



Aleksandra Bule (Aitullina)

**Kolistīna lietošanas prakse
un nefrotoksicitāte kritiski slimiem
pacientiēm ar karbapenēmu rezistentu
gramnegatīvo baktēriju infekciju**

Promocijas darbs zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – klīniskā farmācija

Rīga, 2023

Aleksandra Bule (Aitullina)

ORCID 0000-0003-2761-7636

Kolistīna lietošanas prakse
un nefrotoksicitāte kritiski slimiem
pacientiēm ar karbapenēmu rezistentu
gramnegatīvo baktēriju infekciju

Promocijas darbs zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes
Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – klīniskā farmācija

Promocijas darba vadītājas:

Dr. med. profesore **Santa Purviņa**, RSU Farmakoloģijas katedra, Latvija
Dr. med. profesore **Angelika Krūmiņa**, RSU Infektoloģijas katedra, Latvija

Rīga, 2023

Anotācija

Ievads. Kolistīns ir polimiksīnu grupas antibakteriāls līdzeklis, kas netika lietots sistēmisku infekciju ārstēšanai daudzus gadus neirotoksicitātes un nefrotoksicitātes riska dēļ. Mūsdienās to lieto jau vairākās valstīs, to starpā arī Latvijā, kritiski slimu pacientu grupā multirezistentu gramnegatīvo (Gr-) bakteriālu infekciju izplatības dēļ. Diemžēl pašlaik nav daudz pieejamu alternatīvu šo infekciju ārstēšanai, un mums ir jāpievērš īpaša uzmanība esošo līdzekļu pareizai lietošanai, kas ietver sevī arī pareizu dozēšanu, lai mazinātu potenciālu kolistīna rezistences attīstību. Šis aspekts bija viens no mūsu pētījuma iemesliem, jo līdz šim nebija publicētu datu par Latvijas praksi un ilgu laiku bija pieejamas atšķirīgas dozēšanas rekomendācijas dažādos avotos, it īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru funkcionālo stāvokli.

Lai sasniegtu vēlamu efektu, kolistīnu lieto augstās devās, un tā mērķa terapeitiskā koncentrācija asins plazmā, pēc literatūras datiem, varētu pārklāties arī ar toksisku koncentrāciju. Pašlaik ir aktuāli izpētīt potenciāli modificējamus kolistīna nefrotoksicitātes riska faktorus, tādus kā zāļu mijiedarbības ar citiem potenciāli nefrotoksiskiem aģentiem, ņemot vērā ne tikai vienlaikus lietošanas faktu, bet arī lietošanas ilgumu, par ko iepriekš publicētos pētījumos parasti nav ziņots. Saistībā ar minēto aktualitāti **ši darba mērķis** ir izpētīt kolistīna lietošanas praksi un nefrotoksicitātes riska faktorus vienā no Latvijas lielākajām terciārajām slimnīcām.

Materiāli un metodes. Retrospektīvajā kohortu pētījumā tika iekļauti pieaugušie pacienti, kas tika stacionēti intensīvas aprūpes vienībā 2015.–2018. gadā un kas saņēma parenterālu kolistīna terapiju multirezistentu Gr- bakteriālu infekciju ārstēšanai vismaz 72 stundas. No slimības vēsturēm tika apkopota šāda informācija: pacienta demogrāfiskie dati (vecums, dzimums), stacionēšanas dati (iemesls, ilgums, iznākums), klīniskie dati (pacienta diagnozes), asins bioķīmijas un bakterioloģiskie dati, kolistīna lietošanas prakse (dozēšana, ilgums), vienlaikus ar kolistīnu lietoti antibakteriāli līdzekļi un potenciāli nefrotoksiskie medikamenti. Pacienti tika sagrupēti pēc nieru funkcionālā stāvokļa kolistīna terapijas sākšanas brīdī un tās laikā. Pacientiem bez nieru aizstājterapijas (NAT) kolistīna sākšanas laikā un ar strauju seruma kreatinīna pieaugumu kolistīna terapijas laikā tika pētīti akūtas nieru mazspējas riska faktori, salīdzinot ar pacientiem bez nieru mazspējas.

Rezultāti. Tika analizēti 111 pacientu gadījumi jeb 117 kolistīna lietošanas epizodes, jeb 1697 kolistīna terapijas dienas. Vairāk nekā puse pacientu bija vīrieši (71 no 111 jeb 64 %). Vidējais pacientu vecums bija 61,2 gadi. Visbiežākās diagnozes bija pneimonija, subarahnoidāla hemorāģija un akūts koronārs sindroms. Hospitalizēšanas ilguma mediāna bija 44 dienas, un karbapenēmu rezistentas baktērijas izolācijas dienas mediāna – 13. Visbiežāk

kolistīns tiek nozīmēts *Acinetobacter baumannii* izraisītas pneimonijas ārstēšanai. Kolistīna terapijas ilguma mediāna bija 11 dienas (min.-max: 3–58) ar kumulatīvās devas mediānu 78 miljoni vienību (MV) vienā ārstēšanas epizodē. 22 (19 %) kolistīna terapijas epizodēs pacientiem kolistīna lietošanas sākšanas brīdī bija NAT, un 26 (22 %) gadījumos pacientiem bija pavājināta nieru funkcija.

Parasti rekomendētā kolistīna dozēšanas shēma ir piesātinoša deva, kas ir vienāda ar 9 MV, kam seko 9 MV diennakts deva, kura ir sadalīta 2–3 ievadīšanas reizēs. Lielākā daļa pacientu saņēma rekomendēto piesātinošo devu 9 MV (63,2 %), bet pārējie pacienti saņēma samazinātu piesātinošo devu, piemēram, ar 6 MV, vai terapija tika sākta uzreiz ar uzturošo devu. Pacientiem ar pavājinātu nieru funkcionālo stāvokli bija vislielākā varbūtība nesaņemt standarta piesātinošo devu (17 no 26 gadījumiem jeb 65 %), salīdzinot ar pārējām grupām ($p = 0,013$). Uzturošās devas izvēle arī bija saistīta ar pacienta nieru funkcionālo stāvokli. Kolistīna dozēšana 62 % (1047/1697) no visām kolistīna terapijas dienām bija atbilstoša rekomendētām devām. Potenciālu pārdozēšanu visbiežāk novēroja pacientiem ar vidēju nieru funkcionālo stāvokli (GFĀ 30–59 ml/min.), kad pacients saņēma standarta kolistīna devu 9 MV/dienā samazinātas devas vietā. Savukārt potenciāli zemāka kolistīna deva bija sastopama gandrīz visās nieru funkcionālā stāvokļa grupās.

24 no 87 gadījumiem (27,6 %) tika konstatēts akūts nieru bojājums kolistīna terapijas laikā, kas atbilst RIFLE kritērijiem (seruma kreatinīns pieaug vismaz 1,5 reizes no bāzes līmeņa). Dienu skaita mediāna (Q1; Q3) no kolistīna terapijas uzsākšanas līdz seruma kreatinīna pieaugumam virs 50 % bija 8 dienas, un kolistīna kumulatīvās devas mediāna – 68 MV. Šajā pētījumā tika atrasta statistiski ticama negatīva korelācija starp seruma kreatinīna pieaugumu (akūta nieru bojājuma (ANB) smaguma pakāpi) un pacienta vecumu (Spīrmena korelācijas koeficients $-0,578$, $p = 0,004$), kā arī bāzes līmeņa kreatinīnu (Spīrmena korelācijas koeficients $-0,783$, $p < 0,001$). Bieži vienlaikus ar kolistīnu pacienti saņēma vismaz vienu potenciāli nefrotoksisku medikamentu (69 no 87 gadījumiem jeb 79 %), kas bija cilpas diurētisks līdzeklis, nesteroids pretiekaisuma līdzeklis (NPL) vai vankomicīns. Netika atrastas asociācijas starp šo līdzekļu lietošanu un kolistīna nefrotoksicitātes risku. Analizējot potenciālus kolistīna izraisīta ANB riska faktorus, izmantojot vienfaktora loģistiskās regresijas analīzi, tika konstatēts, ka piesātinošā deva 9 MV paaugstina ANB risku (OR = 4,31, $p = 0,029$), bet, ņemot vērā ļoti plašo 95 % ticamības intervālu (1,16–16,0), šis risks varētu būt zemāks. Savukārt karbapenēma vienlaikus lietošana tika parādīta kā protektīvs faktors (OR 0,37; TI 0,14–0,97; $p = 0,044$). Analizējot šos datus ar daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīzi, ir redzams, ka piesātinošā deva kā riska faktors saglabājas, bet karbapenēmu protektīvais efekts neapstiprinājās.

Secinājumi. Kolistīna dozēšana bija atbilstoša rekomendētām uzturošām devām 62 % no kolistīna terapijas dienām, kā arī 63 % kolistīna ārstēšanas epizožu tika uzsāktas ar standarta piesātinošo devu. Kolistīna izraisīta ANB incidence pētījuma centrā ir zemāka par publicētu mediāno kolistīna izraisīta ANB incidenci Eiropas reģionos un vienāda ar 27,6 %. Netika konstatēti potenciāli modificējami kolistīna nefrotoksicitātes riska faktori, jo kolistīna izraisīta ANB risks neasociējas ar vienlaikus lietotiem potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem vai kolistīna kumulatīvo devu. Pacienti ar kolistīna inducētu ANB biežāk saņēma standarta kolistīna piesātinošo devu, kā arī ANB pakāpe bija smagāka gados veciem pacientiem ar sliktāku nieru funkcionālo stāvokli terapijas sākumā.

Atslēgvārdi: kolistīns, *Acinetobacter baumannii*, intensīvās aprūpes vienība, nefrotoksicitāte, akūta nieru mazspēja.

Abstract

Colistin Use Pattern and Nephrotoxicity in Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections

Introduction. Colistin is an antibacterial agent of the polymyxin group, which was not used for the treatment of systemic infections for many years due to the risk of neuro- and nephrotoxicity. Nowadays, it is already used in several countries, including Latvia, to treat critically ill patients due to the increased prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Unfortunately, there are currently not many available alternatives for the treatment of these infections, and we must pay special attention to the proper use of existing agents, including the proper dosing of this drug, to minimize the potential development of colistin resistance. This aspect was one of the reasons for our study because, until now, there were no published data on Latvian practices. For a long time, different dosage recommendations were available in different sources of information, especially for patients with impaired kidney function.

To achieve the desired effect, colistin is used in high doses. According to the literature, the target therapeutic concentration in the blood plasma could overlap with the toxic concentration. It is important to investigate potentially modifiable risk factors for colistin nephrotoxicity, such as drug interactions with other nephrotoxic drugs. This investigation should not only consider the fact of co-administration with other potentially nephrotoxic substances but also the duration of this co-administration, a factor that has generally been overlooked in previously published studies. Considering the aforementioned importance, the aim of this study is to examine the practice of colistin use and the risk factors for nephrotoxicity in a large tertiary hospital in Latvia.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted, involving adult patients admitted to an intensive care unit between 2015 and 2018, who received parenteral colistin therapy for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections for at least 72 hours. The study gathered the following information from medical records: patient demographic data (age, gender), hospitalization details (reason, duration, outcome), clinical information (patient diagnoses), blood biochemistry and microbiological data, details of colistin usage (dosing, duration), concurrent administration of antibacterial agents, and potentially nephrotoxic drugs used in conjunction with colistin. Patients were categorized based on their kidney function at the time of and during the initiation of colistin therapy. The study focused on patients without renal replacement therapy (RRT) at the onset of colistin treatment and those experiencing a rapid increase in serum creatinine levels during colistin therapy. The aim was to

investigate the risk factors for acute renal failure in these patients compared to those without colistin-associated renal failure.

Results. 111 patients or 117 episodes of colistin use or 1697 days of colistin therapy were analysed. More than half of the patients were men (71 out of 111 or 64 %). The average age of the patients was 61.2 years. The most common diagnoses were pneumonia, subarachnoid haemorrhage, and acute coronary syndrome. The median duration of hospitalization was 44 days and the median day of carbapenem-resistant bacteria isolation was 13. Colistin was most often prescribed for the treatment of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. The median duration of colistin therapy was 11 days (min-max: 3–58) with a median cumulative dose of 78 million units (MU) per treatment episode. In 22 (19 %) episodes of colistin treatment, patients had RRT at the time of colistin initiation and in 26 (22 %) patients had decreased renal function.

A generally recommended dosage regimen for colistin is a loading dose equal to 9 MU followed by a daily dose of 9 MU divided into 2–3 administrations. The majority of patients received a loading dose of 9 MU (63.2 %), while the remaining patients either received a reduced loading dose (3–6 MU) or immediately started therapy with a maintenance dose. Patients with impaired renal function had the highest probability of not receiving the standard loading dose (17 out of 26 cases or 65 %) compared to the other groups ($p = 0.013$). The choice of maintenance dose was also related to the patient's renal functional status. Colistin dosing in 62 % (1047/1697) of all days of colistin therapy was in accordance with recommended doses and in 62 % (13/21) cases. Potential overdoses were most often observed in patients with moderate renal functional status (GFR 30–59 ml/min), in which the patient received a standard colistin dose of 9 MU/day instead of a reduced dose. On the other hand, a potentially lower dose of colistin was found in almost all groups of renal functional status.

24 of 87 cases (27.6 %) had acute kidney injury (AKI) during colistin therapy that met RIFLE criteria (serum creatinine increased by at least 1.5 times from baseline). The median number of days (Q1; Q3) from initiation of colistin therapy to an increase in serum creatinine above 50 % was 8 days and the median cumulative dose of colistin was 68 MU. A statistically significant negative correlation was found between serum creatinine increase (AKI severity) and patient age (Spearman's correlation coefficient -0.578 , $p = 0.004$) as well as baseline creatinine (Spearman's correlation coefficient -0.783 , $p < 0.001$). Patients frequently received at least one potentially nephrotoxic agent (69 of 87, or 79 %) concurrently with colistin, which was a loop diuretic, nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), or vancomycin. No associations were found between the use of these agents and the risk of colistin nephrotoxicity. Analysing the potential risk factors of colistin AKI, using univariate logistic regression

analysis, it was found that the loading dose of 9 MU increases the risk of AKI (OR = 4.31, $p = 0.029$), but taking into account a very wide 95 % confidence interval (1.16–16.0), this risk could be lower. On the other hand, the simultaneous use of carbapenem was shown as a protective factor (OR 0.37; CI 0.14–0.97; $p = 0.044$). Analysing this data with multivariate logistic regression analysis, it can be seen that loading dose remains as a risk factor, but the protective effect of carbapenems was not confirmed.

