلُ الفانكومايسين من التَّعبيرِ الخلوي لهذهِ النَّاقلات، ما يُقلِّلُ من الطَّرحِ الأنبوبي للكرياتينين، والذي يشارُ إليهِ بالسُّميَّةِ الكاذبةِ الدَّوائيَّةِ. قد تكونُ السُّميَّةُ المُحتملةُ متعلِّقةً (1) بالتهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) المُرتبطِ بالبيتَّا لاكتاماتِ و(2) السُّميَّةِ الأنبوبيَّةِ المُباشرةِ المُرتبطةِ بالفانكومايسين. قد يكونُ اعتلالُ الكليةِ بالاسطوانات المُرتبطِ بالفانكومايسين متورِّطاً أيضاً في بعضِ المرضى. قد تؤدِّي إضافةُ السُّميَّةِ المُحتملةِ من التَّعرُّضِ للفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام إلى ديناميكيَّةِ الإفرازِ الأنبوبي إلى سميَّةٍ تآزريَّةٍ (علامةُ النِّجمة) [52]



الشكل (6): الآليَّاتُ المفترضةُ للسُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام [52]

a) التَّفاعلُ الدَّوائي. يمرُّ الكرياتينين من الشُّعيراتِ الدَّمويَّةِ حولِ الأنبوبيَّةِ إلى الحيِّزِ داخلِ الخلوي للخلايا الأنبوبيَّةِ القريبةِ جزئيَّاً من خلالِ استخدامِ ناقلاتِ الأنيوناتِ العضويَّةِ 1و3 (organic anion transporters 1, 3) (OAT1 وOAT3) وناقلاتِ الكاتيوناتِ العضويَّةِ 2 و3 (OCT2 وOCT3) الموجودةِ في الغشاءِ القاعدي، ويُفرَزُ من الخلايا الأنبوبيَّةِ إلى البولِ عبرَ ناقلات بثقِ الأدويةِ المُتعدِّدةِ والسُّموم–1 و2–K (multidrug and toxin extrusion transporters 1,2–K) (MATE1) و(MATE2K) الموجودةِ في الغشاءِ القمّي. البيبراسيللين–تازوباكتام هو ركيزةٌ أكثرُ فعاليَّةً لـ OAT1 وOAT3، ممَّا يحدُّ من مرورِ الكرياتينين إلى الخليَّةِ الأنبوبيَّةِ. في الجسم الحي، تبيَّنَ أنَّ الفانكومايسين يقلِّلُ من التَّعبيرِ عن RNA المرسال المرتبط بالتأثير الخارجي لـ OAT1 وOAT3. b) قد يترافقُ البيبراسيللين–تازوباكتام، مثلَ البيتَّا لاكتاماتِ الأخرى، بالتهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN). يرتبطُ التَّعرُّضُ للفانكومايسين بواساماتٍ متغايرةٍ للنَّخرِ الأنبوبي الحاد بما في ذلك تشكُّلُ الفجواتِ (vacuolization) السَّامَّةِ القريبةِ (c) وتوسُّعِ الأنابيب مع فقدانِ بعضِ حوافِّ الفرشاةِ (d). e) يُحفِّزُ الفانكومايسين أنواعَ الأكسجينِ التَّفاعليَّةَ التي قد تؤثِّرُ على استقلابِ الخلايا والأنشطةِ الأنزيميَّةِ المختلفةِ. قد يزيدُ الفانكومايسين أيضاً من إجهادِ المتقدِّراتِ، ويُطلِقُ سيتوكروم–c وينشِّطُ مسارَ caspase، ما يؤدّي إلى الإجهاد الخلوي وموت الخلايا المبرمج [52]

7-3- استراتيجيَّاتُ الوقايةِ والمراقبةِ والتَّدبيرِ لتقليلِ خطر AKI:

7-3-1- الإشرافُ على الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ:

الإشرافُ على الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ هو التَّرويجُ لأنظمةِ الأدويةِ المثاليَّةِ بما في ذلكَ اختيارُ الدَّواءِ، والجرعاتِ، ومدَّةِ العلاجِ، وطريقِ الإعطاءِ [74]. إنَّ وضعَ مبادئِ الإشرافِ على الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ موضعَ التَّنفيذِ من شأنهِ أن يقلِّلَ من الوصفاتِ الطِّبيَّةِ غيرِ الضروريَّةِ لجميعِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، إضافةً إلى المشاركاتِ التي يُحتمَلُ أن تكونَ سامَّةً للكليةِ مثلَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام. يظلُّ البيبراسيللين–تازوباكتام خياراً شائعاً بين الأطبَّاءِ للعلاجِ التَّجريبي بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ مع فعاليَّتهِ واسعةِ الطَّيفِ على إيجابيَّاتِ غرام وسلبيَّاتِ غرام (بما في ذلكَ الزَّائفةُ الزنجاريَّةُ) واللاهوائيَّات. ومعَ ذلكَ، هناكَ عددٌ من البدائلِ ذاتِ الأطيافِ المماثلةِ، أو المُناسباتِ التي لا تكونُ فيها هذا التَّغطيةُ التَّجريبيَّةُ الواسعةُ مطلوبةً. يملكُ الفانكومايسين نشاطاً وحيداً ضدَّ إيجابيَّاتِ غرام ويحملُ نشاطاً إضافيَّاً ضدَّ الجراثيمِ المقاومةِ مثلَ MRSA، والمكوَّراتِ المعويَّةِ البرازيَّةِ، والمكوَّراتِ العنقوديَّةِ سلبيَّةِ التخثر، وما إلى ذلك، التي لا تُغطِّيها البيتا لاكتامات [52].

يتمُّ عادةً اختيارُ الدَّواءِ (الأدويةِ) للعلاجِ التَّجريبي بناءً على موقعِ الإنتانِ وأنماطِ الحساسيَّةِ المحليَّةِ للعواملِ المُمرِضةِ، وبالتَّالي قد تختلفُ الإرشاداتُ بين المستشفياتِ والمناطقِ. يتمُّ البدءُ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تجريبيَّاً عندما [52]:

- يكونُ هناكَ اشتباهٌ في الإصابة بإنتانِ العنقوديَّاتِ المذهَّبةِ المقاومةِ للميثيسلين (MRSA)
- يلزمُ وجودُ تغطيةٍ تجريبيَّةٍ لإنتانِ الموادِّ الصُّنعيَّةِ، مثلَ احتمالِ إنتانِ الخطِّ الوعائي أو صمَّامِ القلبِ الصُّنعي
- عندما يكونُ المريض مصاباً بخمجٍ حادٍّ ولا يُعرَفُ مصدرهُ و/أو قصَّةُ المريض.

يشجع الإشرافُ على الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ على تخفيضِ الصَّادَّاتِ، حيثُ يكونُ العلاجُ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ معقولاً وموجَّهاً عندما يتوفَّرُ تشخيصٌ سريريٌّ أو نتائجٌ ميكروبيولوجيَّةٌ للمريضِ. يوصى بالإشرافِ على الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ للحدِّ من ظهور العواملِ المُمرضةِ المُقاومةِ للأدويةِ المُتعدِّدةِ [75] ولكن يمكنُ تطبيقهُ أيضاً لتقليلِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام وتخفيضِ مدَّةِ هذهِ المشاركةِ. على سبيل المثال، يتمتَّعُ المسحُ عن MRSA عبرَ المسحاتِ (swabs) بقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ عاليةٍ ويمكن استخدامهُ بأمانٍ لتخفيضِ العلاجِ التَّجريبي بالفانكومايسين بمجرَّدِ معرفةِ أنَّ حالةَ MRSA للمريضِ سلبيَّةٌ [76].

يجبُ أن يكونَ الأطبَّاءُ يقظين عند وصفِ الدَّواءِ لجميعِ المرضى وخاصَّةً لأولئك المعرَّضين لخطرٍ كبيرٍ للسُّميَّةِ الكلويةِ النَّاجمةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام. أولاً، يجب الأخذُ في الاعتبارِ ما إذا كانت هذهِ المشاركةُ مطلوبةً، أو ما إذا كانت بدائلُ الفانكومايسين و/أو البيبراسيللين–تازوباكتام مناسبةً و/أو متاحةً. إضافةً إلى ذلك، من المُهمّ للمرضى المُعالَجينَ بهذهِ المشاركةِ أن يتلقُّوا شوطاً قصيراً حيثُ ثبتَ أنَّ المُدَّةَ الأقصرَ تُقلِّلُ من خطرِ الإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ [62].