Conclusions. Colistin dosing was consistent with recommended maintenance doses on 62 % of colistin treatment days, and 63 % of colistin treatment episodes were initiated with a standard loading dose. The incidence of colistin AKI in the study center is lower than the published median incidence of colistin AKI in European regions and is equal to 27.6 %. No potentially modifiable risk factors mitigating colistin nephrotoxicity were found, as the risk of colistin AKI is not associated with co-administered potentially nephrotoxic medications or the cumulative dose of colistin. Patients with colistin-induced AKI more often received the loading dose of colistin, and the degree of AKI was more severe in elderly patients with the worst baseline renal functional status.

Keywords: colistin, *Acinetobacter baumannii*, intensive care unit, nephrotoxicity, acute kidney injury.

Satura rādītājs

Anotācija	2
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	10
Ievads	
Darba mērķis.....	14
Darba uzdevumi.....	14
Darba hipotēzes	15
Darba novitāte.....	15
1. Literatūras apskats	16
1.1. Karbapenēmu rezistentu gramnegatīvo baktēriju infekcijas	16
1.2. Polimiksīnu grupas antibakteriālie līdzekļi.....	17
1.3. Kolistīna farmakokinētika un farmakodinamika.....	21
1.4. Kolistīna dozēšanas rekomendācijas, uzturošā un piesātinošā deva.....	22
1.5. Kolistīna terapeitiskais zāļu monitorings	25
1.6. Kolistīna nefrotoksicitāte	27
1.7. Kolistīna neirotoksicitāte	29
1.8. Kolistīna rezistence	30
1.9. Kolistīna kombinēta terapija	31
1.10. Kolistīna un citu antibakteriālo līdzekļu sinerģisma pētījumi <i>in vitro</i>	32
1.11. Klīniski pētījumi par potenciāli sinerģisko līdzekļu lietošanu kombinācijā ar kolistīnu.....	35
1.12. Kolistīns inhalācijās MPV asociētas pneimonijas ārstēšanā.....	37
1.13. Alternatīva antibakteriālā terapija	38
1.14. Starptautiskās rekomendācijas optimālai kolistīnu lietošanai.....	42
2. Materiāli un metodes	44
2.1. Pētījums dizains un apkopotie dati	44
2.3. Nieru funkcionālais stāvoklis pirms un kolistīna terapijas laikā.....	46
2.4. Statistiskā analīze.....	49
3. Rezultāti.....	51
3.1. Demogrāfiskie un klīniskie dati	51
3.2. Bakterioloģiskie dati	52
3.3. Kolistīna lietošanas gadījumu raksturojums	54
3.3.1. Kolistīna terapijas ilgums.....	55
3.3.2. Piesātinošā deva	56
3.3.3. Uzturošā deva.....	57
3.4. Ar kolistīnu asociēts akūts nieru bojājums	60
3.4.1. Potenciāli nefrotoksisku vielu lietošana vienlaikus ar kolistīnu	66
3.4.2. Vienfaktora un multifaktoru kolistīna izraisīta ANB loģistiskās regresijas analīze.....	68
3.4.3. Vienlaikus ar kolistīnu lietota vankomicīna terapeitiskais zāļu monitorings.....	68
4. Diskusija.....	70
4.1. Pētījumu populācijas un kolistīna lietošanas prakses raksturojums.....	70
4.2. Kolistīna nefrotoksicitātes incidence salīdzinājumā ar citiem pasaules reģioniem ...	74
4.3. Kolistīna nefrotoksicitātes potenciāli risku veicinoši un mazinoši faktori	77
4.4. Pētījuma ierobežojumi	81

Secinājumi	82
Praktiskās rekomendācijas	83
Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu	84
Literatūras saraksts	85
Pielikumi	96
1. pielikums	97
2. pielikums	98
3. pielikums	99
4. pielikums	105
5. pielikums	106

Darbā izmantotie saīsinājumi

AKE-I	angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i> (akūta nieru bojājuma tīkls)
ANB	akūts nieru bojājums
AN69 ST	<i>acrylonitrile 69 surface treated</i> (virsmā apstrādāta ar akrilnitrilu 69)
ARB	angiotensīna receptoru blokatori
ARC	<i>augmented renal clearance</i> (pastiprināts nieru klīrenss)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AUC	<i>area under the curve</i> (laukums zem koncentrācijas un laika līknes)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (hroniskas nieru slimības epidemioloģiskā sadarbība)
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> (Klīnisko un laboratorijas standartu institūts)
CMS	<i>colistimethate sodium</i> (nātrija kolistimetāts)
CrCl	<i>creatinine clearance</i> (kreatinīna klīrenss)
CRP	C reaktīvais proteīns
Css	<i>steady-state concentration</i> (stabila stāvokļa koncentrācija)
CVVH	<i>continues veno-venous hemofiltration</i> (nepārtrauktā venovenozā hemofiltrācija)
CVVHD	<i>continues veno-venous hemodialysis</i> (nepārtrauktā venovenozā hemodialīze)
CVK	centrālais venozais katetrs
Dab	diaminosviestskābe
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> (Eiropas Antibakteriālo līdzekļu jutības noteikšanas komiteja)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (ASV Pārtikas un zāļu pārvalde)
GFĀ	glomerulu filtrācijas ātrums
Gr-	gramnegatīvais
HD	hemodialīze
HNS	hroniska nieru slimība
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
HSM	hroniska sirds mazspēja

IAV	intensīvās aprūpes vienība
IHD	intermitējoša hemodialīze
IMP	pret imipenēmu aktīva metalo-bēta-laktamāze
IQR	<i>interquartile range</i> (starpkvartīļu intervāls)
ITP	intensīvās terapijas palāta
KBA	kolistīna bāzes aktivitāte
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (nieru slimība: kopējā iznākuma uzlabošana)
KPK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemāze
KVV	koloniju veidojošā vienība
Leu	leicīns
LPS	lipopolisaharīds
MBL	metalo-bēta-laktamāze
MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i> (minimālā inhibējošā koncentrācija)
MPV	mākslīgā plaušu ventilācija
MV	miljons vienību
MVL	membrānas virsmas laukums
NAPD	nepārtraukta ambulatorā peritoneālā dialīze
NAT	nieru aizstājterapija
NDM bēta laktamāze	Ņūdeli metalo-bēta-laktamāze
NNAT	nepārtraukta nieru aizstājterapija
NPL	nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis
OCTN2	karnitīna/organiskā katjona transportieris 2
OprD	<i>outer membrane porin D</i> (ārējās membrānas porīns D)
OXA	oksalināze
PAH	primāra arteriālā hipertensija
PEPT2	cilvēka peptīdu transportieris 2
Phe	fenilalanīns
PK	<i>pharmacokinetic</i> (farmakokinētika)
PD	<i>pharmacodynamic</i> (farmakodinamika)
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes
PVO	slimnīca Pasaules Veselības organizācija

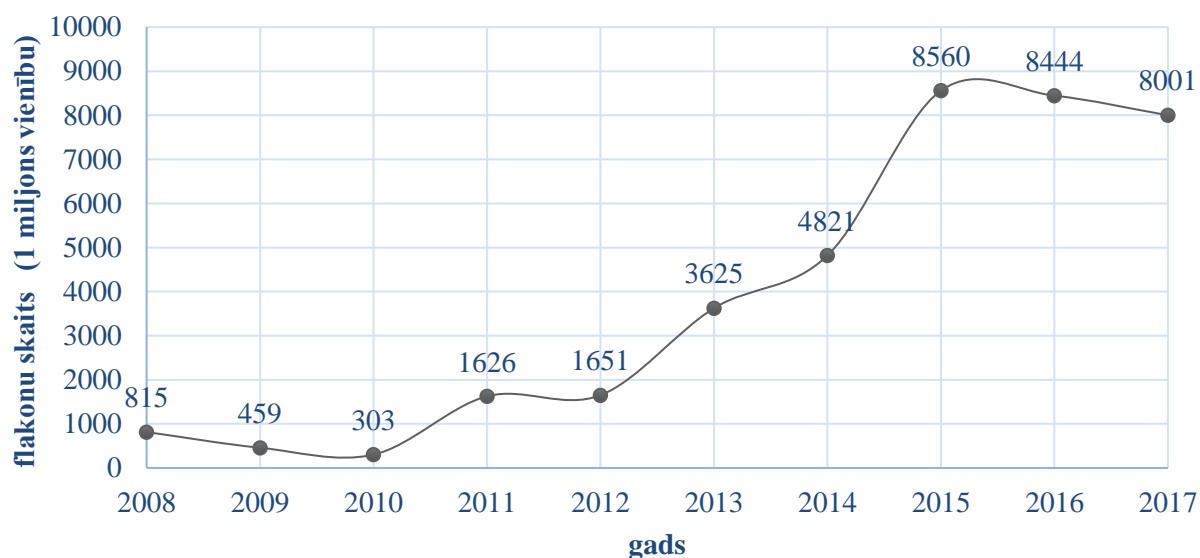
RIFLE	<i>Risk – Injury – Failure – Loss – End-stage renal disease</i> (risks-bojājums-mazspēja-zudums-gala stadijas nieru slimība)
RKP	randomizēts klīniskais pētījums
Scr	seruma kreatinīns
SD	standarta deviācija
SIAS	sistēmiskā iekaisuma atbildes reakcijas sindroms
SPM	Sanpaulu metalo-bēta-laktamāze
SV	starptautiskā vienība
T _{1/2}	eliminācijas pusperiods
Thr	treonīns
TI	ticamības intervāls
TZM	terapeitiskais zāļu monitorings
TRI-SUL	trimetoprimis/sulfametaksazols
Vd	<i>volume of distribution</i> (izplatīšanas tilpums)
VIM bēta-laktamāze	Veronas integronu metalo-bēta-laktamāze

Ievads

Kolistīns ir viens no pēdējās rindas antibakteriāliem līdzekļiem, ko lieto multirezistento gramnegatīvo (Gr-) baktēriju infekciju ārstēšanai, tāpēc to var pieskaitīt pie tā sauktajiem rezerves antibakteriāliem līdzekļiem, kuriem it īpaši svarīga ir uzmanīga un racionāla lietošana. To dozēšana un lietošanas ilgums mēdz variēt dažādu valsts lokālajās praksēs, un zinātniskā interese par kolistīna farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu pēdējos gadu desmitos ir ļoti liela [1], [2], [3], [4]. Turklāt pēdējos gados pieauga publikāciju skaits par kolistīna nefrotoksicitātes attīstības mehānismiem un to potenciāliem nefroprotektīviem faktoriem, lielākoties preklīniskajos pētījumos, bet skaidru rekomendāciju šajā jomā joprojām nav [5]. Salīdzinoši populāras kolistīna izpētes tēmas ir arī kolistīna rezistence un alternatīvie antibakteriālie līdzekļi [6].

Rezerves antibakteriālo līdzekļu neracionālai lietošanai, tostarp neatbilstoši dozēšanai, varētu būt ļoti nopietnas sekas gan konkrētam pacientam, gan sabiedrībai kopumā, piemēram, bakteriālas rezistences attīstība pret šo līdzekli. Ir svarīgi apkopot informāciju par lokālo situāciju, it īpaši medicīnas centrā ar diezgan augstu kolistīna patēriņu, jo tas var palīdzēt izvērtēt šo līdzekļu lietošanas atbilstību mūsdienu prasībām, pievērst uzmanību potenciālām problēmām, asociētām ar šo terapiju, un veidot lokālas rekomendācijas to lietošanas optimizācijai.

Kolistīns pieder pie potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem ar ievērojamu renālo klīrensu, un to dozēšana varētu būt īpaši sarežģīta, jo prasa ciešu nieru funkcijas uzraudzību visā terapijas laikā un laicīgu zāļu devu pielāgošanu nieru funkcionālā stāvokļa izmaiņu gadījumā. Vairākas zinātnieku grupas pēta nefrotoksicitātes incidenci un to veicinošos faktoros jau vairāk nekā 20 gadus [1], [7]. Tas bija arī mūsu pētījumā sekundārais mērķis, jo nefrotoksicitātes faktori joprojām ir ļoti daudzveidīgi un pretrunīgi. Lai gan kolistīns bija plaši pētīts un lietots citās Eiropas valstīs jau 21. gadsimta pirmajos gados [8], Latvijas slimnīcās tajā laika posmā kolistīns netika tik plaši lietots. Savukārt no 2015. gada ir novērots straujš kolistīna lietošanas pieaugums vienā no lielākajām terciārajām Rīgas slimnīcām, ko var izskaidrot ar multirezistento Gr- baktēriju infekciju izplatības pieaugumu šajā laika posmā, tāpēc šī tēma Latvijā ir kļuvusi īpaši aktuāla tieši tagad (1. attēls).



1. attēls. **Kolistīna patēriņš Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā, flakonos (1 MV)**

Darba mērķis

Kolistīna lietošanas prakses un nefrotoksicitātes riska faktoru izpēte vienā no Latvijas lielākajām terciārajām slimnīcām.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Izpētīt kolistīna galvenās lietošanas indikācijas un iespēju robežās bakterioloģiskās eradikācijas incidenci kolistīna lietošanas laikā.
2. Analizēt kolistīna dozēšanas atbilstību zāļu ražotāja un starptautisko vadlīniju rekomendācijām, kas ietver arī pacientu grupu identificēšanu ar visbiežāko neracionālo kolistīna lietošanu.
3. Izvērtēt kolistīna izraisīta akūta nieru bojājuma (ANB) incidenci un tā potenciālos riska faktorus.
4. Identificēt visbiežākās kolistīna kombinācijas ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem un potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem, kā arī iespēju robežās analizēt to lomu kolistīna terapijas drošumā.
5. Pārbaudīt koncentrācijas atbilstību mērķa intervālam medikamentiem ar pieejamiem terapeitisko zāļu monitoringa (TzM) datiem un šo medikamentu iespējamo ietekmi uz kolistīna izraisīta ANB attīstību.

Darba hipotēzes

1. Kolistīna dozēšana ir racionāla, proti, tā atbilst pacienta nieru funkcionālajam stāvoklim, kā arī kolistīna terapija tiek modificēta ≤ 2 dienu laikā nieru funkcionālā stāvokļa izmaiņu gadījumā.
2. Kolistīna izraisīta ANB incidence pētījuma centrā nepārsniedz mediāno kolistīna izraisīta ANB incidenci Eiropas reģionā.
3. Kolistīna devas lielums un lietošana ar citiem nefrotoksiskiem medikamentiem ir potenciāli modificējamie kolistīna izraisīta ANB riska faktori.

Darba novitāte

Ir publicēts daudz pētījumu par kolistīna lietošanas praksi Vidusjūras reģionā [9], [10], [11], Austrumāzijā [12], [13], [14], Latīņamerikā [15], [16] un Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) [17], [18]. Mūsu pētījuma sākšanas brīdī starptautiski citējamās avotos nebija pieejami dati par kolistīna lietošanas praksi Baltijas reģionā. Tāpēc bija jānoskaidro, kāda ir šī rezerves antibakteriālo līdzekļu lietošanas prakse Latvijā un vai tā ir maksimāli racionāla un atbilst mūsdienu publicētām rekomendācijām, kas ilgu laiku bija ļoti pretrunīgas un neracionālu lietošanu veicinošas (piemēram, ļoti atšķirīgas rekomendācijas dažādos avotos par kolistīna devu pielāgošanu nieru funkcionālo traucējumu gadījumos).

Nefrotoksicitātes incidence un potenciāli riska un protektīvie faktori stipri variē pētījumu centru starpā [19]. Citu nefrotoksīnu vienlaikus lietošana tiek pieskaitīta pie potenciāliem riska faktoriem, bet rezultāti no dažādiem pētījumiem nav homogēni. Ļoti reti ir definēti vienlaikus lietoto nefrotoksīnu lietošanas ilgums, un arī reti ir pieejami dati par koncentrāciju asins serumā potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem ar šauru terapeitisko diapazonu (piemēram, aminoglikozīdiem un glikopeptīdiem). Šajā pētījumā šie jautājumi tiek apskatīti detalizētāk, kā arī tiek ziņots par nefrotoksicitātes incidenci un dažādu faktoru lomu šīs blakusparādības attīstībā. Tas potenciāli var palīdzēt arī definēt pacientu grupas, kam būtu īpaši lietderīgs kolistīna terapeitiskais zāļu monitorings, ja gadījumā tas būs pieejams ierobežotam pacientu skaitam.

1. Literatūras apskats

1.1. Karbapenēmu rezistentu gramnegatīvo baktēriju infekcijas

Multirezistentu Gr- baktēriju izraisītas hospitālās infekcijas ir pasaules mēroga problēma. Ir prognozes, ka 2050. gada laikā var nomirt apmēram 10 miljoni cilvēku antibakteriālo līdzekļu rezistences dēļ [20]. Karbapenēmu rezistentu *Enterobacteriaceae spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, kā arī 3. paaudzes cefalosporīnu rezistentu *Enterobacteriaceae spp.* izraisītas infekcijas ir pieskaitāmas, pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ekspertu viedokļa, pie pirmās jeb “kritiskas” prioritātes baktēriju infekcijām, kuru ārstēšanai ir īpaši svarīgi meklēt un pētīt jaunus antibakteriālos līdzekļus, ņemot vērā šo baktēriju augsto rezistences pakāpi [21].

Rezistences pret karbapenēmiem attīstības mehānismi var būt ļoti dažādi, bet visbiežāk tos asociē ar mobilajiem ģenētiskajiem elementiem, tādiem kā plazmīdas, kas veicina šīs rezistences izplatību [22]. *Enterobacteriaceae spp.* un *Acinetobacter spp.* var producēt bēta laktamāzes grupas enzīmu karbapenemāzi, kas inaktivē karbapenēmus, savukārt *Pseudomonas aeruginosa* rezistences mehānisms biežāk ir saistīts ar ārējās membrānas porīna D (*outer membrane porin – OprD*) mutāciju, tāpēc samazinās karbapenēmu ieiešana baktēriju šūnā (1.1. tabula). Visbiežāk karbapenēmu rezistentās Gr- baktērijās ir arī papildu gēnu mutācijas, kas izpaužas kā rezistence pret citu klašu antibakteriāliem līdzekļiem, tādiem kā fluorhinoloni un aminoglikozīdi, tāpēc šie mikroorganismi bieži ir multirezistenti [23].

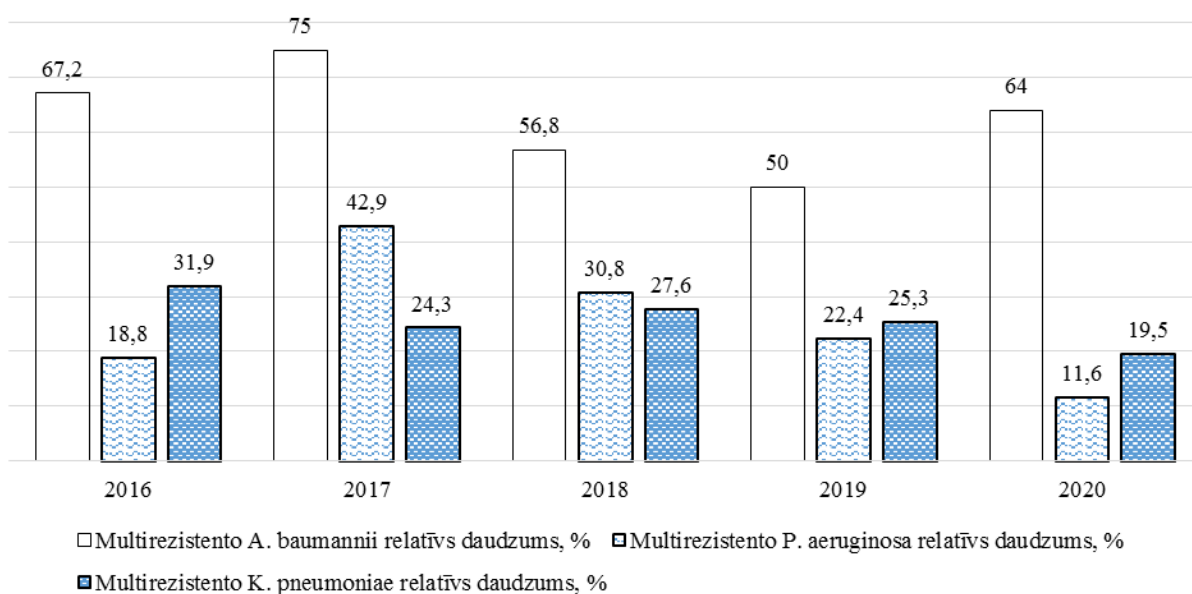
1.1. tabula

Gr- baktēriju rezistences pret karbapenēmiem mehānismi un izplatība [23]

<i>Enterobacteriaceae spp.</i>					<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
KPK	Dažādu tipu enzīms karbapenemāze				OXA-48	OXA tipa, īpaši OXA-23	Biežākais mehānisms: OprD porīna zudums mutācijas dēļ
	NDM	VIM	IMP	SPM			
ASV, Izraēla, daži Eiropas reģioni (piem., Itālija, Grieķija)	Īpaši izplatīts Indijā, Pakistānā, Nepālā	Īpaši izplatīts Grieķijā	Īpaši izplatīts Austrālijā	Brazīlija	Ziemeļ-āfrika, Tuvie Austrumi, Indija, Eiropa	Plaši izplatīts	Var producēt arī KPK tipa un MBL tipa karbapenemāzes
						MBL tipa, īpaši NDM	
						Sākumā Indijā, tagad arī citās valstīs	

Saīsinājumi: KPK – *Klebsiella pneumoniae* karbapenemāze, MBL – metalo-bēta-laktamāze; NDM bēta laktamāze – Ņūdeli metalo-bēta-laktamāze, VIM – Veronas integronu metalo-bēta-laktamāze, IMP – pret imipenēmu aktīva metalo-bēta-laktamāze SPM – Sanpaulu metalo-bēta-laktamāze, OXA – oksalināze, OprD – *outer membrane porin D* (ārējās membrānas porīns D).

Lai mazinātu karbapenēmu rezistentu baktēriju izplatību veselības aprūpes iestādēs, PVO, kā arī vairāku valstu profesionālās biedrības ir publicējušas savas rekomendācijas. Pārsvarā ir rekomendēts izmantot multimodālo pieeju, piemēram, roku higiēnu un dezinfekciju un infekcijas skarto pacientu izolāciju un uzraudzību [22]. Bet, par spīti vairākiem pasākumiem infekcijas ierobežošanā, pēdējos desmit gados Eiropā ievērojami palielinājusies šo baktēriju incidence [24]. Ir dati, ka Austrumeiropas valstīs, tostarp Latvijā, ir samērā augsta karbapenēmu rezistentu baktēriju incidence (piemēram, pēc Eiropas Slimību profilakses un kontroles centra datiem, uz 2020. gadu multirezistentu *Pseudomonas aeruginosa* un *Klebsiella pneumoniae* incidence Latvijā sasniedza 11,6% un 19,5%, bet multirezistentu *A. baumannii* incidence sasniedza jau pat 64% (1.1. attēls) [25].



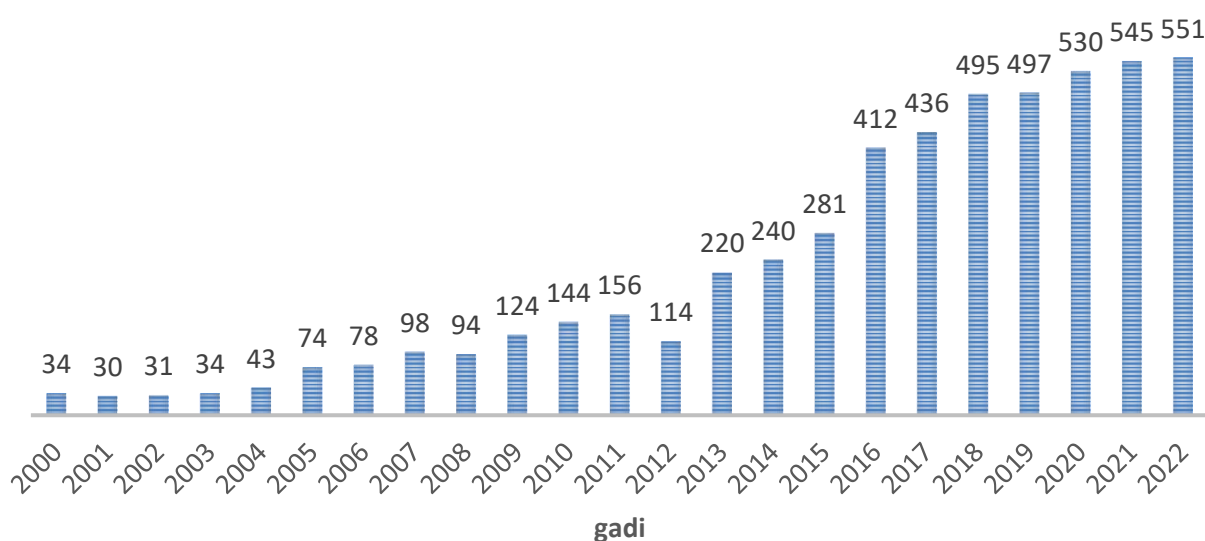
1.1. attēls. *A. baumannii*, *P. aeruginosa* un *K. pneumoniae* rezistence pret trim un vairāk antibiotiku klasēm (karbapenēmi, fluorhinoloni, aminoglikozīdi) Latvijā 2016.–2020. gados [25], [20]

1.2. Polimiksīnu grupas antibakteriālie līdzekļi

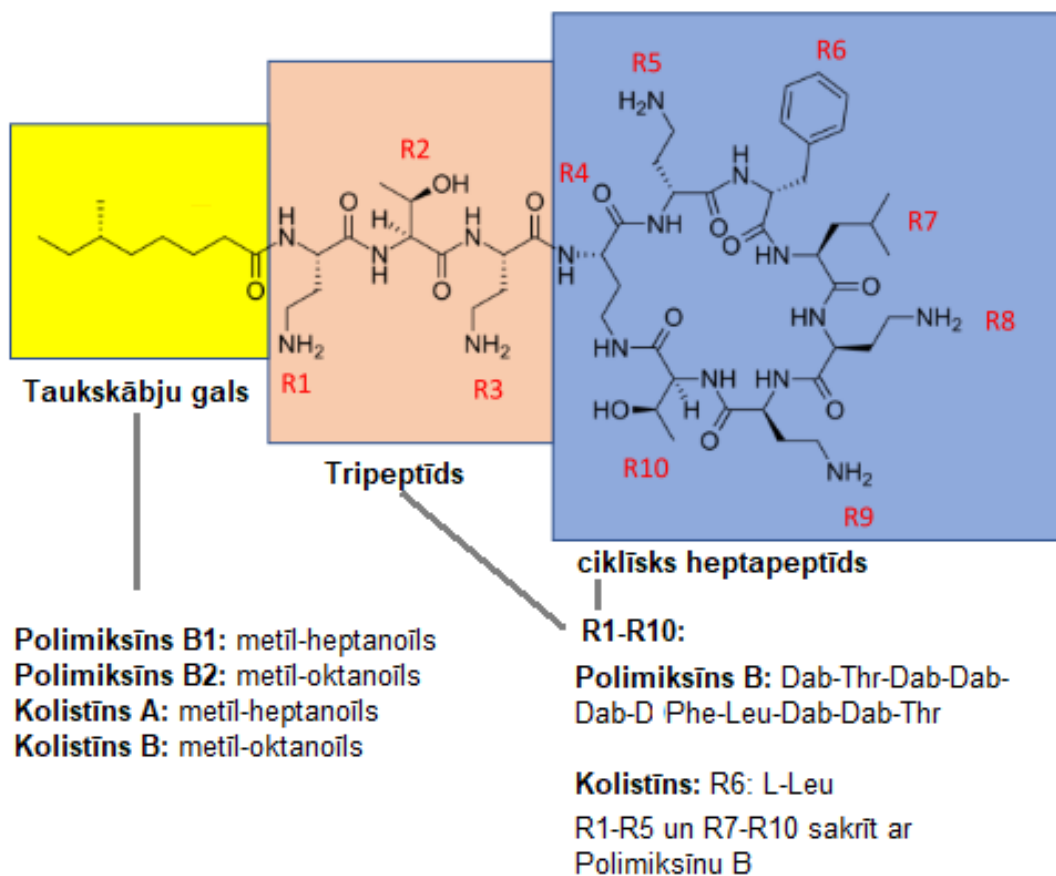
Viena no izplatītākajām karbapenēmu rezistentu Gr- baktēriju infekciju ārstēšanas iespējām mūsdienās ir polimiksīnu grupas antibakteriālie līdzekļi, kas tika atklāti 40. gadu beigās, bet netika plaši lietoti klīniskajā praksē vairākus gadus to toksicitātes dēļ [20]. 1.2. tabulā ir apkopota informācija par polimiksīnu lietošanu no tā atklāšanas brīža līdz mūsdienām, un 1.2. attēlā ir atspoguļots straujais zinātniskās intereses pieaugums par šo zāļu grupu pēdējos desmit gados.