7-3-2- تقويمُ المخاطرِ ومراقبتها:

كما هو الحالُ بالنِّسبةِ لجميعِ الأدوية التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً، فإنَّ مراقبةَ وظائف الكليةِ من خلالِ تقويمِ كرياتينين المصلِ هي ممارسةٌ معتادةٌ. ومعَ ذلكَ، يترافقُ نقصُ المراقبةِ الكافيةِ بأذيَّةٍ كلويَّةٍ حادَّةٍ غيرِ مُشخَّصةٍ مرتبطةٍ بالأدويةِ ذاتِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ. المراقبةُ فعَّالةٌ وقد ثَبُتَ أنَّها تُقلِّلُ من AKI المُحدَثةِ بالأدويةِ. إضافةً إلى المراقبةِ اليوميَّةِ لكرياتينين المصل، يعدُّ الرَّبطُ مع الواسماتِ الأخرى لوظائفِ الكليةِ أمراً مُهمَّاً عندَ التَّفكيرِ في الحالات المحتملة من AKI النَّاجمةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام بسببِ تأثيرِ هذهِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على الإفرازِ الأنبوبي للكرياتينين، وفي هذه الحالةِ قد تفيدُ مراقبةُ نيتروجين اليوريا في الدَّمِ وcystatin C (عندما يكونُ متاحاً) [52].

في المستقبلِ، قد تؤدّي المراقبةُ باستخدامِ واسماتِ إجهادِ الكليةِ أو تلفِ الكليةِ إلى تحسينِ التَّنبُّؤِ، والكشفِ، والتَّقويمِ لحالاتِ AKI. دعمت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (Food and Drug Administration) (FDA) والوكالةُ الأوروبيَّةُ للأدويةِ (European Medicines Agency) (EMA) مؤخَّراً استخدامَ ثمانيةِ واسماتٍ حيويَّةٍ آمنةٍ لمراقبةِ أذيَّةِ الكليةِ في التَّطويرِ المُبكِّرِ للأدوية [77]. قد تكونُ الواسماتُ الحيويَّةُ النَّاشئةُ الأخرى مفيدةً لتمييزِ حالاتِ التهابِ الكليةِ الخلالي الحادِّ (AIN) عن الأشكالِ الأخرى من AKI [77]. يجب أن يكونَ الأطبَّاءُ حذرين عند تحديدِ جرعاتِ الفانكومايسين للوصولِ إلى مستوياتِ قاعٍ 15–20 ميكروغرام/مل، مع ملاحظةِ أنَّ زيادةَ مستوياتِ القاعِ قد تشيرُ إلى أذيَّةٍ كلويَّةٍ مع انخفاضِ معدَّلِ التَّرشيحِ الكُبيبي وتصفيةِ الفانكومايسين قبلَ ارتفاعِ كرياتينين المصل بشكلٍ ملحوظٍ. وقد أوصت الإرشاداتُ السَّابقةُ بالجرعاتِ المُوجَّهةِ بالقاعِ لضمانِ الفعاليَّةِ وتقليلِ خطرِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ. توصي إرشاداتُ الجمعيَّةِ الأمريكيَّةِ للأمراضِ الإنتانيَّةِ (Infectious Diseases Society of America) (IDSA) لعام 2020 بجرعاتِ الفانكومايسين المُوجَّهةِ بالمنطقةِ تحت المنحني (AUC) بدلاً من الجرعاتِ المُوجَّهةِ بالقاعِ. تبيَّنَ أنَّ استهدافَ مستوى AUC 400–600

مغ/لتر يقلِّلُ من السُّميَّةِ الكلويَّةِ دونَ المساسِ بالفعاليَّةِ [78]، ومعَ ذلكَ، يتطلَّبُ تنفيذهُ زيادةَ العمالةِ والتَّكلفةِ.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرئيسيُّ: تحديدُ معدَّلِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) عند مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

الأهدافُ الثانويَّةُ:

- دراسةُ العواملِ المؤثِّرةِ على تطوُّرِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ المحدثةِ دوائيًّاً.
- دراسةُ النَّتائجِ السَّريريَّةِ عند مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

2-1-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

الفانكومايسين هو ببتيدٌ سكريٌّ و صادٌّ حيويٌّ قاتلٌ للجراثيمِ إيجابيَّةِ الغرام مُستخدَمٌ في الممارسةِ السَّريريَّةِ منذُ أكثرَ من خمسينَ عاماً. يثبّطُ الفانكومايسين الاصطناعَ الحيويَّ لجدارِ الخليَّةِ ممَّا يؤدّي إلى موتِ الخليَّةِ [3]. يُستَطَبُّ العلاجُ بالفانكومايسين في الإنتاناتِ الشَّديدةِ أو الخطيرةِ النَّاجمةِ عن السُّلالاتِ الحسَّاسةِ من العنقوديَّاتِ المذهَّبةِ المُقاومةِ للميثيسلين (MRSA) وأنواعِ المكوَّراتِ المعويَّةِ. لذلكَ، عادةً ما يُستخدَمُ الفانكومايسين كعلاجٍ تجريبيٍّ للإنتانِ المُشتَبَهِ في أنَّهُ ناتجٌ عن هذهِ العواملِ المُمرِضةِ [3]. في حين أصبحت أدويةٌ بديلةٌ جديدةٌ متاحةً لعلاجِ إنتاناتِ MRSA، لا يزالُ الفانكومايسين هو العلاجُ المُفضَّلُ للإنتاناتِ الخطيرةِ النَّاجمةِ عن هذا العاملِ الممرضِ، وذلكَ استناداً لأسبابٍ اقتصاديَّةٍ ومتعلّقةٍ بالفعاليَّةِ [3] [4]. الآثارُ الجانبيَّةُ الرَّئيسيَّةُ للفانكومايسين هي السُّميَّةُ الكلويَّةُ والسميَّةُ الأذنيَّةُ، وخاصَّةً في المرضى الذين يتلقُّونَ جرعاتٍ كبيرةً [5]. يتباينُ مُعدَّلُ السُّميَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين بين الدِّراساتِ ويتراوحُ من 5 إلى 43% [2] [6]. بسببِ طيفهِ الواسعِ من الفعاليَّةِ ضدَّ المكوَّراتِ إيجابيَّةِ غرام، يُستَخدَمُ الفانكومايسين تجريبيًّاً عادةً مع الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى، مثلَ البيبراسيللين–تازوباكتام، وسيفيبيم، والكاربابينيمات. بالرُّغمِ من ندرةِ التَّقاريرِ حولَ السُّميَّةِ الكلويَّةِ للبيبراسيللين–تازوباكتام، أظهرت عدَّةُ دراساتٍ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين معَ البيبراسيللين–تازوباكتام تترافقُ بزيادةِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ بثلاثةِ

أضعافٍ مقارنةً مع الفانكومايسين كعلاجٍ أحاديٍّ [7] [8] [9]. ومعَ ذلكَ، لم تشاهَد هذهِ السُّميَّةُ الكلويَّةُ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين معَ سيفيبيم [7] [10].

الميروبينيم هو كاربابينيم واسعُ الطَّيفِ يُستَخدَمُ أيضاً تجريبيَّاً (عادةً بالمشاركةِ مع الفانكومايسين) في المرضى الذين لديهم عواملُ خطرٍ لمقاومةِ الصَّادَّاتِ والتي لا يمكنُ فيها استخدامُ البيبراسيللين–تازوباكتام وسيفيبيم، مثلَ الإنتاناتِ النَّاجمةِ عن العواملِ المُمرضةِ المُنتجةِ لبيتا لاكتاماز واسعِ الطَّيفِ (ESBL). يبلغُ معدَّلُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) في المرضى الذين يتلقَّونَ ميروبينيم كعلاجٍ أحاديٍّ أقلَّ من 1% [11].

بسببِ الخطرِ المتزايدِ باستمرارٍ لمقاومةِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ، يزدادُ استخدامُ مشاركةِ الفانكومايسين مع الكاربابينيمات (مثلَ الميروبينيم) [12]. لا تزالُ البياناتُ المُتعلِّقةُ بتأثيرِ هذهِ المشاركةِ على السُّميَّةِ الكلويَّةِ المُرتبطةِ باستخدامِ الفانكومايسين مثيرةً للجدلِ [13]. أشارتِ الدِّراساتُ المنشورةُ في الأدبِ الطبي التي تتضمَّنُ مقارنةً لمُعدَّلِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) المُرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم مقابلَ AKI المرتبطةِ بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام إلى نتائجٍ متناقضةٍ. أبلغت بعضُ الدِّراساتِ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تترافقُ بزيادةٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً في معدَّلِ حدوثِ AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (25% مقابل 9.5%، على التوالي) [14]، (41.3% مقابل 16%، على التوالي) [15]، (21.6% مقابل 7.4%، على التوالي) [16]. من ناحيةٍ أخرى، أبلغت بعضُ الدِّراساتِ عن عدمِ وجودِ فروقٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً في معدَّلِ حدوثِ AKI بين مجموعتي العلاج [8] [17]. كانَ الهدفُ من هذهِ الدِّراسةِ هو تقويمُ درجةِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ النَّاتجةِ عن مشاركةِ الفانكومايسين والميروبينيم مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين والبيبراسيللين–تازوباكتام.

3-1- مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3-1-1- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري كانون الأوَّل 2022 وكانون الأوَّل 2023.

3-1-2- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ مقطعيَّةٌ مُستعرِضَةٌ (cross –sectional study)

3-1-3- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ المرضى من كلا الجنسين المقبولين في المستشفى المصابينَ بحالاتٍ إنتانيَّةٍ والمعالجينِ إمَّا بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو الفانكومايسين مع الميروبينيم، وحقَّقوا الشُّروطَ التاليةَ:

- العمر 18 سنة فما فوق.
- تلقِّي الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ المدروسةِ لمدَّةِ 72 ساعةٍ على الأقل.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

معاييرُ الاستبعادِ من الدّراسة:

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى الذينَ تقلُّ أعمارهم عن 18 سنة.
- الحوامل.
- عدمُ توفُّرِ مستوى كرياتينين المصل عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ.
- اضطراب كلوي عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ (كرياتينين المصل ≤ 1.5 مع/دل).
- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا أو ذويهم الموافقة).

3-1-4- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.surveysystm.com/sscalc لحسابِ حجمِ العيّنةِ في الدِّراساتِ المقطعيَّةِ المستعرضةِ. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي 200 وحجمُ العيّنةِ المطلوبةِ 124 مريضاً بفاصل ثقة 95% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5

Population	200
Sample size needed	124

3-1-5- طريقةُ الدِّراسةِ:

كان جميعُ المرضى أو ذويهم في هذه البحثِ على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المُشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ. بالنِّسبةِ للمرضى مع وظائفِ كليةٍ طبيعيَّةٍ (مُعدَّلُ ترشيحٍ كبيري مُقدَّرٍ أكبرُ من 60 مل/دقيقة/1.73 م^2)، كانت الجرعةُ النَّموذجيَّةُ من البيبراسيللين–تازوباكتام إمَّا 3.375 غرام، أو 4.5 غرام وريديَّاً كلَّ ستِّ ساعاتٍ، اعتماداً على حالةِ المريضِ المُعالَجةِ، حيث يوصى بجرعاتٍ أعلى لذاتِ الرِّئةِ المُكتسبةِ في المستشفى، وكانت جرعةُ الميروبينيم النَّموذجيَّةُ 1 غرام كلَّ ثماني ساعاتٍ للحالاتِ غيرِ التهاب السَّحايا، بينما كانت الجرعةُ في التهابِ السَّحايا 2 غرام كلَّ ثماني ساعاتٍ. جرعةُ الفانكومايسين النموذجيَّةُ هي 1 غرام كلَّ 12 ساعةً. في المرضى الذين عانوا من خللٍ كلويٍّ، عُدِّلَت جرعاتُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ وفقاً لتصفيةِ الكرياتينين [18].

جمعُ البياناتِ: خضعَ جميعُ المرضى أثناءَ قبولهم لتقويمٍ سريريٍّ ومخبريٍّ. قامَ الباحثونَ في هذهِ الدِّراسةِ بتوثيقِ البياناتِ التالية:

- البياناتُ الدِّيموغرافيَّةُ: العمرُ، والجنس
- مكانُ القبولِ في المستشفى: جناحُ المرضى، العنايةُ المشدَّدةُ
- السَّوابقُ المرضيَّةُ
- كرياتينين المصل عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- تصفيةُ الكرياتينين عندَ البدءِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- الإنتانُ المعالَجُ
- كرياتينين المصل بعدَ 72 ساعةٍ على الأقل من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- تصفيةُ الكرياتينين بعدَ 72 ساعةٍ على الأقل من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- مدَّةُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ
- الأدويةُ المرافقةُ التي يمكنُ أن تحملَ سميَّةً كلويَّةً (على سبيل المثال، الأمينوغليكوزيدات، الأمفوتريسين، الأسيكلوفير، مضادَّاتُ الالتهابِ غيرِ الستيروئيديَّةِ، مدرَّاتُ العروةِ)
- شدَّةُ الإنتانِ المعالَجِ: تُعرَّفُ الصَّدمةُ الإنتانيَّةُ وفقاً لتعريفاتِ الإجماعِ الدُّولي الثَّالثِ للخمجِ والصَّدمةِ الإنتانيَّةِ (Sepsis-3) كما يلي: الحاجةُ لرافعاتِ الضَّغطِ للحفاظِ على ضغطٍ شريانيٍّ

متوسِّطٍ يبلغُ 65 مم زئبق أو أكثر، أو مستوى لاكتات المصل > 18 مغ/دل) في غيابِ نقصِ الحجم [19] [20].

❖ **النتائجُ (Outcomes):**

كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ هي معدَّلُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) بعدَ 72 ساعةً على الأقل من البدءِ بمجموعاتِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ. عُرِّفَت أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) على أنَّها زيادةٌ في كرياتينين الدَّمِ بمقدار 0.3 مغ/دل أو ≤ 50% من القيمةِ القاعديَّةِ، أيُّهما كانَ أكبر [1]. وثقت البياناتُ التَّاليةُ:

- شدَّةُ AKI وفقاً لمعاييرِ KDIGO
- الوقتُ لحدوثِ AKI منذُ بدءِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ

شملت النتائج الثانويةِ ما يلي:

- الوفيَّاتُ في المستشفى
- طولُ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى

3-1-6- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصائي إلى برنامج IBM SPSS النَّسخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والمجالُ).

الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ستودنت (t–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2–test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

1-1-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى البحثِ وفقاً لمجموعةِ العلاج:

1-2-1- العمرُ:

بلغ متوسِّطُ عمر المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام 56.8 ± 16 سنة، والمرضى المُعَالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم 60.2 ± 16.1سنة. يوضِّحُ الجدول (4) مقارنةً لمتوسِّط عمرِ المرضى وفقاً لمجموعةِ العلاجِ.

الجدول (4): مقارنةُ متوسِّط العمر وفقاً لمجموعةِ العلاجِ

المتغير	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	t-test	P-value
العمر (سنة)	16 ± 56.8	16.1 ± 60.2	1.17	0.24

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في متوسِّطِ العمرِ بينَ مجموعتي البحثِ (P>0.05). يوضِّحُ الجدولُ (5) مقارنةً لتوزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (5): مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

الفئةُ العمريَّةُ	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
< 40 سنة	(%17.2) 11	(%13.3) 8	2.49	0.287
40-60 سنة	(%50) 32	(%40) 24		
> 60 سنة	(%32.8) 21	(%46.7) 28		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ (P>0.05).

1-2-2- الجنس:

شكَّلَ الذكورُ نسبةَ 56.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام، ونسبةَ 48.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (6) العلاقةَ بينَ جنسِ المرضى ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (6): مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لجنسِ المريضِ

الجنس	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
ذكور	(%56.3) 36	(%48.3) 29	0.778	0.377
إناث	(%46.7) 28	(%51.7) 31		

لم يكن هنالكَ علاقةٌ مهمَّةٌ إحصائيَّاً بين جنسِ المرضى ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ (P>0.05).

1-2-3- مكانُ القبولِ في المستشفى:

شكَّلَت القبولاتُ في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ نسبةَ 18.7% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام، ونسبةَ 36.7% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (7) العلاقةَ بينَ مكانِ القبولِ في المستشفى ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (7): مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لمكانِ القبولِ في المستشفى

مكانُ القبولِ في المستشفى	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
جناحُ المرضى	(%81.3) 52	(%63.3) 38	4.99	0.025
عناية مشدَّدة	(%18.7) 12	(%36.7) 22		

كانت نسبةُ المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم المقبولينَ في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بمشاركةِ فانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (P=0.025).

1-2-4- الأمراض المرافقة:

كان ارتفاعُ التَّوتُّرِ الشَّرياني هو أشيعُ الأمراضِ المرافقةِ لدى مجموعتي البحثِ. يوضِّحُ الجدولُ (8) مقارنةً لانتشارِ الأمراضِ المرافقةِ بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (8): مقارنةُ انتشارِ الأمراضِ المرافقةِ بين مجموعتي البحثِ

الأمراضُ المرافقةُ	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
ارتفاع التوتر الشرياني	(%40.6) 26	(%45) 27	0.242	0.622
الدَّاءُ السُّكري	(%34.4) 22	(%30) 18	0.271	0.602
داء قلبي إكليلي	(%21.8) 14	(%26.7) 16	0.388	0.533
خباثة	(%20.3) 13	(%36.7) 22	4.088	**0.043**
مرض وعائي	(%14.1) 9	(%13.3) 8	0.014	0.905
داء رئوي انسدادي مزمن	(%14.1) 9	(%30) 18	4.618	**0.03**
قصور القلب	(%6.3) 4	(%8.3) 5	0.2	0.654

كانت نسبةُ انتشارِ الدَّاءِ الرئوي الانسدادي المزمن والخباثةِ أعلى في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً (P<0.05). لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيًّاً في انتشارِ بقيَّةِ الأمراضِ المرافقةِ بين مجموعتي البحث.