Polimiksīnu lietošanas vēsture klīniskajā praksē [26], [27], [28]

Gads	Notikums
1946	Polimiksīns pirmo reizi tika izolēts Japānā
50. gadi	Polimiksīnu sāka izmantot Eiropā
60. gadi	Polimiksīnu sāka izmantot ASV; uzskata, ka kolistīns ir mazāk toksisks par polimiksīnu B, bet kolistīnu lietoja samērā mazās devās
1960–1970	Rekomendētā kolistīna deva ASV ir jau 3–5 mg/kg/dienā
70. gadi	Samērā augstas nefrotoksicitātes (10–50 %) un neirotoksicitātes (parestēzijas, kas dažreiz pārsniedza 25 %) dēļ sistēmiskus polimiksīnus lietoja reti; alternatīva – aminoglikozīdi un trešās paaudzes cefalosporīni
80. gadi	Atsāka lietot kolistīnu pacientiem ar cistisko fibrozi <i>P. aeruginosa</i> kolonizācijas / infekcijas ārstēšanai
No 2000. gada	Jauna kolistīna lietošanas ēra (kritiski slimo pacientu ar multirezistentu baktēriju izraisītu infekciju ārstēšana)

1.2. attēls. Publikāciju skaits PubMed ar atslēgas vārdiem *colistin*[title] or *polymyxin*[title] (2000.–2022. gads)

Polimiksīns ir ciklisks lipopeptīds (1.3. attēls) ar šauru antibakteriālo spektru, kurš darbojas galvenokārt uz Gr- baktērijām. To antibakteriāla darbība ir saistīta ar tiešo ietekmi uz baktērijas ārējās šūnu membrānas negatīvi lādētiem lipopolisaharīdiem, osmotiskā līdzsvara izjaukšanu un baktēriju šūnu līzi [29].



1.3. attēls. Polimiksīnu grupas antibakteriālo līdzekļu ķīmiskā struktūra [29]

Saīsinājumi: Leu – leicīns, Dab – α,γ - diaminosviestskābe (α,γ - diaminobutyric acid), Phe – fenilalanīns, Thr – treonīns.

Pirmo reizi polimiksīnus identificēja un izolēja no mikroorganismiem *Penibacillus polymyxa* (*Bacillus polymyxa*) un *Bacillus aerosporus*. Lai gan no šī mikroorganisma tika izolēti vairāki polimiksīni (A, B, C, D, E, F, M, P, S un T), tomēr klīniskajā praksē mūsdienās ir izmantoti tikai divi no tiem – polimiksīns B un polimiksīns E jeb kolistīns. Turklāt pēdējais ir sistēmiski lietots pirms-zāles (jeb pro-zāles) formā kā nātrija kolistimetāts (*Colistimethate sodium*, CMS), kas jau hidrolīzes ceļā *in vivo* pārveidojas par kolistīnu. Ir teorija, ka sulfametilatvasinājumu, tādu kā CMS, intramuskulāras un subkutānas injekcijas nav tik sāpīgas, kā arī tie asociējas ar mazāku akūtas nefrotoksicitātes risku [27]. Divu klīniskajā praksē pieejamo polimiksīnu (polimiksīna B un kolistīna) salīdzinājums ir apkopots 1.3. tabulā.

Kolistīna un polimiksīna B salīdzinājums [30], [31], [32]

Kolistīna un polimiksīna B līdzība	Kolistīna un polimiksīna B atšķirības	
	Kolistīns	Polimiksīns B
Līdzīga ķīmiskā struktūra	Kolistīnu ievada pirms-zāles nātrija kolistimetāta veidā, kas lielā apjomā (~ 70 %) izdalās urīnā tubulārās sekrēcijas ceļā	Polimiksīns B tiek ievadīts aktīvās vielas veidā – kā polimiksīna B sulfāts. Tā koncentrācija urīnā ir samērā zema (apmēram 1–4 %)
Līdzīga <i>in vitro</i> antibakteriāla aktivitāte un tiem piemīt krusteniskā-rezistence	Kritiski slimajiem pacientiem kolistīna koncentrācija pat ar piesātinošo devu palielinās pakāpeniski (vairāku stundu laikā)	Piesātinošā deva palīdz ātri sasniegt terapeitisko koncentrāciju
Koncentrācijas atkarīga baktericīda darbība	Nepieciešama nātrija kolistimetāta devas pielāgošana pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem	Nav nepieciešama polimiksīna B devas pielāgošana vidēji smago nieru funkcionālo traucējumu gadījumā
Šaurs terapeitiskais diapazons		
Potenciāli nefrotoksiski un neirotoksiski		

Ņemot vērā potenciālu sistēmiskās toksicitātes risku, polimiksīnus ilgus gadus pēc atklāšanas lietoja vairāk lokāli nekā parenterāli, bet pēdējos gados, ņemot vērā multirezistentu sistēmisko baktēriju infekciju incidences pieaugumu, tos visbiežāk lieto intravenozi [27]. Polimiksīnu galvenie ievadīšanas ceļi ir apkopoti 1.4. tabulā.

Polimiksīnu ievadīšanas ceļi [27]

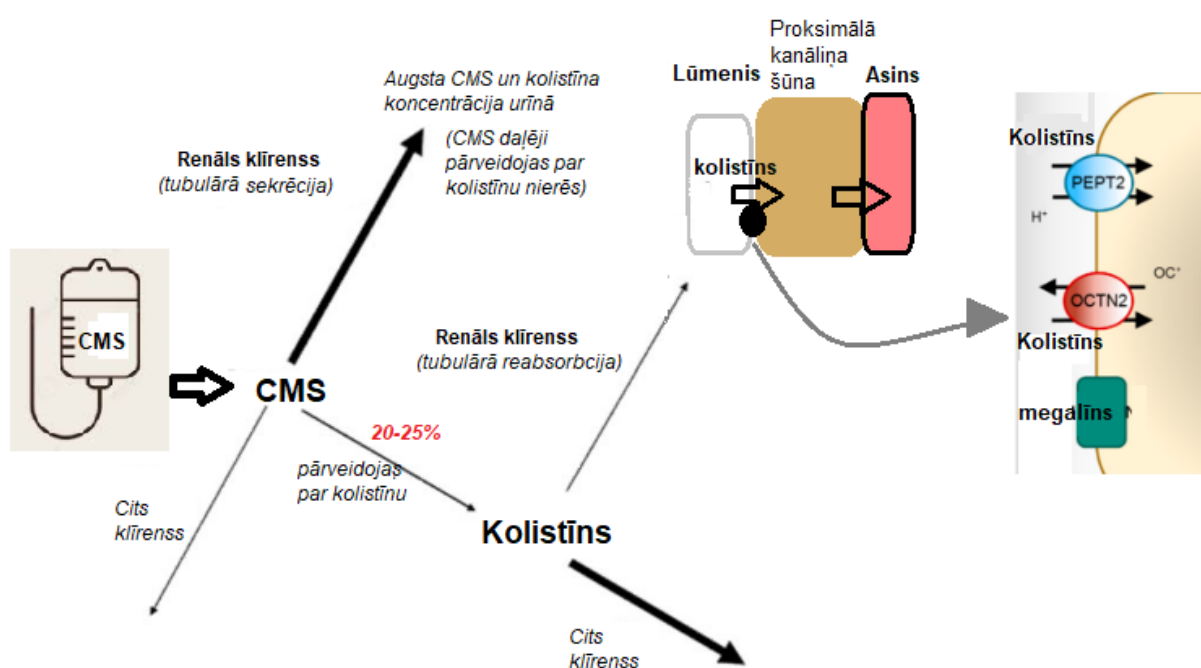
Polimiksīns	Ievadīšanas ceļš	Klīniskais lietojums
Kolistīna sulfāts, CMS	Perorāli (slikti absorbējas no kuņģa un zarnu trakta)	Zarnu dekontaminācija
Kolistīna sulfāts, CMS, polimiksīna B sulfāts	Lokāli	Ādas, acu, auss infekcijas
	Parenterāli: <ul style="list-style-type: none"> • intravenozi (visbiežāk), • intramuskulāri (sāpīga injekcija), • intratekāli, intraventrikulāri, • inhalācijas (bieži pacientiem ar cistisko fibrozi) 	Sistēmiskās multirezistentās Gr- baktēriju infekcijas

Sāīsinājumi: CMS – nātrija kolistimetāts.

CMS ir viens no visbiežāk lietotajiem un pieejamiem polimiksīniem pasaulē – to 2013. gadā publicētā starptautiskā pētījumā atzīmēja 48,6 % respondentu, aptaujājot 57 valstu pārstāvjus. Savukārt polimiksīnu B lieto retāk (Brazīlija, Panama un Singapūra), jo tas nav pieejams daudzās valstīs. Šīs aptaujas dalībnieki arī ziņoja, ka galvenokārt intravenozais kolistīns tika lietots multirezistentās *A. baumannii* vai *P. aeruginosa* izraisītas, ar mākslīgo ventilāciju saistītas pneimonijas, sepses un katetra infekciju gadījumā un caur inhalatoru cistiskās fibrozes pacientiem [33].

1.3. Kolistīna farmakokinētika un farmakodinamika

Kā jau iepriekš minēts, nātrija kolistimetāts hidrolīzes ceļā *in vivo* pārveidojas par kolistīnu, kam piemīt antibakteriāls efekts. CMS lielā daudzumā (ap 70 %) izvadās caur nierēm, bet pats kolistīns reabsorbējas nieru kanāliņos un izvadās galvenokārt ekstrarenālā ceļā [30]. Ir zināms, ka kolistīna reabsorbēcija nierēs notiek ar dažādu transportieru (cilvēka peptīdu transportieris 2 (PEPT2), karnitīna/organiskā katjona transportieris 2 (OCTN2)) un ar megalīna mediētas endocitozes starpniecību. Dzīvnieku pētījumos ir parādīts, ka šo transporta mehānismu nomākšana palielina polimikslīnu izdali ar urīnu, tāpēc megalīna un citu transportieru inhibitori ir uzskatīti par potenciālām kolistīna nefrotoksicitāti mazinošām vielām, bet šī hipotēze ir tikai sākotnējā izpētes stadijā [34]. CMS un kolistīna izvadīšanas un nieru reabsorbēcijas ceļš ir atspoguļots 1.4. attēlā.



1.4. attēls. CMS un kolistīna eliminācija un tubulārā reabsorbēcija

Adaptēts pēc Nation et al. (2014) [30] un Gai et al. (2019) [34]. Saīsinājumi: PEPT2 – cilvēka peptīdu transportieris 2, OCTN2 – karnitīna/organiskā katjona transportieris 2.

Daži kolistīna farmakokinētiskie parametri [35], [36], [37]:

- izplatīšanās tilpums (V_d): 1,24 L/kg veselos brīvprātīgos un 0,72 L/kg kritiski slimajos pacientos;
- saistīšanās ar plazmas proteīniem – 50 %;
- eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$): 8,7–14,4 stundas.

Kolistīns pieder pie koncentrācijas atkarīgiem antibakteriāliem līdzekļiem. Dažiem koncentrācijas atkarīgiem antibakteriālajiem līdzekļiem piemīt arī pagarināts postantibakteriālais efekts, kas ir baktericīda efekta saglabāšana dažu stundu laikā, kad antibakteriālā līdzekļa koncentrācija jau ir zem minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC). Tādu līdzekļu klasisks piemērs ir aminoglikozīdi [38]. Ar kolistīnu šajā jautājumā nav tik vienkārši, jo šis postantibakteriālais efekts, ja pat kolistīnam tāds piemīt, varētu būt atkarīgs no baktēriju sugas un to celma. Piemēram, vienā pētījumā deviņpadsmit *A. baumannii* izolātiem bija konstatēts ilgstošs kolistīna postantibakteriālais efekts (vidēji 3,9 stundas), ja kolistīna koncentrācija bija vienāda ar MIC, un sasniedza 4,48 stundas, ja koncentrācija 4 reizes pārsniedza MIC. Savukārt citā pētījumā ar citu *A. baumannii* celmu nebija novērots izteikts kolistīna postantibakteriālais efekts pat tad, ja kolistīna koncentrācija bija 16 reizu lielāka par MIC. Arī *K. pneumoniae* izolātiem kolistīna postantibakteriālais efekts bija nenozīmīgs ($\leq 0,5$ stundas) [39].

1.4. Kolistīna dozēšanas rekomendācijas, uzturošā un piesātinošā deva

Kolistīna dozēšanas rekomendācijās eksistē paralēli divas mērvienības:

- a) starptautiskās vienības (SV) vai miljons vienību (MV), kas ir raksturīgas galvenokārt Eiropai, Lielbritānijai un Indijai;
- b) kolistīna bāzes aktivitāte (KBA), kas ir raksturīga galvenokārt ASV, Āzijai, Austrālijai un Jaunzēlandei.

Abas vienības – gan SV, gan KBA – atspoguļo antibakteriālo aktivitāti, un to nosaka, izmantojot bakterioloģisko testu *in vitro*. Svarīgi apzināties, ka tas nav absolūts CMS daudzums flakonā vai kolistīna daudzums, kas izveidosies hidrolīzes ceļā pacienta organismā, līdz ar to šīs vērtības nedrīkst izmantot farmakokinētiskajos pētījumos, kuros, savukārt, izmanto CMS daudzumu miligramos. Ir iespējams pārveidot šīs trīs vienības savā starpā (1 MV aptuveni vienāds ar 33,3 mg KBA, kas ir aptuveni 80 mg ķīmiskā CMS) (1.5. tabula). Dozējot kolistīnu, ir jābūt skaidrībai, kādas vienības ir norādītas izmantotajās rekomendācijās, jo teorētiski pastāv šo dažādo kolistīna devu apzīmēšanas sistēmu sajaukšanas risks, kura dēļ pacientam var tikt ievadīta zemāka vai augstāka deva, nekā paredzēts. Salīdzinājumam – polimiksīnu B dozēt ir vieglāk par kolistīnu, jo tam neeksistē vairākas paralēlas iespējamās dozēšanas sistēmas [40].

Kolistīna dozēšanas vienības un to izmantošanas vietas

Mērvienība	Ekvivalence	Izmantošanas vieta, reģions
Miljons vienību	1 MV	Kolistīna dozēšana (pārsvarā Eiropā)
Kolistīna bāzes aktivitāte	~ 33,3 mg	Kolistīna dozēšana (pārsvarā ASV, Āzijā, Austrālijā)
Nātrija kolistimetāts	~ 80 mg	Farmakokinētiskajos pētījumos

Saīsinājumi: MV – miljons vienību.