1-2-5- الإنتانُ المعالجُ:

كانت ذاتُ الرئةِ هي أشيعُ الإنتاناتِ المعالجةِ لدى مجموعتي البحثِ، يليها الإنتانُ الهضميُ/خرَّاجُ البطنِ. يوضِّحُ الجدولُ (9) مقارنةً لاستطباباتِ التغطيةِ الإنتانيةِ بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (9): مقارنةُ استطباباتِ التغطيةِ الإنتانيَّةِ بين مجموعتي البحثِ

استطبابُ التَّغطيةِ الإنتانيَّةِ	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
تغطية تجريبيَّة	10 (%15.6)	9 (%15)	0.009	0.924
ذات رئة	19 (%29.7)	21 (%35)	0.4	0.527
إنتان هضمي/خرَّاج بطن	22 (%34.4)	15 (%25)	1.3	0.254
حمَّى نقص عدلات	4 (%6.3)	3 (%5)	0.09	0.762
إنتان بولي	2 (%3.1)	3 (%5)	0.281	0.596
ذات عظم ونقي	5 (%7.8)	6 (%10)	0.183	0.668
التهاب سحايا	2 (%3.1)	3 (%5)	0.281	0.596

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في توزُّعِ استطباباتِ التغطيةِ الإنتانيَّةِ بين مجموعتي البحث (P>0.05).

1-2-6- شدَّةُ الإنتان:

عانى 6.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام من صدمةٍ إنتانيَّةٍ، مقابلَ 8.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (10) العلاقةَ بينَ شدَّةِ الإنتانِ ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (10): مقارنةُ توزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً لشدَّةِ الإنتانِ

شدَّةُ الإنتانِ	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
لا صدمة إنتانيَّة	(%93.7) 60	(%91.7) 55	0.2	0.654
صدمة إنتانيَّة	(%6.3) 4	(%8.3) 5		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في شدَّةِ الإنتانِ المعالجِ بين مجموعتي البحث (P>0.05).

1-2-7- الأدويةُ التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً:

يوضِّحُ الجدولُ (11) مقارنةً للأدويةِ المرافقةِ المستخدمةِ التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (11): مقارنةُ الأدويةِ التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً بين مجموعتي البحثِ

الأدويةُ التي تحملُ سميَّةً كلويَّةً	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
مادة ظليلة	(%40.6) 26	(%58.3) 35	3.885	0.048
NSAIDs	(%31.3) 20	(%40) 24	1.036	0.308
مثبطات ACE	(%23.4) 15	(%16.7) 10	0.882	0.347

مدرَّات العروة	14 (%21.8)	19 (%31.7)	1.52	0.217

تعرَّضَ المرضى في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم للمادَّةِ الظليلةِ بشكلٍ أكبرَ وبفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّا (P<0.05).

1-2-8- وظيفةُ الكليةِ القاعديَّةُ:

يوضِّحُ الجدول (12) مقارنةً لمتوسِّطِ تركيزِ الكرياتينين وتصفية الكرياتينين عندَ بدءِ العلاجِ بالصَّادات الحيويَّةِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (12): متوسِّطُ تركيزِ الكرياتينين وتصفية الكرياتينين عندَ بدءِ الصَّادات وفقاً لمجموعةِ العلاجِ

المتغير	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	t-test	P-value
كرياتينين المصل (مغ/دل)	0.41 ± 0.93	0.6 ± 1.02	0.98	0.328
تصفية الكرياتينين (%)	33 ± 62.7	32.5 ± 63	0.051	0.959

لم يكن هناك فرقٌ مهمٌ إحصائيًّا في متوسِّطِ تركيزِ الكرياتينين وتصفية الكرياتينين عندَ بدءِ العلاجِ بالصَّادات الحيويَّةِ بين مجموعتي البحث.

1-2-9- جرعةُ الفانكومايسين:

تلقَّى 20.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام جرعة فانكومايسين > 4 غرام/يوم، مقابلَ 13.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (13) مقارنةً لجرعةِ الفانكومايسين وفقاً لنوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (13): مقارنةُ جرعةِ الفانكومايسين بين مجموعتي البحثِ

فانكومايسين	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X2-test	P-value

≥ 4 غرام/يوم	(%79.7) 51	(%86.7) 52	1.072	0.3
< 4 غرام/يوم	(%20.3) 13	(%13.3) 8		

لم يكن هناك فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في جرعةِ الفانكومايسين بين مجموعتي البحث.

1-2-10- مدَّةُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ:

يوضِّحُ الجدول (14) مقارنةً لمتوسِّطِ مدَّةِ العلاجِ بالصَّادَّات الحيويَّةِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (14): متوسِّطُ مدَّةِ العلاجِ بالصَّادَّات الحيويَّةِ وفقاً لمجموعةِ العلاجِ

مدَّةُ العلاج (يوم)	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	t-test	P-value
الفانكومايسين	2.1 ± 5.3	2.15 ± 5.02	0.902	0.368
الميروبينيم أو البيبراسيللين-تازوباكتام	1.9 ± 4.23	2.5 ± 4.6	0.931	0.353
المشاركة الدَّوائيَّةُ	1.8 ± 4.6	2 ± 4.8	0.586	0.559

لم يكن هناك فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في متوسِّطِ مدَّةِ العلاجِ بالصَّادَّات الحيويَّةِ بين مجموعتي البحث.

يوضِّحُ الجدول (15) توزُّع مجموعتي البحثِ وفقاً لعدد أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (15): مقارنةُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ بين مجموعتي البحثِ

عددُ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X^2-test	P-value
< 4 أيَّام	(%34.4) 22	(%28.3) 17	1.724	0.422
4-7 أيَّام	(%56.3) 36	(%66.7) 40		
> 7 أيَّام	(%9.3) 6	(%5) 3		

لم يكن هناك فرقٌ مهمٌ إحصائيّاً في توزُّع مجموعتي البحثِ وفقاً لعدد أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

2-2-حدوثُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI):

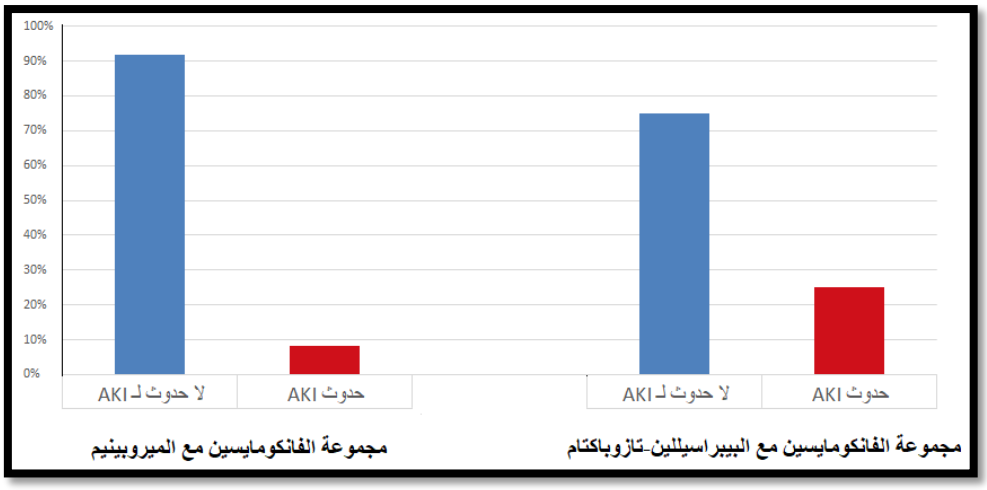
2-2-1- معدَّلُ الحدوث:

شُخِّصت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى 25% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام، ولدى 8.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (16) والشكل (7) العلاقةَ بينَ حدوثِ AKI ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (16): مقارنةُ معدَّلِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بين مجموعتي البحثِ

حدوثُ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّة	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X2-test	P-value
حدوث AKI	(%25) 16	(%8.3) 5	6.115	0.013
لا حدوث AKI	(%75) 48	(%91.7) 55		

كانَ معدَّلُ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام أكبرَ بفرقٍ مهمٍ إحصائيّاً مقارنةً بالمرضى المعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (P=0.013).



الشكل (7): العلاقةُ بينَ حدوثِ AKI ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ

2-2-2- شدَّةُ AKI:

كانت غالبيَّةُ حالاتِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ في المرحلةِ 1 وفقاً لتصنيفِ KDIGO في كلتي مجموعتي البحث. يوضِّحُ الجدولُ (17) العلاقةَ بينَ شدَّةِ AKI ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (17): مقارنةُ شدَّةِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بين مجموعتي البحثِ

شدَّةُ AKI	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (16 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (5 مرضى)	X2-test	P-value
مرحلة 1	(%56.3) 9	(%60) 3	0.328	0.848
مرحلة 2	(%37.5) 6	(%40) 2		
مرحلة 3	(%6.2) 1	(%0) 0		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في توزُّعِ شدَّةِ AKI بين مجموعتي البحث (P>0.05).

2-2-3- الوقتُ لحدوثِ AKI بدءً من المشاركةِ الدَّوائيَّةِ:

بلغ متوسِّطُ المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام 3 ± 2.5 يوم، ولدى المرضى المُعَالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم 7 ± 5.9 يوم. يوضِّحُ الجدول (18) مقارنةً لمتوسِّط المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI وفقاً لمجموعةِ العلاجِ.