Papildus divām dozēšanas sistēmām eksistē vēl viena kolistīna dozēšanas īpatnība – kolistīna devu rekomendācijas ilgu gadu laikā bija atšķirīgas dažādās valstīs. Tas ir attiecināms galvenokārt uz kolistīna devu pielāgošanu pacientiem ar nieru funkcionālajiem traucējumiem. Piemēram, šajos gadījumos Āzijas reģionos (Taizeme, Dienvidkoreja) parasti rekomendētās devas bija augstākas nekā Eiropā. Turklāt devu pielāgošanas rekomendācijas bieži ir dotas kā devu intervāls, nevis kā fiksēta vērtība, kas veicina dozēšanas daudzveidību pacientiem, jo devu izvēle ir gandrīz brīva un nav pamatota ar kolistīna koncentrāciju asins serumā individuālam pacientam. Nav arī definēti kritēriji, kuram pacientam ir jāsaņem augstākā deva no piedāvātā devu intervāla un kuram – zemākā deva. 1.6. tabulā ir atspoguļotas kolistīna devas pielāgošanas rekomendācijas no Taizemes, ASV un Spānijas centriem, kur var redzēt, ka dažreiz rekomendētās devas, esot vienādam kreatinīna klīrensam, var atšķirties divreiz.

Dozēšanas rekomendāciju piemēri ASV, Āzijas un Eiropas valstīs

CrCl, ml/min.	Dozēšanas rekomendācijas, mg/kg/dienā (KBA) un deva 70 kg pacientam (MV/dienā)					
	ASV, 2007–2009 [41]		Taizeme, 2006–2008 [13]		Spānija, 1997–2001 [42]	
≥ 80	5 mg/kg	10,6 MV	5 mg/kg	10,6 MV	2,5–5 mg/kg	5,3–10,6 MV
30–79 (ASV 30–70)	1,5 mg/kg	2,3 MV	2,5–3,8 mg/kg	5,3–8 MV	2,0–3,8 mg/kg	4,2–8 MV
< 30	1,5 mg/kg ik pēc 48 stundām	3,0 MV katru otro dienu	2,5 mg/kg	5,3 MV	1,5 mg/kg ik pēc 48 stundām	3,0 MV katru otro dienu
HD, anūrija			2,5 mg/kg pēc dialīzes	5,3 MV katru otro dienu		

Saīsinājumi: CrCl – kreatinīna klīrenss, HD – hemodialīze, KBA – kolistīna bāzes aktivitāte, MV – miljons vienību.

Antibakteriālo zāļu dozēšana kritiski slimajiem pacientiem ar nieru aizstājterapiju (NAT) ir atkarīga no vairākiem faktoriem. Parasti ir svarīgi ņemt vērā ne tikai zāļu raksturojumu, bet arī hemodialīzes filtru un režīmu, kas var ietekmēt zāļu klīrensu. Piemēram, izmantojot jauno *acrylonitrile 69 surface treated* (AN69 ST) hemodialīzes filtru, var paredzēt, ka kolistīna klīrenss palielināsies, jo notiek absorbcija uz šī filtra [43]. Farmakokinētisko pētījumu datu par pacientiem ar NAT ir maz, piemēram, *Garonzik et al.* 2011. gadā publicētā lielā populācijas farmakokinētiskā pētījumā, kurā kopumā tika analizēti 105 pacienti, bija

aprakstīti tikai daži kritiski slimie pacienti ar hemodialīzi [44]. Informācija par kolistīna farmakokinētiskiem pētījumiem par pacientiem ar NAT ir apkopota 1.7. tabulā.

1.7. tabula

Farmakokinētiskie pētījumi par kolistīna lietošanu pacientiem ar nieru aizstājterapiju

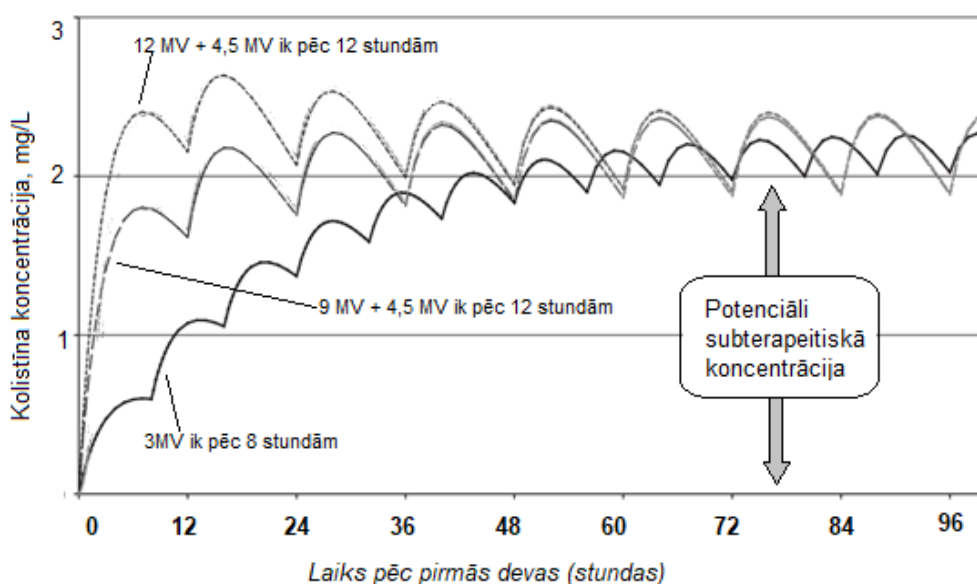
NAT veids, reference	Dializāta plūsmas ātrums	Asins plūsmas ātrums	MVL	Membrānu tips	HD biežums un vienas sesijas ilgums	Devu rekomendācijas
IHD (n = 4) [44]	500–600 ml/min.	200–350 ml/min.	1,5–1,9 m ²	SF 190 E, Rex 18, SF150	No 2 reizēm nedēļā līdz katrai dienai; 4 stundas 15 min. –5 stundas 15 min. (mediāna 4 stundas)	Ja mērķa koncentrācija ir 1 mg/L: 30 mg (~ 1 MV) ne dialīzes dienā un 39–45 mg (1,2–1,4 MV) dialīzes dienā
CVVHD (n = 3) [44]	42 ml/min.	150 ml/min.	0,9 m ²	ANG9HF	Nepārtraukta	Ja mērķa koncentrācija ir 1 mg/L: 192 mg/dienā (5,8 MV/dienā)
NAPD (n = 8, nav kritiski slimo pacientu) [45]	–	–	–	–	Nepārtraukta	Ja mērķa koncentrācija ir 2,5 mg/L: 9 MV 1. dienā un pēc tam 4,5–6,0 MV/dienā

Saīsinājumi: IHD – intermitējoša hemodialīze, CVVHD – *continues veno-venous hemodialysis*, MVL – membrānas virsmas laukums, NAPD – nepārtraukta ambulatora peritoneālā dialīze, PD – piesātinošā deva.

Palielinātu vielu izvadi caur nierēm sauc par pastiprināto klīrensu (angļu valodā – *augmented renal clearance* (ARC)). ARC attīstību saista ar sistēmiskā iekaisuma atbildes reakcijas sindromu (SIAS), kas tika novērots pacientiem bez hroniska orgānu bojājuma un ar apdegumiem, traumām, akūtu pankreatītu, autoimūnām slimībām, pēc lielas ķirurģiskas operācijas, ar išēmiju vai sepsi. SIAS hemodinamisko izpausmju vidū ir pastiprināta sirds izviede un līdz ar to arī palielināta nieru apasiņošana un nieru klīrenss. ARC parasti definē kā to vielu, kurām ir raksturīgs izteikts renāls eliminācijas ceļš, pastiprinātu izdali caur nierēm, kas pārsniedz šīs vielas bāzes klīrensu. Nav viegli definēt, līdz kurai glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) vērtībai varētu runāt par bāzes klīrensu un no kuras GFĀ vērtības – jau par pastiprinātu klīrensu. Visbiežāk pieņem, ka ARC atbilst GFĀ virs 130 ml/min., ko nosaka, mērot kreatinīna daudzumu urīnā, kas ir savākts 8–24 stundu laikā [46]. Nav ieteicams lietot formulas, pēc kurām aprēķina GFĀ, izmantojot seruma kreatinīna līmeni, jo pastāv risks novērtēt to par zemu vai par augstu. Ja tomēr šīs formulas lieto, tad ir jāizmanto nedaudz cita robežvērtība ARC noteikšanai, piemēram, izmantojot CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formulu, tā varētu būt 108 ml/min. [47]. Bet, lai gan nieru funkcijas noteikšana

pēc seruma kreatinīna ir biežāk sastopama metode klīniskajā praksē nekā tās noteikšana pēc kreatinīna daudzuma diennakts urīnā, vienmēr jāpatur prātā, ka šī metode nav tik droša un precīza. Vēl ir atklāts jautājums, kā dozēt kolistīnu ARC gadījumā. Zāļu ražotājs šai pacientu grupai rekomendē standarta kolistīna devu ar piebildi, ka var izvērtēt arī augstākas devas izmantošanu [48]. Bet visdrošāk to darīt centros, kur ir pieejams kolistīna TZM.

Plachouras et al. farmakokinētiskajā pētījumā ar 18 kritiski slimiem pacientiem tika pierādīts, ka tikai ar uzturošās devas palīdzību ir apgrūtināti uzreiz sasniegt kolistīna terapeitisko koncentrāciju asins serumā. Šajā pētījumā arī tika konstatēts, ka kolistīna eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) ir ap 14,4 stundām, kādēļ stabila koncentrācija asins plazmā varētu būt sasniegta tikai pēc apmēram 2 diennaktīm ($3-4 T_{1/2}$). Tādos gadījumos piesātinošā deva varētu būt lietderīga ātrāka efekta sasniegšanai. Autori rekomendē piesātinošo devu (9 MV), kurai seko uzturošā deva 4,5 MV divas reizes dienā pacientiem ar normālu nieru funkciju (1.5. attēls) [37].



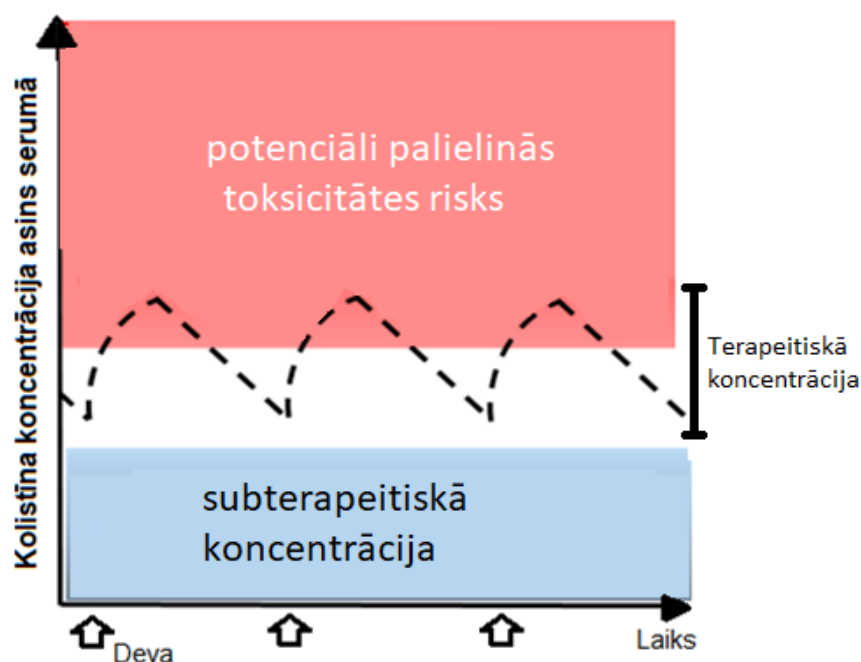
1.5. attēls. Kolistīna potenciāli terapeitiskas koncentrācijas sasniegšana ar un bez piesātinošas devas

Adaptēts pēc *Plachouras* et al. (2009) [37]. Saīsinājumi: MV – miljoni vienību.

1.5. Kolistīna terapeitiskais zāļu monitorings

Vēlamā kolistīna mērķa koncentrācija, kas balansētu starp terapeitisko efektivitāti un nefrotoksicitāti, tomēr ir neskaidra. Ir skaidrs, ka tai ir jābūt pietiekami augstai, lai pārsniegtu vai vismaz pietuvinātos baktēriju MIC, kas, piemēram, pēc *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST; v. 8.0; 01.01.2018) datiem, *A. baumannii* un *P. aeruginosa* gadījumā ir līdz 2 mg/L kolistīna jutīgiem celmiem. Pārāk zema koncentrācija potenciāli var būt mazefektīva un var veicināt kolistīna rezistentu baktēriju attīstību. Bet, no

otras puses, pārāk augsta koncentrācija teorētiski var palielināt nefrotoksicitātes risku. Ir teorija, ka terapeitiska kolistīna koncentrācija pat pārklājas ar toksisko, ņemot vērā to šauro terapeitisko diapazonu un augsto MIC Gr- baktērijām mūsdienās (1.6. attēls) [19].



1.6. attēls. Kolistīna koncentrācijas laikā shematisks atspoguļojums

Adaptēts pēc Nation et al. (2019) [19].

Tomēr, lai gan mērķa koncentrācija nav skaidri definēta, augstas nefrotoksicitātes un šaura terapeitiskā diapazona dēļ kolistīns ir labs kandidāts TZM veikšanai. Pēc viena sistemātiska pārskata datiem, kurā tika iekļauti 7 pētījumi (2013.–2019. gads, nav neviena randomizēta klīniskā pētījuma (RKP), 4 pētījumi – kohortu pētījumi un 3 gadījumu ziņojumi), iespējams, ka kolistīna nefrotoksicitātes risks palielinās, ja kolistīna koncentrācija pārsniedz 2,5–3 mg/L [35]. Kolistīna mērķa koncentrācija, pēc dažādiem avotiem, varētu būt 1–5 mg/L vai 2–4 mg/L [35], [19]. Nav izslēgts, ka nefrotoksicitātes smaguma pakāpe ir atkarīga no kolistīna koncentrācijas, proti, zemākas koncentrācijas gadījumā nefrotoksicitāte ir vieglāka, bet tas vēl nav īsti līdz galam pierādīts [19]. Jāņem vērā, ka vēl ir papildu parametri, kas varētu ietekmēt kolistīna mērķa koncentrācijas izvēli, piemēram, lielāka baktēriju slodze pneimonijas gadījumā [35]. Apkopojums par kolistīna TZM ir 1.8. tabulā.

Potenciālas kolistīna mērķa koncentrācijas [49], [35], [19]

Kolistīna koncentrācijas		
1 mg/L un mazāk	2,5 mg/L +/- 0,5 mg/L	Vairāk nekā 10 mg/L
Potenciāli subterapeitiskā	Terapeitiskā, iespējams, palielināts nefrotoksicitātes risks 2,5–3,0 mg/L <i>Iespējams, ieteicama lielāka koncentrācija pneimonijas gadījumā</i>	Neirotoksicitātes risks, nefrotoksicitātes risks
Rīcība		
Devas pielāgošana, atkāрто analīzi	Turpina esošo dozēšanas režīmu	Devas pielāgošana, atkāрто analīzi
Monitorē nieru funkcionālo stāvokli un klīnisko atbildes reakciju uz terapiju		

Kolistīna TZM nav vienkāršs process no tehniskās realizācijas skatpunkta, ko saista galvenokārt ar CMS nestabilitāti *in vitro*. Agrāk polimiksīnu koncentrācijas noteikšanai izmantoja bakterioloģisko metodi, proti, nosakot to spēju nomākt *Brucella bronchiseptica* augšanu. Diemžēl šī metode neder CMS gadījumā to hidrolīzes *in vitro* dēļ. Mūsdienās kolistīna koncentrācijas noteikšanai rekomendē izmantot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju, vēlams, tandēmā ar masspektrometriju. Bet pat ar šīm metodēm nevar pilnīgi izslēgt CMS konversiju par kolistīnu *in vitro* inkubācijas laikā (gan paraugam, gan standartam). Kolistīns ir stabils asins plazmā pie zemām temperatūrām un ierobežotā laika posmā (no –20 līdz –80 °C līdz 2–4 mēnešiem). Jāņem vērā arī, ka polimiksīni var daļēji absorbēties pie uzglabāšanas stobriņiem no polipropilēna [50]. Diemžēl šis process ir laika un darba ietilpīgs, kā arī bieži atbilstoša aparatūra var būt nepieejama, kas varētu ierobežot kolistīna TZM ieviešanu ikdienas klīniskajā praksē.

1.6. Kolistīna nefrotoksicitāte

Akūts nieru bojājums (ANB) ir visbiežāk pētīta un visvairāk aprakstīta kolistīna blakusparādība. Kolistīna izraisīta ANB incidence stipri variē dažādās valstīs un pētījumu centros. 2019. gadā publicētā novērojuma pētījumu metaanalīzē, kurā apskatīta polimiksīnu nefrotoksicitāte, tika parādīts, ka no vienas ceturtdaļas līdz pat vienai trešdaļai pacientu ar kolistīna terapiju var attīstīties ANB (26,7 %, TI 95 % 22,8–30,9 %) [51].

Ir vairāki akūtas nieru mazspējas kritēriji, kas pārsvarā balstās uz seruma kreatinīna un urīna izdales straujām izmaiņām, piemēram, *Risk – Injury – Failure – Loss – End-stage renal disease* (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) un *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) kritēriji [52]. Polimiksīnu pētījumos RIFLE kritēriji tiek biežāk lietoti kā nefrotoksicitātes kritēriji nekā, piemēram, AKIN vai KDIGO kritēriji [51], [1].

Ir aprakstīti divi iespējami kolistīna nefrotoksicitātes attīstības mehānismi. Pirmais mehānisms ir saistīts ar kolistīna deterģenta efektu uz nieru proksimālo kanāliņu šūnu membrānām (tā sauktā deterģenta teorija), un otrais – ar kolistīna intracelulāro akumulāciju ar sekojošo mitohondriju bojājumu. Kolistīna deterģentu efektam ir nepieciešama kolistīna piesaistīšana pie šūnu membrānas anjonu fosfolipīdiem. Prokariotu šūnām šie fosfolipīdi ir vērsti vairāk uz ekstracelulāro telpu, bet eikariotu šūnu membrānām uz intracelulāro telpu. Lai polimiksīns varētu labāk saistīties ar eikariotu šūnu fosfolipīdiem, tam ir jānokļūst intracelulārajā telpā. Vēl viena deterģenta teorijas nepilnība ir tā, ka eikariotu šūnu membrānās ir holesterols, kas to stabilizē. Iespējams, oksidatīvajam stresam arī ir sava loma polimiksīnu toksicitātes attīstībā [34].

Ir publicēti vairāki dzīvnieku pētījumi, kuros mēģināja izmantot antioksidantus, tādus kā vitamīnu C un E, N-acetilcisteīnu, kurkumīnu, silibīnu un citus, polimiksīnu nefrotoksicitātes riska mazināšanai [34]. Ir publicēti arī neliela RKP rezultāti, kurā intervences grupas pacienti saņēma askorbīnskābi (2 g ik pēc 12 stundām intravenozi) kopā ar kolistīna terapiju (n = 13) un kontroles grupas pacienti saņēma tikai kolistīnu (n = 15). Diemžēl šajā pētījumā neizdevās pierādīt askorbīnskābes protektīvo efektu kolistīna inducētam ANB. Kontroles grupā ANB incidence bija 60 % (9/15), un intervences grupā (ar askorbīnskābi) – 53,8 % (7/13), turklāt starpība nerasniedza statistisku ticamību ($p = 0,965$) [53]. Lai gan dzīvnieku pētījumos šie antioksidanti parādīja potenciālu ieguvumu, vēl ir nepieciešami laba dizaina klīniskie pētījumi, pirms rekomendē antioksidantu izmantošanu kolistīna nefrotoksicitātes mazināšanai.

Liela zinātniskā interese ir vērsta arī uz potenciāliem kolistīna nefrotoksicitātes riska faktoriem, par kuriem parasti ziņo no novērojuma pētījumiem. Potenciālu risku faktoru ir daudz, turklāt rezultāti no dažādiem pētījumiem var stipri atšķirties šajā jautājumā. Daži riska faktoru piemēri: lielāks vecums, liekais svars, lielākā kolistīna deva (uz ideāla ķermeņa svara vienību), hroniska nieru slimība, cukura diabēts, hipoalbuminēmija un citas [18], [54], [55], [56]. Diemžēl lielākā daļa no literatūrā aprakstītajiem riska faktoriem nav modificējami (piemēram, lielāks vecums), bet to apzināšanās arī ir svarīga, jo augsta riska pacienti teorētiski varētu būt kandidāti kolistīna TZM, ja tas būs pieejams ierobežotai pacientu daļai vai alternatīvai antibakteriālai terapijai, ja tai arī būs ierobežotā pieejamība. Savukārt no modificējamiem riska faktoriem var mēģināt izvairīties iespēju robežās (piemēram, potenciālu nefrotoksīnu vienlaicīga lietošana) [32].

Polimiksīna B nefrotoksicitātes risks, salīdzinot ar kolistīna izraisīta ANB risku, joprojām ir diskutabls jautājums. Metaanalīze par pieciem novērojumu pētījumiem, kuros tieši salīdzināja polimiksīna B un kolistīna nefrotoksicitāti, tika parādīts, ka polimiksīns B varētu

būt drošāks no šī aspekta nekā kolistīns (RR = 1,55, 95 % TI 1,36–1,78), bet ANB smaguma pakāpe bija līdzīga abiem polimiksīniem, kā arī nebija konstatētas statistiski ticamas atšķirības mirstību ziņā kolistīna un polimiksīna B grupās (RR = 0,71, 95 % TI 0,45–1,13) [57]. Ir pieejams arī cits 2019. gadā publicēts novērojumu pētījumu sistemātiskais pārskats ar metaanalīzi, kurā tika iekļauti no 1970. līdz 2016. gadam veikti 95 kohortu pētījumi (pacientu skaits – 7911). Šī pārskata mērķis bija netieši salīdzināt kolistīna (pētījumu skaits 76) un polimiksīna B (pētījumu skaits 19) drošumu. Lielākai daļai pētījumu bija retrospektīva daba (81 %), un lielākā daļa pētījumu tika veikta ASV (n = 21 jeb 22,1 %), Turcijā (n = 18 jeb 18,9 %) vai Brazīlijā (n = 11 jeb 11,6 %). Kolistīns un polimiksīns B asociējas ar līdzīgu nefrotoksicitātes gadījumu biežumu (kolistīna izraisīts ANB bija novērots 26,7 % gadījumu (95 % TI 22,8–30,9) un polimiksīna B ANB – 29,8 % gadījumu (TI 23,8–36,7/5), p = 0,702) [51]. Toties 2019. gadā publicētās rekomendācijās par racionālu polimiksīnu lietošanu ir pieminēts, ka polimiksīnam B, iespējams, ir zemāks nefrotoksicitātes risks, un to rekomendē sistēmisko Gr- infekciju ārstēšanai, ja tas ir pieejams [32].

1.7. Kolistīna neirotoksicitāte

Polimiksīnu nefrotoksicitātes problēmai ir veltīti vairāki klīniskie pētījumi, bet polimiksīnu neirotoksicitāte ir mazāk aprakstīta. Par kolistīna inducētu neirotoksicitāti ir jau zināms ilgu laiku, un šī toksicitāte ir minēta iemeslu starpā, kāpēc sistēmiskie polimiksīni netika lietoti vairākus gadus no to atklāšanas brīža [27]. Visbiežāk polimiksīna pētījumos ar retrospektīvu dizainu autori piemin, ka neirotoksicitātes analīze ir apgrūtināta nepieciešamo datu trūkuma dēļ, kas ļautu asociēt potenciālas neirotoksicitātes izpausmes tieši ar polimiksīna terapiju, izslēdzot alternatīvus skaidrojumus. Retos novērojuma pētījumos ziņo par šo blakusparādību, bet var skaidri redzēt, ka šis blakusparādības izpausme ir ļoti neviendabīga. Piemēram, vienā retrospektīvajā pētījumā no Turcijas tika ziņots, ka 10 % (6/59) pacientu, iespējams, bija novērota kolistīna inducēta neirotoksicitāte. Parasti šī blakusparādība izpaužas kā perifēra un orofaringeāla parestēzija, krampji, mentāls apjukums un elpošanas muskuļu paralīze. Iespējams, to varēja izskaidrot arī ar alternatīviem iemesliem, piemēram, pacientam ar krampjiem uz kolistīna terapijas fona bija arī galvas trauma [58]. Citā pētījumā no Taizemes tika ziņots par četriem neirotoksicitātes gadījumiem, analizējot 115 gadījumus (neurotoksicitātes incidence 3,5 %), no kuriem viens gadījums izpaudās kā izmainīts mentāls stāvoklis un trīs gadījumi kā fokāli apakšējo ekstremitāšu krampji [13].

Literatūrā ir sastopami arī interesanti gadījumu ziņojumi par kolistīna neirotoksicitāti, daži no tiem ir ar smagu klīnisko izpausmi. Piemēram, 2014. gada gadījumu ziņojumā no ASV piecdesmit vienu gadu vecam vīrietim attīstījās kolistīna nefrotoksicitāte un neirotoksicitāte (elpošanas apnoja, neiromuskulārā blokāde un smaga komatoza encefalopātija ar smadzenes stumbra refleksu zudumu). Pēc antibakteriālo līdzekļu atcelšanas pacients atgriezās neiroloģiskā stāvokļa bāzes līmenī 72 stundu laikā bez paliekošām neiroloģiskām komplikācijām [59]. Potenciālā neirotoksicitāte arī varētu būt kolistīna devu paaugstināšanas ierobežojošs faktors. Ir jācenšas uzraudzīt pacientiem ar kolistīna terapiju ne tikai nieru funkcionālo stāvokli, bet arī neirotoksicitātes simptomus (krampji, izmainīts mentāls stāvoklis, distālas parestēzijas, diplopija, ataksija). Smagu neirotoksicitātes izpausmju gadījumā ir prātīgāk pārskatīt polimikslīna terapiju no drošības un ieguvuma skatpunkta.

1.8. Kolistīna rezistence

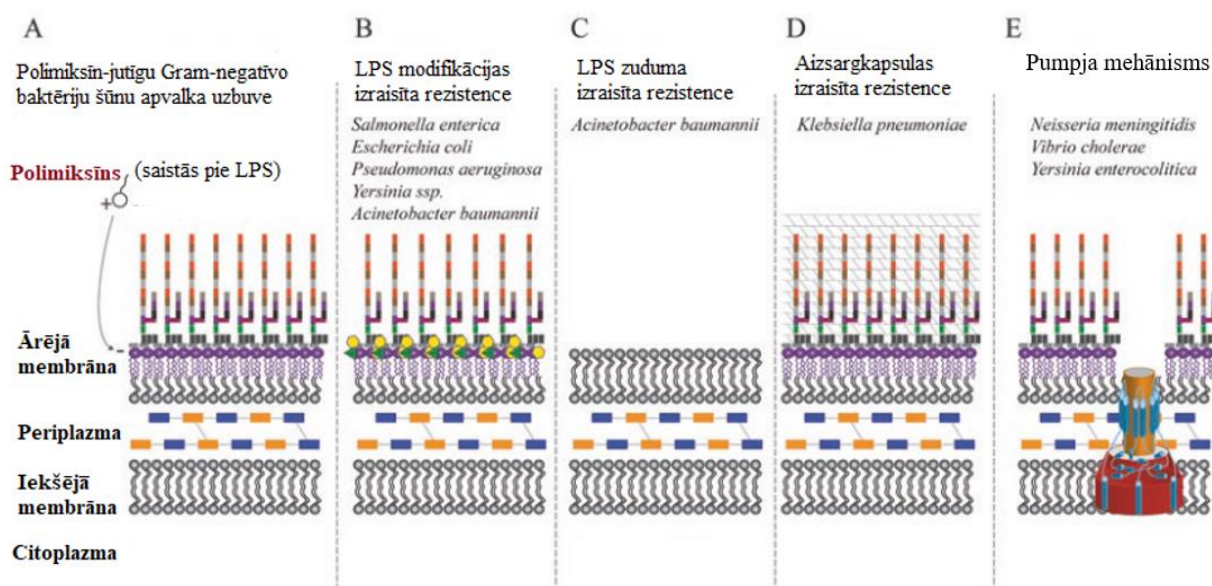
Mūsdienās no dažādiem centriem ir jau ziņots par kolistīna rezistentu Gr- baktēriju izolātiem. Piemēram, ir dati par *K. pneumoniae* kolistīna rezistenci Tunisā (2013. gads, 9,68 %) un *A. baumannii* kolistīna rezistenci Krievijā (2013.–2014. gads, 1,9 %), Grieķijā un Itālijā (2013. gads, 5 %) un Dienvidkorejā (2006.–2009. gads, 30,6 %) [35].

2013.–2016. gadā Grieķijā veiktā prospektīvā novērojuma pētījumā tika salīdzināti 20 kolistīna rezistentu *A. baumannii* infekciju (1. grupa) gadījumi ar 57 kolistīna jutīgiem *A. baumannii* gadījumiem (2. grupa). Kolistīna rezistentu *A. baumannii* infekcija asociējas ar plaša spektra pret Gr- baktēriju aktīvu antibakteriālo līdzekļu lietošanu anamnēzē, kā arī ar ilgāku mākslīgo plaušu ventilāciju (MPV) un invazīvo procedūru veikšanu. Mirstības incidence bija augstāka 1. grupā nekā 2. grupā (85 % (17/20) pret 39 % (22/57), $p = 0,001$) [60].