الجدول (18): مقارنةُ متوسِّط المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI وفقاً لمجموعةِ العلاجِ

المُتغيّر	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (16 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (5 مرضى)	t-test	P-value
الوقتُ لحدوثِ AKI (يوم)	2.5 ± 3	5.9 ± 7	2.229	0.038

كانَ متوسِّطُ المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أقلَّ بفرقٍ مهمٍ إحصائيّاً مقارنةً بالمعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (P=0.038).

3-2- النتائجُ الثَّانويَّةُ:

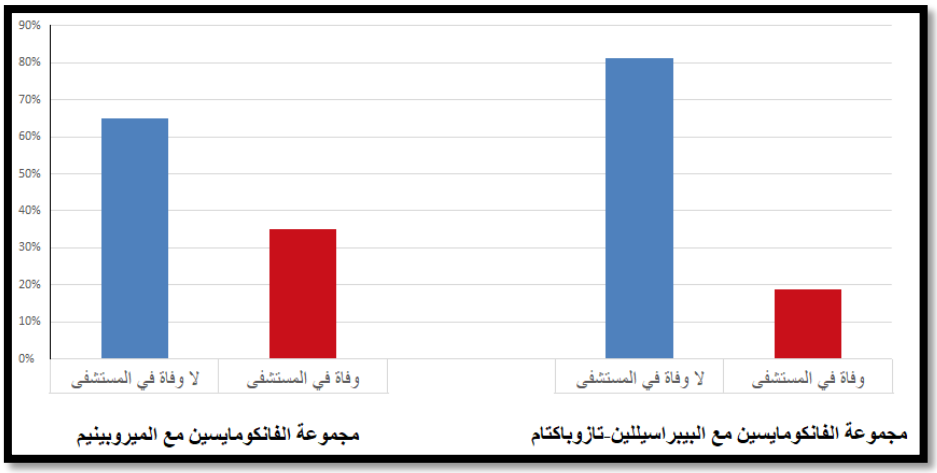
3-2-1- الوفاةُ في المستشفى:

حدثتِ الوفاةُ في المستشفى لدى 18.7% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، ولدى 35% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (19) والشكل (8) العلاقةَ بينَ الوفاةِ في المستشفى ونوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ.

الجدول (19): مقارنةُ معدَّلِ الوفاةِ في المستشفى بين مجموعتي البحثِ

الوفاةُ في المستشفى	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	X2-test	P-value
وفاة	(%18.7) 12	(%35) 21	4.187	0.04
لا وفاة	(%81.3) 52	(%65) 39		

كانَ معدَّلُ الوفاةِ في المستشفى لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم أعلى بفرقٍ مهمٍ إحصائيّاً مقارنةً بالمعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (P=0.04).



الشكل (8): مقارنةُ معدَّلِ الوفاةِ في المستشفى بين مجموعتي البحثِ

3-2-2- مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى:

بلغ متوسِّطُ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام 6.3 ± 3.8 يوم، ولدى المرضى المُعَالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم 7.1 ± 4.2 يوم. يوضِّحُ الجدول (20) مقارنةً لمتوسِّط مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى وفقاً لمجموعةِ العلاجِ.

الجدول (20): مقارنةُ متوسِّط مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى وفقاً لمجموعةِ العلاجِ

المتغير	فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام (64 مريض)	فانكومايسين + ميروبينيم (60 مريض)	t-test	P-value
مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى (يوم)	6.3 ± 3.8	7.1 ± 4.2	1.113	0.267

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً في متوسِّط مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى بين مجموعتي البحث (P>0.05).

4-2- العواملُ المؤثِّرةُ في حدوثِ AKI:

4-2-1- نوعُ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى 25% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين-تازوباكتام، ولدى 8.3% من المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. يوضِّحُ الجدولُ (21) تأثيرَ نوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI.

الجدول (21): تأثيرُ نوعِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI

نوعُ المشاركةِ	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة 95%	P-value
فانكومايسين + ميروبينيم	5 (8.3%)	55 (91.7%)	-	-	-
فانكومايسين + بيبراسيللين/تازوباكتام	16 (25%)	48 (75%)	3.7	10.7-1.2	0.018

زادَ استخدامُ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام من خطرِ حدوثِ AKI بنسبةِ أرجحيَّةٍ 3.7 فاصل ثقة 95% (10.7–1.2) وبفرقٍ مهمٍ إحصائيًّاً (P=0.018) مقارنةً باستخدامِ مشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

4-2-2- العمرُ:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى 16% من المرضى بعمر ≥ 60 سنة، ولدى 18.4% من المرضى بعمر > 60 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (22) تأثيرَ العمرِ على حدوثِ AKI.

الجدول (22): تأثيرُ العمرِ على حدوثِ AKI

العمر	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة 95%	P-value
≥ 60 سنة (75 مريض)	12 (%16)	63 (%84)	-	-	-
> 60 سنة (49 مريض)	9 (%18.4)	40 (%81.6)	1.18	3-0.4	0.731

زادَ العمر الذي يزيدُ عن 60 سنة من خطرِ حدوثِ AKI بنسبةِ أرجحيَّةٍ 1.18 فاصل ثقة 95% (3–0.4) ولكن دونَ أهميَّةٍ إحصائيَّةٍ (P=0.731) مقارنةً بالعمر 60 سنة أو أصغر.

4-2-3- الجنس:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى 12.3% من المرضى الذكور، ولدى 22.1% من الإناث. يوضِّحُ الجدولُ (23) تأثيرَ جنسِ المريض على حدوثِ AKI.

الجدول (23): تأثيرُ جنسِ المريض على حدوثِ AKI

الجنس	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة 95%	P-value
الذكور (65 مريض)	8 (12.3%)	57 (87.7%)	-	-	-
الإناث (59 مريضة)	13 (22.1%)	46 (77.9%)	2.01	0.76-5.2	0.154

زادَ جنسُ الإناثِ من خطرِ حدوثِ AKI بنسبةِ أرجحيَّةٍ 2.01 فاصل ثقة 95% (0.76-5.2) ولكن دونَ أهميَّةٍ إحصائيَّةٍ (P=0.154) مقارنةً بالذكور.

4-2-4- مكانُ القبولِ في المستشفى:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى % من المرضى المقبولينَ في جناحِ المرضى، ولدى % من المرضى المعالجين في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ. يوضِّحُ الجدولُ (24) تأثيرَ مكان قبول المعلى حدوثِ AKI.

الجدول (24): تأثيرُ مكانِ القبول في المستشفى على حدوثِ AKI

مكانُ القبولِ	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة %95	P-value
جناحُ المرضى (90 مريض)	14 (%)	(%)	-	-	-
العناية المشدَّدة (34 مريض)	7 (%)	(%)			

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في متوسِّطِ العمرِ بينَ مجموعتي البحثِ (P>0.05). يوضِّحُ الجدولُ () مقارنةً لتوزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

4-2-5- شدَّةُ الإنتان:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى % من المرضى الذينَ تطوَّر لديهم صدمة إنتانيَّة. يوضِّحُ الجدولُ (25) والشكل () تأثيرَ شدَّةِ الإنتانِ على حدوثِ AKI.

الجدول (25): تأثيرُ شدَّةِ الإنتانِ على حدوثِ AKI

شدَّة الإنتان	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة %95	P-value
لا صدمة إنتانية (115 مريض)	(%16,5)19	96	-	-	-
صدمة إنتانية (9 مرضى)	(%22,2)2	7	1,44	7,5_0,3	0,662

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهمٌ إحصائيَّاً في متوسِّطِ العمرِ بينَ مجموعتي البحثِ (P>0.05). يوضِّحُ الجدولُ () مقارنةً لتوزُّعِ مجموعتي البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

4-2-6- جرعةُ الفانكومايسين:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى % من المرضى المعالجين بجرعةِ فانكومايسين ≥ 4 غرام/يوم، ولدى % من المرضى المعالجين بجرعةِ فانكومايسين > 4 غرام/يوم. يوضِّحُ الجدولُ (26) تأثيرَ جرعة الفانكومايسين على حدوثِ AKI.

الجدول (26): تأثيرُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI

جرعةُ الفانكومايسين	حدوث AKI (مريض)	لا AKI (مريض)	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة %95	P-value
≥ 4 غرام (103 مرضى)	11 (%10,7)	92(%89,3)	-	-	-
> 4 غرام (21 مريض)	10 (%47,6)	11(%52,4)	7,6	21,9_2,6	0,0002

4-2-7- عددُ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ:

حدثت أذيَّةُ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) لدى % من المرضى المعالجين بالمشاركةِ الدَّوائيَّةِ لمدَّةِ < 4 أيَّامٍ، ولدى % من المرضى المعالجين بالمشاركةِ الدَّوائيَّةِ لمدَّةِ 4-7 أيَّامٍ، ولدى % من المرضى المعالجين بالمشاركةِ الدَّوائيَّةِ لمدَّةِ > 7 أيَّام. يوضِّحُ الجدولُ (27) تأثيرَ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI.

الجدول (27): تأثيرُ عددِ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ على حدوثِ AKI

عددُ أيَّامِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ	حدوث AKI	لا AKI	نسبةُ الأرجحيَّةِ	فاصل ثقة %95	P-value
< 4 أيَّام (39 مريض)	(%12,8)5	(%87,2)34	-	-	-
4-7 أيَّام (76 مريض)	(%18,4)14	(%81,6)62	1,5	0,5_ 4,6	0,446
> 7 أيَّام (9 مرضى)	(%22,2)2	(%77,8)7	1,9	0,3_12,1	0,447

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

يوفِّرُ الفانكومايسين تغطيةً ضدَّ العواملِ الممرضةِ إيجابيَّةِ غرام فقط، لذلكَ عادةً ما تتمُّ مشاركتهُ مع صادِّ حيويٍّ ثانٍ يوفِّرُ تغطيةً ضدَّ العواملِ الممرضةِ سلبيَّةِ غرام عندَ استخدامهِ للعلاجِ التَّجريبي لمختلف أنواعِ الإنتاناتِ الجهازيَّةِ. في أغلبِ الأحيان، يُشارَكُ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أو سيفيبيم أو كاربابينيم. واحدةٌ من القيودِ الرَّئيسيَّةِ للعلاجِ التَّجريبي بالفانكومايسين هي السُّميَّةُ الكلويَّةُ. من المعروفِ تاريخيَّاً أنَّ البنسلين يرتبطُ بالتهابِ الكلية الخلالي [73]. من المُهمِّ فحصُ معدَّلاتِ حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ عندَ استخدامِ مجموعةٍ متنوِّعةٍ من المشاركاتِ الدَّوائيَّةِ مع الفانكومايسين. على هذا النحو، وجد عددٌ من الدراسات علاقةً قويَّةً بينَ معدَّلِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ والعلاجِ المُركَّب الذي يتكوَّنُ من مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام مقارنةً بالعلاجِ الذي يتكوَّنُ من مشاركةِ الفانكومايسين مع سيفيبيم أو كاربابينيم كما وردَ في التَّحليلِ التَّلوي الذي أجراه Luther وزملاؤهُ [7].

قارنت الدِّراسةُ الحاليَّةُ حدوثَ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بين مشاركةِ الفانكومايسين مع بيتا لاكتام واسعِ الطَّيفِ وهو البيبراسيللين–تازوباكتام من جهةٍ ومشاركةِ الفانكومايسين مع كاربابينيم (الميروبينيم) من جهةٍ أخرى. بلغَ معدَّلُ حدوثِ AKI في الدِّراسةِ 16.9%، وأظهرَ التَّحليلُ الإحصائيُّ أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام كانت مرتبطةً بزيادةٍ ذاتِ دلالةٍ إحصائيَّةٍ في حدوثِ AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (25% مقابل 8.3% على التوالي، p=0.013). حدثت

هذه النَّتيجةُ على الرُّغمِ من ملاحظةِ أنَّ المرضى في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم كانوا أكثرَ قبولاً في وحدةِ العناية المشدَّدةِ، وتلقوا المادَّةَ الظليلةَ أكثرَ.

أُبلِغَ عن معدَّلاتِ حدوثِ AKI تتراوحُ بين 5.5% إلى 46% في المرضى الذين يتلقُّونَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام وبين 0% و28% عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيتا لاكتام في تحليلٍ تلوي [79]. يمكنُ تفسيرُ هذا المجالِ الواسعِ من خلالِ الاختلافات في مجتمعِ الدِّراسةِ (من ناحيةِ اشتمالِ مرضى العنايةِ المشدَّدةِ أو المرضى الذينَ يعانونَ من مرضٍ كلويٍّ عندَ بدءِ العلاجِ) والمعاييرِ المُستخدَمةِ لتعريفِ AKI.

أظهرت دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ أجراها Balci وزملاؤُه [15] في تركيا على 402 من المرضى المقبولينَ في المستشفى معَ استبعادِ مرضى وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ والذين لديهم كرياتينين قاعدي > 2 مغ/دل والمصابينَ بالصدمةِ الإنتانيَّةِ أنَّ معدَّل حدوثِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ (AKI) أعلى بكثيرٍ عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (41.3%) مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (10.1%) (P <0.001). في دراسةِ Cannon وزملائهِ [14] في الولاياتِ المتَّحدةِ وهي دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ شملت 266 مريضاً من البالغين الذينَ ليس لديهم سوءُ وظيفةٍ كلويَّةٍ مسبقاً بما في ذلكَ المقبولين في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ، كانَ معدَّلُ حدوثِ AKI أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (25%) مقارنةً مع مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (9.5%) (P=0.008). في دراسةٍ حشديَّةٍ راجعةٍ أخرى من الولاياتِ المتَّحدةِ، من بينِ 208 مرضى تلقُّوا الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لمدَّةٍ ≤ 48 ساعةً، عانى 27 مريضاً (13%) من AKI المعرَّفةِ وفقَ معاييرِ KDIGO. كان معدَّلُ حدوثِ AKI هو 21.6% في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، و7.4% في مجموعةِ مشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم [16].

من ناحيةٍ أخرى، في دراسةِ Al Yami وزملائهِ [8] في الولاياتِ المتَّحدةِ والتي شملت 183 من المرضى البالغين الذين ليس لديهم سوءُ وظيفةٍ كلويَّةٍ معروفٌ بما في ذلكَ المرضى المقبولين في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ، كانَ معدَّلُ حدوثِ AKI أعلى ولكن دونَ فرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (7.41%) مقارنةً بمجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (5.33%). أظهرت دراسةُ Tookhi وزملائهِ [17] التي شملتِ 185 من المرضى البالغين الذين ليس لديهم سوءُ وظيفةٍ كلويَّةٍ معروفٌ بما في ذلكَ المرضى المقبولين في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ أنَّ معدَّلَ حدوثِ AKI أعلى ولكن دونَ فرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في مجموعةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم (21%) مقارنةً بمجموعةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام (10.4%).

في الدِّراسةِ الحاليَّةِ، كان المرضى الذين عولجوا بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أكثرَ عرضةً بنسبةِ 3.7 مرَّاتٍ لتطويرِ AKI مقارنةً بالذينَ عولجوا بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم. على غرارِ دراستنا، وجدت دراسةُ Rungkitwattanakul وزملائهِ [16] في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ أنَّ المرضى الذي تلقُّوا الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام كانوا أكثرَ عرضةً للإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ بمقدارِ 7 مرَّاتٍ مقارنةً بالمرضى الذي تلقُّوا الفانكومايسين مع الميروبينيم. وجدَ Robertson وزملاؤهُ [55] أنَّ مشاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام تزيدُ من خطرِ AKI بمقدارِ 6.8 مرَّاتٍ مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.

كانت النتيجة الهامة الوحيدة الواردة في دراستنا هي ارتفاع معدل الوفيات داخل المستشفى في مجموعة VAN–MEM (39.8٪) مقارنة بمجموعة VAN–TZP (23.5٪) مع P = 0.03. ربما يمكن أن يعزى هذا إلى حقيقة أن معظم المرضى في مجموعة VAN–MEM كانوا في حالة صحية حرجة مقارنة بعدد المرضى المصابين بأمراض خطيرة في مجموعة VAN–TZP (31.3 مقابل 18.5%؛ P = 0.06). قد يفسر هذا أيضًا السبب وراء ارتفاع معدل الإصابة بالقصور الكلوي الحاد، وإن لم يكن مهمًا، في مجموعة VAN–MEM نظرًا لأن الأمراض الخطيرة ترتبط بخلل وظيفي في الأعضاء، بما في ذلك ضعف الكلى [20].

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

1-4-الخُلاصةُ:

- بلـغَ معـدَّلُ حـدوثِ AKI فـي الدِّراسـةِ 16.9%، وأظهـرَ التَّحليـلُ الإحصـائيُّ أنَّ مشـاركةَ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام كانت مرتبطةً بزيادةٍ ذاتِ دلالةٍ إحصائيَّةٍ في حدوثِ AKI مقارنـةً بمشـاركةِ الفانكومايسـين مـع الميـروبينيم (25% مقابـل 8.3% علـى التـوالي، p=0.013). تترافقُ مشاركةُ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام بخطرٍ أعلى بـ 3.7 مرَّاتٍ لتطويرِ AKI مقارنةً بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.
- غالبيَّةُ حالاتِ أذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ في المرحلةِ 1 وفقاً لتصنيفِ KDIGO في كلتي مجموعتي البحث.
- كانَ متوسِّطُ المدَّةِ الزمنيَّةِ لحدوثِ AKI لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام أقلَّ بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بالمعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم.
- كانَ معدَّلُ الوفاةِ في المستشفى لدى المرضى المُعالَجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع الميروبينيم أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً مقارنةً بالمعالجين بمشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، دونَ فرقٍ في متوسِّطِ مدَّةِ الإقامةِ في المستشفى.