Kolistīna rezidences attīstības riska faktori tika pētīti arī kādā Saūda Arābijas slimnīcā, kur tika ziņots par kolistīna rezidences gadījumu strauju pieaugumu 2015.–2016. gadā. Divdesmit divi kolistīna rezidences gadījumi (*A. baumannii* 59,1 % un *K. pneumoniae* 40,9 %) šajā centrā tika pētīti detalizētāk. Vidējais dienu skaits stacionārā līdz kolistīna rezidentu bakteriālās infekcijas attīstībai bija 44 dienas. Visbiežāk šie mikroorganismi tika izolēti no elpošanas ceļiem (41,3 %). Potenciālu kolistīna rezidences attīstības faktoru vidū pētījuma autori minēja nekontrolētu antibiotiku lietošanu, ilgstošu hospitalizāciju intensīvās aprūpes vienībā (IAV) un biežu dažādu medicīnisko ierīču lietošanu [61].

Baktērijas izolātā var būt sastopama arī tā sauktā heterorezistence, kas ir polimikstīnu rezistentās subpopulācijas esamība ($MIC \geq 4 \text{ mg/L}$) kolistīna jutīgo baktēriju populācijā ($MIC \leq 2 \text{ mg/L}$). Tas tika konstatēts vairākos *in vitro* pētījumos. Un šīs heterorezistentās subpopulācijas īpatsvars var palielināties kolistīna lietošanas laikā [39].

Visbiežāk polimikstīnu rezistenci Gr- baktērijās saista ar izmaiņām polimikstīnu mērķī, kas ir baktēriju lipopolisaharīdu struktūrā (LPS), piemēram, pozitīvi lādēto atlikumu (4-amino-L-arabinozes, fosfoetanolamīna, galaktozamīna) pievienošanu pie tā. Papildus vēl ir aprakstīti citi rezistences mehānismi, tādi kā LPS zudums vai aizsargkapsulas izveide [62]. Daži potenciālās rezistences mehānismi ir atspoguļoti 1.7. attēlā.



1.7. attēls. Polimikstīnu darbības mehānisms un rezistence [62]

Saīsinājumi: LPS – lipopolisaharīds.

Ņemot vērā, ka kolistīna rezistentie mikroorganismi jau ir sastopami dažādos pasaules reģionos, polimikstīnu racionāla lietošana un alternatīvu antibakteriālo līdzekļu izpēte šīs baktērijas izraisītas infekcijas ārstēšanai ir ārkārtīgi svarīga. Vēl viena no potenciālām rezistences attīstību mazinošām metodēm varētu būt kolistīna lietošana vienlaikus ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem jeb kolistīna kombinētās terapijas izmantošana [63].

1.9. Kolistīna kombinēta terapija

Kombinēta antibakteriālo līdzekļu terapija ir pierādījusi savu vietu vairāku infekcijas slimību ārstēšanā. Potenciāls ieguvums no kombinētas terapijas ir baktericīdās darbības pastiprināšana un rezistentās baktēriju subpopulācijas nomākums [64]. 1.9. tabulā ir atspoguļoti kombinētās antibakteriālās terapijas potenciālie ieguvumi un ar to saistītie riski. Izmantojot

kombinēto terapiju, ir ļoti svarīgi izvēlēties arī optimālo devu gan polimikslinam, gan otram antibakteriālajam līdzeklim.

1.9. tabula

Kombinētas antibakteriālās terapijas ieguvumi un trūkumi [64]

Kombinētas terapijas ieguvumi	Kombinētas terapijas trūkumi
<ul style="list-style-type: none"> • rezistences attīstības mazināšana; • devas atkarīgas toksicitātes mazināšana, jo ir iespējams samazināt devu; • paplašināts darbības spektrs; • sinerģiska darbība 	<ul style="list-style-type: none"> • superinfekcija ar vēl vairāk rezistentām baktērijām; • palielināts zāļu toksicitātes risks; • palielinātas izmaksas

1.10. Kolistīna un citu antibakteriālo līdzekļu sinerģisma pētījumi *in vitro*

Pēdējos gados tiek veikti vairāki *in vitro* pētījumi ar mērķi atrast antibakteriālo līdzekli, kas būtu sinerģisks kolistīnam. Ir jāpiemin, ka šie pētījumi nav viendabīgi – tiek izmantotas dažādas metodes sinerģiskas darbības noteikšanai, baktēriju kultūras ar dažādu MIC, dažādas medikamentu koncentrācijas un inokulātu atšķaidījumi. Viena no plaši lietotām metodēm ir *time-kill* metode, kurā mēra baktēriju koloniju skaitu kultūrā. Pēc šīs metodes antibakteriālo līdzekļu sinerģisms ir definēts kā baktēriju koloniju simtkārtējs samazinājums 24 stundu laikā antibakteriālo līdzekļu kombinācijas ietekmē, salīdzinot to ar viena antibakteriālā līdzekļa efektu. Tālāk šajā sadaļā tiks apskatīti kolistīna sinerģisma pētījumi, kuros tika izmantota šī metode.

Ļoti plaši pētīta antibakteriālo līdzekļu grupa ar pozitīviem rezultātiem, it īpaši *A. baumannii* inokulātos, ir karbapenēmi (imipenēms, meropenēms, doripenēms) [65], [66], [67], [68]. Ir arī pētījumi, kuros ar polimikslīniem kombinē antibakteriālos līdzekļus, kas dabiski nav aktīvi pret Gr- mikroorganismiem, tādus kā rifampicīns, glikopeptīdi (vankomicīns, teikoplanīns), daptomicīns. Iespējams, kolistīns maina baktēriju ārējās membrānas struktūru, kas ļauj citiem antibakteriāliem līdzekļiem, kas parasti nedarbojas pret šo baktēriju sugām, pārvarēt šo ārējo barjeru [64], [69]. Glikopeptīdu grupas antibiotika var pagarināt polimikslīnu baktericīdu efektu *in vitro*, bet, virzot šo potenciāli sinerģisko kombināciju tālākai izpētei *in vivo*, tomēr ir jāatceras, ka abi šie antibakteriālie līdzekļi potenciāli ir nefrotoksiski [69], [70].

Ja izmanto antibakteriālo līdzekļu kombinācijas, teorētiski var lietot zemākās polimikslīnu devas, lai sasniegtu vēlamo baktericīdu efektu [71], piemēram, ir pētījumi ar cerīgiem rezultātiem, izmantojot gan polimikslīnus, gan karbapenēmus subterapeitiskās koncentrācijās [65], [66]. Tomēr ne visos pētījumos ir līdzīgi rezultāti. Piemēram, vienā pētījumā tigeiciklīna un kolistīna sinerģisms tika novērots, tikai lietojot šīs zāles augstās koncentrācijās, kas pārsniedza MIC četras reizes [72].

Tika pētīta arī trīs antibakteriālo līdzekļu kombināciju efektivitāte, salīdzinot to ar divu līdzekļu kombināciju. Piemēram, ir viens *in vitro* pētījums par polimiksīna B, rifampicīna un doripenēma lietošanu dažādās kombinācijās subterapeitiskās devās *Enterobacteriaceae* baktēriju kultūrās. Tikai izmantojot visus trīs līdzekļus vienlaikus, izdevās sasniegt baktericīdu darbību, kas saglabājas līdz pat 24 stundām 80 % (16/20) izolātu [73]. Arī citā pētījumā rifampicīna un kolistīna kombinācijas gadījumā pret *Enterobacteriaceae* baktērijām sinerģisms tika novērots 50 % gadījumu (2/4 izolātos) un meropenēma un kolistīna kombinācijas gadījumā tikai 25 % (1/4 izolātā), savukārt rifampicīna-kolistīna-meropenēma kombinācijas gadījumā sinerģisms un baktericīds efekts sasniedza 100 % (4/4 izolātos) [74].

Interesanti, ka ne vienmēr otra antibakteriālā līdzekļa pievienošana rezultējas ar sinerģisku darbību. Vienā *in vitro* pētījumā ar 42 MBL producējošā *K. pneumoniae* izolātiem (24 izolāti bija kolistīna jutīgi un 18 – kolistīna rezistenti) imipenēma un kolistīna sinerģisms bija novērots kolistīna jutīgajos izolātos (12/24 jeb 50 %), bet kolistīna rezistentajos izolātos pārsvarā tika novērots antagonisms 55,6 % (10/18 izolātos), nevis sinerģisms (2/18 jeb 11 %) [75].

1.10. tabulā ir apkopota informācija par dažādu antibakteriālo līdzekļu un polimiksīnu sinerģisko darbību *in vitro*, kur var redzēt, cik lielā mērā rezultāti variēja dažādos pētījumos un dažādu baktēriju sugu vidū.

1.10. tabula

Pētījumi par polimiksīnu (polimiksīns B vai kolistīns) un dažādu antibakteriālo līdzekļu sinerģisko darbību *P. aeruginosa*, *A. baumannii* un *Enterobacteriaceae* spp. izolātos

Antibiotika	Pētījumi <i>in vitro</i> pēc <i>time-kill</i> metodes, sinerģisms pēc 24 stundām
Ampicilīns/sulbaktāms	<i>A. baumannii</i>: 100 % sinerģisms (9/9 izolātos) [68]
Meropenēms	<i>P. aeruginosa</i>: 26 % sinerģisms (13/51); subinhibējoša antibiotiku koncentrācija [65] <i>A. baumannii</i>: 94 % sinerģisms (49/52); subinhibējoša antibiotiku koncentrācija [65] <i>Enterobacteriaceae</i> spp.: 25 % sinerģisms (1/4), MBL producējošā <i>K. pneumoniae</i> [74]
Imipenēms	<i>P. aeruginosa</i>: 39–62 % (no 7/18 līdz 11/18); imipenēma rezistenta <i>P. aeruginosa</i> ; inokulāts 10 ⁶ –10 ⁸ KVV/ml [67] <i>A. baumannii</i>: 100 % sinerģisms (9/9 izolātos) [68] <i>Enterobacteriaceae</i> spp.: 50 % sinerģisms (12/24 kolistīna jutīgajos izolātos) un 55,6 % antagonisms (10/18 kolistīna rezistentajos izolātos); MBL producējošā <i>K. pneumoniae</i> [75]

Antibiotika	Pētījumi <i>in vitro</i> pēc <i>time-kill</i> metodes, sinerģisms pēc 24 stundām
Doripenēms	<i>P. aeruginosa</i> : 76 % sinerģisms (19/25); subinhibējoša antibiotiku koncentrācija [66]; 20 % sinerģisms (1/5); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73] <i>A. baumannii</i> : 100 % sinerģisms (25/25); subinhibējoša antibiotiku koncentrācija [66]; 54 % sinerģisms (15/28); multirezistenta <i>A. baumannii</i> [76]; 20 % sinerģisms (1/5); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73] <i>Enterobacteriaceae spp.</i> : 100 % sinerģisms (4/4); KPK producējošās <i>Enterobacteriaceae</i> [71]; 50 % sinerģisms (5/10); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73]; 30 % sinerģisms (7/23) [77]
Vankomicīns	<i>A. baumannii</i> : vankomicīna pievienošana samazināja baktēriju koloniju augšanas atjaunošanos pēc 48 stundām no 0 % līdz 80 % (4/5 izolātos) [69]
Teikoplanīns	<i>A. baumannii</i> : teikoplanīna pievienošana samazināja baktēriju koloniju augšanas atjaunošanos pēc 24 stundām no 17 % (1/6) līdz 100 % (6/6 izolātos) [70]
Daptomicīns	<i>A. baumannii</i> : 53,3 % sinerģisms (16/30) [78]
Rifampicīns	<i>P. aeruginosa</i> : 20 % sinerģisms (1/5); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73] <i>A. baumannii</i> : 100 % sinerģisms (3/3 [79]; 40 % sinerģisms (2/5); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73] <i>Enterobacteriaceae spp.</i> : 50 % sinerģisms (2/4 izolātos); MBL producējošā <i>K. pneumoniae</i> , [74]; 30 % sinerģisms (3/5); antibakteriālo līdzekļu koncentrācija 0,25 reizes virs MIC [73]
Fosfomicīns	<i>P. aeruginosa</i> : 21,84 % sinerģisms (19/87); imipenēma rezistenta <i>P. aeruginosa</i> [80]; 52 % sinerģisms (28/54) [81] <i>Enterobacteriaceae spp.</i> : 12 % sinerģisms (2/17) [82], 75 % sinerģisms (3/4); MBL producējošā <i>K. pneumoniae</i> [74]
Minociklīns	<i>A. baumannii</i> : 92 % sinerģisms (12/13) [83]
Tigeciklīns	<i>A. baumannii</i> : 36 % sinerģisms (10/28); multirezistenta <i>A. baumannii</i> [76] <i>Enterobacteriaceae spp.</i> : 100 % sinerģisms (7/7), antibiotiku koncentrācijas 4 reizes virs MIC, KPK producējošā <i>Enterobacteriaceae</i> [72]
Fuzidīnskābe	<i>A. baumannii</i> : 100 % sinerģisms (6/6) [84]
Aztreonāms	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> : sinerģisms 25 % (1/4), MBL producējošā <i>K. pneumoniae</i> [74]
Hloram-fenikols	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> : sinerģisms 89 % (25/28), NDM producējošā <i>K. pneumoniae</i> jutīga uz polimiksīniem, rezistenta uz hloramfenikolu [85]

Saīsinājumi: KPK – *Klebsiella pneumoniae* karbapenemāze; KVV – koloniju veidojošā vienība; MIC – minimālā inhibējošā koncentrācija; MBL – metalo-bēta-laktamāze, NDM – Ņūdeli metalo-bēta-laktamāze.

Ņemot vērā tik lielas rezultātu variācijas dažādu pētījumu starpā, nav izslēgta baktēriju genoma loma. Vienā pētījumā tika konstatēts doripenēma un kolistīna sinerģisms pret KPK producējošo *K. pneumoniae* izolātiem, bet sinerģisms bija izteiktāks baktērijām ar noteiktu genoma variantu. Šajā pētījumā efekts bija labāks, ja baktērijai bija savvaļas tipa OmpK36 porīna gēna variants nekā šis baktērijas citām variācijām (5/8 jeb 62 % pret 2/15 jeb 13 %) [77]. Infekciju izraisītāja genotipēšana varētu būt ļoti interesants un praktisks terapijas aspekts, bet līdz to ieviešanai praksē ir nepieciešami vairāki laba dizaina pētījumi.

1.11. Klīniski pētījumi par potenciāli sinerģisko līdzekļu lietošanu kombinācijā ar kolistīnu

Klīnisko pētījumu par kolistīna kombinācijām ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem pagaidām nav daudz, un tie visbiežāk ir retrospektīvi [64]. Balstoties uz diviem retrospektīvajiem kohortu pētījumiem, iespējams, ka karbapenemāzi producējošas *K. pneumoniae* izraisītu bakterēmiju var veiksmīgi ārstēt ar polimiksīna, tigeциklīna ± karbapenēma kombināciju [86], [87] (1.11. tabula).