- العواملُ المؤثِّرةُ على تطوُّرِ AKI هي مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام، والقبولُ في وحدةِ العنايةِ المشدَّدةِ، والجرعاتُ الكبيرةُ من الفانكومايسين.

4-2- المُحدِّداتُ:

هناكَ عددٌ من القيودِ على هذه الدراسة:

- أولاً، لم يتمَّ قياسُ مستوى vancomycin trough.
- ثانياً، استبعدَ المرضى الذين لديهم أذية كلوية مزمنة.
- ثالثاً، لم تكن الدِّراسةُ قادرةً على فحصِ الآليَّةِ الكامنةِ وراءَ سببِ السُّميَّةِ الكلويَّةِ.

4-3-التَّوصيات:

- نقترحُ أن تُستَخدمَ بياناتنا، إلى جانبِ البياناتِ المنشورةِ الأخرى، لتوجيهِ الأطبَّاءِ في اختيارِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ. تماشياً مع التَّدابيرِ الأساسيَّةِ وبياناتِ الممارساتِ الصَّادرةِ عن المنظمات الوطنية، ينبغي أن يستمر اختيار الصادات الحيوية التجريبية على أساسِ أنماط الحساسية المحلية ومواقع الإنتانِ المشتبه به.
- تقترحُ نتائجُ الدِّراسةِ ضرورةَ الحَدِّ الآمنِ من استخدامِ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ المضادَّةِ للزائفة وتعزيز التخفيضِ (de-escalation) المُبكِّر، والتفكيرِ في اختيارِ مجموعاتٍ أخرى من الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ واسعةِ الطيفِ لتجنُّبِ مشاركةِ الفانكومايسين مع البيبراسيللين–تازوباكتام لتقليلِ خطرِ الإصابةِ بأذيَّةِ الكليةِ الحادَّةِ.
- تدعم نتائجنا الحاجةَ إلى إجراءِ دراساتٍ لاحقةٍ حولَ الآليَّةِ الكامنةِ وراءَ حدوثِ AKI عندَ مشاركةِ الفانكومايسين مع الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الأخرى.

المراجع

1. Kellum JA, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int 2012;2 (Suppl):1–138.
2. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter antimicrob. Agents Chemother 2013;57(2):734.
3. Petejova, N, et al. Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents-pathophysiology and biomarkers-a review. Int. J. Mol. Sci 2020, 21, 7115.
4. Klein EY, Sun L, Smith DL, Laxminarayan R. The changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: a national observational study. Am J Epidemiol. 2013; 177(7): 666–674.
5. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentrationtime profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2009; 49(4): 507–514.
6. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? Pharmacotherapy. 2014; 34(12): 1259–1268.
7. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin plus piperacillin–tazobactam and acute kidney injury in adults: a systematic review and meta analysis. Crit Care Med. 2018; 46(1):12–20.
8. Al Yami MS. Comparison of the incidence of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin–tazobactam or with meropenem. J Infect Public Health. 2017; 10(6): 770–773.
9. Rutter WC, Burgess DS. Incidence of acute kidney injury among patients treated with piperacillin–tazobactam or meropenem in combination with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62:7.

10. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia BJ, Kraemer DF, Jankowski CA. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin–tazobactam or cefepime. Pharmacotherapy. 2014; 34(7): 662–669.
11. Information P (2019) MERREM®, meropenem for intravenous injection. AstraZeneca Inc, Wilmington, DE
12. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: Impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(2):159–177.
13. Avedissian SN, Pais GM, Liu J, Rhodes NJ, Scheetz MH. Piperacillin-Tazobactam Added to Vancomycin Increases Risk for Acute Kidney Injury: Fact or Fiction? Clin Infect Dis. 2020; 71(2): 426-432.
14. Cannon, J.M.; Douce, R.W.; Grubbs, E.R.;Wills, C.B.; Khan, A.; Schmidt, E.M.;Wang, M.S. Comparison of Acute Kidney Injury during Treatment with Vancomycin and either Piperacillin-Tazobactam or Meropenem. Spartan Med. Res. J. 2017; 2, 6440.
15. Balci C, Uzun O, Arici M, Hayran SA, Yuce D, Unal S. Nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam combined with vancomycin: Should it be a concern? Int. J. Antimicrob. Agents 2018, 52: 180–184.
16. Rungkitwattanakul, D.; Ives, A.L.; Harriott, N.G.; Pan-Chen, S.; Duong, L. Comparative incidence of acute kidney injury in patients on vancomycin therapy in combination with cefepime, piperacillin-tazobactam or meropenem. J. Chemother. 2021; 34: 103–109.
17. Tookhi, R.F.; Kabli, N.A.; Huntul, M.A.; Thabit, A.K. Impact of combining vancomycin with piperacillin/tazobactam or with meropenem on vancomycin-induced nephrotoxicity. Intern. Emerg. Med. 2021; 16: 975–979.
18. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2012 USA: Antimicrobial Therapy, Inc. ; 2012.
19. Singer, M., *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016. 315: 801.
20. Soo A, Zuege DJ, Fick GH, et al. Describing organ dysfunction in the intensive care unit: a cohort study of 20,000 patients. *Crit Care*. 2019;23(1):186.
21. Palevsky PM. Endpoints for Clinical Trials of Acute Kidney Injury. Nephron. 2018;140(2):111-115.
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:R204.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11:R31.
24. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1482.
25. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009 Mar. 110(3):505-15.
26. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019 Nov 23. 394 (10212):1949-1964.

27. Panek R, Tennankore KK, Kiberd BA. Incidence, Etiology and Significance of Acute Kidney Injury in the Early Post Kidney Transplant Period. *Clin Transplant*. 2015 Oct 24.
28. Crabbs TA. Acute Kidney Injury (AKI)-The Toxicologic Pathologist's Constant Companion. Toxicol Pathol. 2018 Dec; 46(8):918-919.
29. David P. Basile, Melissa D. Anderson, and Timothy A. Sutton. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. Compr Physiol. 2012; 2(2): 1303-1353.
30. Kim, S.J.; Matsuoka, S.; Patti, G.J.; Schaefer, J. Vancomycin derivative with damaged D-Ala-D-Ala binding cleft binds to cross-linked peptidoglycan in the cell wall of Staphylococcus aureus. Biochemistry 2008, 47, 3822–3831.
31. Mitevska, E.; Wong, B.; Surewaard, B.G.J.; Jenne, C.N. The prevalence, risk, and management of methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in diverse populations across Canada: A systematic review. Pathogens 2021, 10, 393.
32. Kan,W.-C.; Chen, Y.-C.; Wu, V.-C.; Shiao, C.-C. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23, 2052.
33. Sinha Ray, A.; Haikal, A.; Hammoud, K.A.; Yu, A.S. Vancomycin and the risk of AKI: A systematic review and meta-analysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 11: 2132–2140.
34. Morales-Alvarez, M.C. Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. Adv. Chronic. Kidney Dis. 2020; 27: 31–37.
35. Jorgensen S.C.J, et al. A multicenter evaluation of vancomycin-associated acute kidney injury in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections. Infect. Dis. Ther. 2020; 9: 89–106.
36. Tantranont N, et al. Vancomycin associated tubular casts and vancomycin nephrotoxicity. Kidney Int. Rep. 2021; 6: 1912–1922.
37. Tantranont, N.; Obi, C.; Luque, Y.; Truong, L.D. Vancomycin nephrotoxicity: Vancomycin tubular casts with characteristic electron microscopic findings. Clin. Nephrol. Case Stud. 2019; 7: 66–72.
38. Kunming P, et al. Vancomycin associated acute kidney injury: A longitudinal study in China. Front. Pharmacol. 2021; 12: 632107.
39. Zamoner, W.; Prado, I.R.S.; Balbi, A.L.; Ponce, D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2019; 46: 292–301.
40. Filippone, E.J.; Kraft,W.K.; Farber, J.L. The nephrotoxicity of vancomycin. Clin. Pharmacol. Ther. 2017; 102: 459–469.
41. Bellos, I.; Pergialiotis, V.; Perrea, D.N. Kidney biopsy findings in vancomycin-induced acute kidney injury: A pooled analysis. Int. Urol. Nephrol. 2021; 54: 137–148.
42. Oktem, F.; Arslan, M.K.; Ozguner, F.; Candir, O.; Yilmaz, H.R.; Ciris, M.; Uz, E. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: Protection by erdosteine. Toxicology 2005; 215: 227–233.
43. Perazella, M.A.; Markowitz, G.S. Drug-induced acute interstitial nephritis. Nat. Rev. Nephrol. 2010; 6: 461–470.
44. Htike, N.L.; Santoro, J.; Gilbert, B.; Elfenbein, I.B.; Teehan, G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. Clin. Exp. Nephrol. 2012, 16, 320–324.
45. Pais G.Mm et al. Vancomycin-induced kidney injury: Animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention. Pharmacotherapy 2020; 40: 438–454.

46. Kwiatkowska E, et al. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 6109.
47. Li H, et al. Changes of renal transporters in the kinetic process of VCM-induced nephrotoxicity in mice. Toxicol. Res. 2021; 10: 687–695.
48. Aljefri, D.M.; Avedissian, S.N.; Rhodes, N.J.; Postelnick, M.J.; Nguyen, K.; Scheetz, M.H. Vancomycin area under the curve and acute kidney injury: A meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2019; 69: 1881–1887.
49. Flannery, A.H.; Bissell, B.D.; Bastin, M.T.; Morris, P.E.; Neyra, J.A. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. Crit. Care Med. 2020; 48: 912–918.
50. O'Donnell J.N, et al. 24-hour pharmacokinetic relationships for vancomycin and novel urinary biomarkers of acute kidney injury. Antimicrob. Agents Chemother. 2017; 61: e00416–e00417.
51. Bamgbola, O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: An update. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2016: 7: 136–147.
52. Blair M, Côté JM, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT. Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. Am J Nephrol. 2021; 52(2) :85-97.
53. Liu TJ, Lam JP. Piperacillin-tazobactam-induced acute interstitial nephritis with possible meropenem cross-sensitivity in a patient with osteomyelitis. Am J Health Syst Pharm. 2012; 69 (13): 1109.
54. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. Pharmacotherapy. 2014; 34(7): 670–6.
55. Robertson AD, Li C, Hammond DA, Dickey TA. Incidence of acute kidney injury among patients receiving the combination of vancomycin with piperacillin-tazobactam or meropenem. Pharmacotherapy. 2018; 38(12): 1184–93.
56. Blevins AM, Lashinsky JN, McCammon C, Kollef M, Micek S, Juang P. Incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillintazobactam, cefepime, or meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(5): e02658.
57. Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective comparison of acute kidney injury during treatment with the combination of piperacillin- tazobactam and vancomycin versus the combination of cefepime or meropenem and vancomycin. J Pharm Pract. 2017; 30(2): 209–213.
58. Kang S, Park J, Yu YM, Park MS, Han E, Chang MJ. Comparison of acute kidney injury and clinical prognosis of vancomycin monotherapy and combination therapy with beta-lactams in the intensive care unit. PLoS One. 2019; 14(6): e0217908.
59. Molina KC, Barletta JF, Hall ST, Yazdani C, Huang V. The risk of acute kidney injury in critically ill patients receiving concomitant vancomycin with piperacillin-tazobactam or cefepime. J Intensive Care Med. 2019; 35: 1434–8.
60. Buckley MS, Hartsock NC, Berry AJ, Bikin DS, Richards EC, Yerondopoulos MJ, et al. Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin/tazobactam or cefepime in the intensive care unit. J Crit Care. 2018 Dec 1; 48: 32–8.
61. Hammond DA, Smith MN, Painter JT, Meena NK, Lusardi K. Comparative incidence of acute kidney injury in critically ill patients receiving vancomycin with concomitant piperacillin- tazobactam or cefepime: a retrospective cohort study. Pharmacotherapy. 2016 May; 36(5): 463–71.

62. Schreier DJ, Kashani KB, Sakhuja A, Mara KC, Tootooni MS, Personett HA, et al. Incidence of acute kidney injury among critically ill patients with brief empiric use of antipseudomonal β-lactams with vancomycin. Clin Infect Dis. 2019 Apr 24; 68(9): 1456–62.
63. Karino S, Kaye KS, Navalkele B, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al. Epidemiology of acute kidney injury among patients receiving concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam: opportunities for antimicrobial stewardship. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(6): 3743–50.
64. Navalkele B, Pogue JM, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime. Clin Infect Dis. 2017 Jan 15; 64(2): 116–23.
65. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(1): 309–16.
66. Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin area under the curve and acute kidney injury: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019; 69(11): 1881–7.
67. Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, Hand S, Thomas Z, McDonald JR. Acute renal failure associated with vancomycin and beta-lactams for the treatment of osteomyelitis in diabetics: piperacillin-tazobactam as compared with cefepime. Clin Microbiol Infect. 2014 Jun; 20(6): O384–9.
68. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. Ann Pharmacother. 2012 Nov; 46(11): 1477– 83.
69. Rutter WC, Hall RG, Burgess DS. Impact of total body weight on rate of acute kidney injury in patients treated with piperacillin-tazobactam and vancomycin. Am J Health Syst Pharm. 2019 Aug 1; 76(16): 1211–7.
70. Rutter WC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with IV beta-lactam/betalactamase inhibitor combinations. Pharmacotherapy. 2017; 37(5): 593–8.
71. Kane-Gill SL, Ostermann M, Shi J, Joyce EL, Kellum JA. Evaluating renal stress using pharmacokinetic urinary biomarker data in critically ill patients receiving vancomycin and/or piperacillin-tazobactam: a secondary analysis of the multicenter sapphire study. Drug Saf. 2019 Oct; 42(10): 1149–55
72. German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Sep 1; 61(1): 32–40.
73. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Dec 7; 12(12): 2046–9.
74. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america. Clin Infect Dis. 2016 May 15; 62(10): e51–77.
75. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions-a viewpoint of experts. Intensive Care Med. 2020 Feb; 46(2): 236–44.
76. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(2): 859–64.

77. Redahan L, Murray PT. Novel biomarkers of drug-induced kidney injury. Clin Pharmacol Ther. 2018 Mar; 103(3): 396–8.
78. Rybak MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020; 77(11): 835–64.
79. Giuliano CA, Patel CR, Kale-Pradhan PB. Is the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Associated with Development of Acute Kidney Injury? A Meta-analysis. Pharmacotherapy. 2016;36:1217-28.
80.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن مقارنةُ الأذيَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين بالمشاركةِ مع الميروبينيم أو البيبراسيللين–تازوباكتام، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سيتمّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن يتمَّ نشرُ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور قصي حسن

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. سندس عاروب

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

مقارنةُ الأذيَّةِ الكلويَّةِ للفانكومايسين بالمشاركةِ مع الميروبينيم أو البيبراسيللين تازوباكتام

د. سندس عاروب

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
مكانُ القبول في المستشفى:		
السَّوابقُ المرضيَّةُ والأمراضُ المرافقةُ:		
مشاركةُ الفانكومايسين مع: البيبراسيللين–تازوباكتام: المروبينيم:		
استطباب التغطية الإنتانيَّةِ:		
صدمة إنتانيَّة:		
الأدويةِ المستخدمةُ التي قد تحملُ سميَّةً كلويَّةً:		
مشاركةُ الفانكومايسين مع: كرياتينين المصل (مغ/دل): تصفيةُ الكرياتينين (%):		

جرعةُ الفانكومايسين اليوميَّةُ:
مدَّةُ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ: الفانكومايسين: البيبراسيللين–تازوباكتام/الميروبينيم: المشاركةُ الدوائيَّةُ:
الأذية الكلويَّة الحادَّة
حدوث:
الشدَّة:
وقتُ الحدوثِ بدءً من المشاركةِ الدَّوائيَّةِ:
النتائجُ الثانويَّةُ
وفاة في المستشفى: مدَّةُ البقاءِ في المستشفى:

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Vancomycin is associated with an increased risk of acute kidney injury (AKI). There is conflicting evidence regarding the risk of AKI when vancomycin is combined with an anti-pseudomonal beta-lactam.

Aim: This study aims to determine the comparative incidence of AKI when vancomycin is combined with piperacillin-tazobactam or meropenem.

Materials and methods: A cross-sectional study, conducted at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between December 2022 and December 2023. The study included adult patients receiving the combination of vancomycin and piperacillin-tazobactam or meropenem for at least 72 hours. Patients with baseline renal dysfunction were excluded. The primary outcome was the incidence of AKI during or within 72 hours of completing antibiotic therapy, defined as an absolute increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dL or ≥ 50% increase from baseline. Secondary outcomes included time to AKI development, mortality, and length of hospitalization. Risk factors for the development of AKI were also examined.

Results: A total of 124 patients were evaluated. There was a significantly higher incidence of AKI in the piperacillin-tazobactam group compared to meropenem (25% vs. 8.3%; p=0.013). The mean time to AKI onset was significantly shorter with piperacillin-tazobactam compared to meropenem (3

vs. 7 days; p=0.038). The combination of vancomycin and piperacillin-tazobactam was associated with 3.7-fold increased risk of developing AKI (OR 3.7; 95% CI 1.2-10.7) compared to vancomycin and meropenem combination. Vancomycin doses >4 g/day was a risk factors for developing AKI (OR 8.7; 95% CI 1.04-72.94).

Conclusion: The combination of vancomycin and piperacillin-tazobactam increases the risk of AKI when compared to vancomycin with meropenem in acutely ill adults.

Keywords: acute kidney injury, nephrotoxicity, combination, meropenem, piperacillin-tazobactam, vancomycin

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

Comparison of the Nephrotoxicity of Vancomycin in Combination with Meropenem or Piperacillin/Tazobactam

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

Graduate student preparation

Sondus Aroub

Supervisor

Prof. Dr. Khosay Hasan

2023