1.11. tabula

Klīniskie pētījumi par kombinētas terapijas lomu multirezistentās *Enterobacteriaceae* izraisītas bakterēmijas ārstēšanā

Valsts, pētījumu gadi	Pētījuma dizains, analizēto pacientu skaits	Pētītā infekcija	Grupas un visbiežākās antibakteriālo līdzekļu kombinācijas	Rezultāts	Ref.
ASV 2005.– 2009.	Retrospektīvs kohortu pētījums, 34 pacienti	KPK producējoša <i>K. pneumoniae</i> bakterēmija	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapijas grupa, n = 19 (polimiksīnu grupas antibakteriālais līdzeklis (n = 7) vai tigeциklīns (n = 5), vai karbapenēms (n = 4). • Kombinētas terapijas grupa, n = 15 (dažādas kombinācijas, visbiežāk polimiksīns vai tigeциklīns ar karbapenēmu (n = 8)) 	28 dienu mirstība: 57,8 % monoterapijas grupā; 13,3 % kombinētas terapijas grupā; p = 0,01	[86]
Itālija 2010.– 2011.	Multicentru retrospektīvs kohortu pētījums, 125 pacienti	Karbapenemāzes producējošā <i>K. pneumoniae</i> bakterēmija 88 % baktērijas bija jutīgas uz kolistīnu, 91,2 % uz tigeциklīnu, 94,4 % uz gentamicīnu	Dažādas kombinācijas (n = 79), no kurām biežākas bija tigeциklīns + kolistīns (n = 23), tigeциklīns + gentamicīns (n = 12), kolistīns + meropenēms + tigeциklīns (n = 16)	30 dienu mirstība: 54,3 % monoterapijas grupā (25/46); 34,1 % (27/79) kombinētas terapijas grupā; p = 0,02 Tigeциklīna, kolistīna un meropenēma kombinācija asociējas ar zemāku mirstību (OR 0,11; 95 % TI 0,02–0,69; p = 0,01)	[87]

Pašlaik nav RKP, kas atbalstītu kombinētas polimiksīnu terapijas lietošanu multirezistentā *P. aeruginosa* infekcijas gadījumā. Savukārt *A. baumannii* infekcijas gadījumā ir veikti daži RKP ar mērķi pārbaudīt dažādu antibakteriālo līdzekļu kombinācijas drošumu un efektivitāti, tomēr arī šajā gadījumā kombinētas terapijas loma vēl nav līdz galam skaidra [64].

Vienā nelielā RKP tika salīdzināta kolistīna ($n = 22$) un kolistīna un rifampicīna kombinētas terapijas ($n = 21$) efektivitāte pacientiem ar karbapenēmu rezistentu *A. baumannii* izraisītu MPV asociētu pneimoniju. Lai gan klīniskā, laboratoriskā, radioloģiskā un bakterioloģiskā atbildes reakcija bija labāka kombinētās terapijas gadījumā, tā nesasniedza statistiski ticamu atšķirību. Vidējais laiks līdz bakterioloģiskam klīrensam bija īsāks kolistīna un rifampicīna grupā nekā kolistīna monoterapijas grupā ($3,1 \pm 0,5$ dienas pret $4,5 \pm 1,7$ dienām, $p = 0,029$). Mirstība arī bija zemāka kolistīna un rifampicīna grupā (62 pret 73 %), bet šī starpība nebija statistiski ticama [88].

2013. gadā tika publicēti Itālijas multicentru RKP rezultāti. Pētījumā tika salīdzināta kolistīna monoterapija ($n = 105$) un kolistīna un rifampicīna kombinētā terapija ($n = 104$) pacientiem ar smagu multirezistentu *A. baumannii* infekciju. Kolistīns tika lietots nelielā devā (2 MV ik pēc 8 stundām), un rifampicīns – 600 mg ik pēc 12 stundām. Pārsvārā tika ārstēta MPV asociēta pneimonija (69,8 %) vai bakterēmija (20,1 %). 30 dienu mirstība bija līdzīga abās grupās (42,9 % kolistīna grupā un 43,3 % kombinētas terapijas grupā, $p = 0,95$). Nebija atšķirības arī hospitalizācijas ilgumā, bet kolistīna un rifampicīna grupā bakterioloģiskās eradikācijas īpatsvars bija lielāks nekā kolistīna monoterapijas grupā (60,6 pret 44,8 %, $p = 0,034$) [89].

Citā pētījumā tika salīdzināta kolistīna un fosfomicīna kombinācija ($n = 43$) ar kolistīna monoterapiju ($n = 39$) *A. baumannii* izraisītu infekciju ārstēšanā. Arī šajā pētījumā neizdevās pierādīt starpību 28 dienu mirstībā starp divām grupām (kombinācijas grupā tā bija 44,2 %, un kolistīna monoterapijas grupā – 53,8 %, $p = 0,507$). Bakterioloģiskas eradikācijas īpatsvars pirmo 72 stundu laikā un terapijas beigās bija lielāks kombinētās terapijas grupā nekā kolistīna monoterapijas grupā (87,8 % pret 65,7 % pirmo 72 stundu laikā, $p = 0,028$ un 100 % pret 84,5 % terapijas beigās, $p = 0,023$). Akūtas nieru mazspējas incidence pēc RIFLE kritērijiem bija līdzīga abās grupās [90].

2018. gadā tika publicēti Izraēlas, Grieķijas un Itālijas zinātnieku grupas liela multicentru RKP rezultāti, kurā tika salīdzināta kolistīna un meropenēma kombinācija ar kolistīna monoterapiju smago karbapenēmu rezistentu Gr- baktēriju infekciju gadījumā. Šajā pētījumā atšķirībā no iepriekš aprakstītajiem pacientiem tika ievadīta kolistīna piesātinošā deva (9 MV), kurai sekoja 4,5 MV divreiz dienā. Meropenēms tika ievadīts pagarinātas infūzijas veidā (2 g trīs reizes dienā). Pētījumā tika iekļauti 406 pacienti (2013.–2016. gadā), 77 % gadījumu tika ārstēta *A. baumannii* infekcija. Arī šajā pētījumā neizdevās pierādīt kombinētās terapijas pārākumu pār kolistīna monoterapiju klīniskās efektivitātes ziņā. Neveiksmīgas terapijas īpatsvars un 28 dienu mirstība bija līdzīga kombinētās terapijas un monoterapijas grupās (attiecīgi 73 % pret 79 %; $p = 0,172$ un 45 % pret 43 %; $p = 0,781$). Kombinētās terapijas

grupā tika novērota paaugstināta caurejas incidence (27 % pret 16 % kombinētās terapijas un monoterapijas gadījumos, $p = 0,009$) un samazināta nieru mazspējas incidence 14. terapijas dienā [91].

Ir pieejama viena metaanalīze, kurā tika salīdzināta kolistīna monoterapija un kolistīna kombinācijas ar citām antibiotikām *A. baumannii* infekcijas ārstēšanā (8 novērojuma pētījumi un 4 RKP). Mirstība un klīniskā atbildes reakcija bija līdzvērtīga abās grupās. Kolistīna kombinācijām ar citām antibiotikām piemīt labāka bakterioloģiskās izārstēšanas spēja (OR = 0,49, 95 % TI 0,32–0,74; $p = 0,0009$) un mazāka nefrotoksicitāte nekā kolistīna monoterapijas grupā (OR = 1,66, 95 % TI 0,99–2,78; $p = 0,05$). Kā galvenais ierobežojums ir minēta iekļauto pētījumu retrospektīvā daba (11/18 jeb 73 %) [92].

Tātad, pamatojoties uz publicēto RKP datiem, kolistīna un rifampicīna, kolistīna un fosfomicīna un kolistīna un meropenēma kombinācijām pagaidām nav pierādīts pārliecinošs labvēlīgs efekts uz mirstības samazinājumu multirezistentas *A. baumannii* infekcijas gadījumā. Bet ir jāņem vērā, ka mirstību kritiski slimajiem pacientiem var ietekmēt arī citi faktori, arī pacienta blakusslimības. Pašlaik tomēr trūkst pārliecinošu datu, lai rekomendētu kādu no iepriekš minētajām kombinācijām kā obligātu multirezistentas *A. baumannii* infekcijas terapiju ikdienas klīniskajā praksē.

1.12. Kolistīns inhalācijās MPV asociētas pneimonijas ārstēšanā

Mūsdienās *A. baumannii* pneimoniju ārstēšanai rekomendē ievadīt polimiksīnus intravenozi. Bet, ņemot vērā visai vājo polimiksīnu spēju nonākt plaušu audos, vairākas pētnieku grupas fokusējas arī uz kolistīna ievadīšanu inhalācijas veidā šīs infekcijas gadījumā. Taivānā tika veikts retrospektīvs pētījums, iekļaujot pacientus ar vismaz septiņu dienu ilgu kolistīna terapiju *A. baumannii* izraisītas pneimonijas ārstēšanai. Šajā pētījumā lielākā pacientu daļa saņēma kolistīna terapiju tikai inhalāciju veidā (128/183). 20 % pacientu saņēma kolistīnu gan inhalācijās, gan intravenozi, un atlikušie 10 % pacientu saņēma to tikai intravenozi. Kolistīns tika dozēts kā 2,5–5 mg KBA/kg/dienā, deva tika pielāgota nieru funkcionālam stāvoklim, un piesātinošā deva netika izmantota. Terapijas ilgums bija $13,5 \pm 5,7$ dienas. Kolistīnu visbiežāk kombinēja ar karbapenēmiem (37,2 %), un 54,6 % (100/183) gadījumu pneimonija bija polimikrobas dabas. Apmierinoša klīniskā un bakterioloģiskā atbildes reakcija tika novērota 71,6 % gadījumu. Nebija statistiski ticamas atšķirības 30 dienu mirstībā starp pacientiem ar intravenozu kolistīnu un kolistīnu inhalācijās. Nefrotoksicitāti novēroja 22 gadījumos. Pacientiem ar tikai intravenozu kolistīna terapiju bija statistiski ticami lielāka nefrotoksicitātes incidence nekā pacientiem ar kolistīnu, kas ievadīts tikai inhalācijas veidā

(37,5 % pret 6,1 %, $p = 0,001$). Šī pētījuma autori uzskata, ka kolistīns inhalācijās varētu būt labs kolistīna ievadīšanas veids *A. baumannii* pneimoniju ārstēšanai [93].

Bet biežāk pēta intravenoza kolistīna un kolistīna inhalācijās kombināciju nekā kolistīna ievadīšanu tikai inhalācijas veidā. Lai gan veikti vairāki pētījumi gan cistiskās fibrozes pacientiem, gan necistiskās fibrozes pacientiem, vēl nav pierādīti statistiski ticami klīniski nozīmīgi ieguvumi no šīs kombinācijas, kā arī trūkst publicētu RKP par šo tēmu [63]. Par spīti augsta līmeņa pierādījuma trūkumam, starptautiskās vadlīnijās ir rekomendēts lietot intravenozu kolistīnu kopā ar kolistīnu inhalācijās multirezistentu pneimoniju gadījumos [32]. Bija arī mēģinājumi pievienot aminoglikozīdu inhalācijās polimiksīnu inhalāciju vietā. Piemēram, 2017.–2018. gadā Irānā veiktajā RKP pacientiem ar *A. baumannii* izraisītu MPV asociētu pneimoniju tika salīdzināta kolistīna (9 MV/dienā) un tobramicīna (600 mg/dienā) inhalāciju pievienošana pie intravenozas kolistīna un meropenēma kombinētas 14 dienu terapijas kursa, kurā tika konstatēts, ka šo abu antibakteriālo līdzekļu inhalācijas ir līdzvērtīgas no drošuma un efektivitātes skatpunkta [94].

1.13. Alternatīva antibakteriālā terapija

Lai gan mūsdienās polimiksīns ir bieži rekomendēts līdzeklis bakterioloģiski pierādītu multirezistentu Gr- baktēriju infekciju ārstēšanai, nav atbildēts jautājums, vai tas ir pārāks par alternatīvo antibakteriālo empīrisku terapiju. Lai atbildētu uz šo jautājumu, 2012.–2015. gadā tika veikts multicentru RKP (32 Eiropas centri Spānijā, Itālijā un Grieķijā), kurā tika salīdzināta augstas devas kolistīna ($n = 120$) un meropenēma ($n = 112$) 7–14 dienu ilga empīriskā terapija MPV asociētas pneimonijas gadījumā. Abās grupās pacienti paralēli kolistīnam vai meropenēmam saņēma arī fluorhinolona grupas antibakteriālo līdzekli – levofloksacīnu. Te ir svarīgi atzīmēt, ka tikai 36 (22,9 %) gadījumos MPV asociētu pneimoniju izraisīja karbapenēmu rezistenti baktēriju celmi. Abās grupās šie parametri bija līdzīgi: 28 dienu mirstība (19/82 (23,2 %) kolistīna grupā pret 19/75 (25,3 %) meropenēma grupā, $p = 0,752$), klīniskā izārstēšanās (82/120 (68,3 %) pret 81/112 (72,3 %), $p = 0,507$), bakterioloģiskā izārstēšanās (46/82 (56,1 %) pret 42/75 (56 %), $p = 0,990$). Savukārt nefrotoksicitāte pēc RIFLE kritērijiem un nepieciešamība pēc NAT bija lielāka kolistīnu grupā nekā meropenēma grupā (nefrotoksicitāte: 40/120 (33,3 %) pret 21/112 (18,8 %), $p = 0,012$; NAT – 11/120 (9,1 %) pret 2/112 (1,8 %), $p = 0,015$). Pēc šī pētījuma datiem, kolistīna un levofloksacīna kombinācija nebija pārāka par meropenēma un levofloksacīna kombināciju empīriskai MPV asociētas pneimonijas ārstēšanai [95].

Kā jau minēts iepriekš, PVO eksperti rekomendē pētīt alternatīvus jaunus antibakteriālus līdzekļus multirezistentu Gr- baktēriju infekciju ārstēšanai [21]. Ir aktīvi pētīti gan zāļu tirgū jau pieejamie antibakteriālie līdzekļi (piemēram, tigeciklīns, daži aminoglikozīdi), gan ne tik sen atklāti līdzekļi (piemēram, eravaciklīns, cefiderokols, plazmocīns). 1.12. tabulā ir apkopota informācija par dažiem līdzekļiem, kurus pēta kā potenciālo polimiksīnu alternatīvu sistēmisko multirezistentu Gr- baktēriju infekciju ārstēšanai.

1.12. tabula

Iespējamās alternatīvas kolistīnam Gr- baktēriju infekciju ārstēšanā [63], [96], [97], [98], [99]

Līdzeklis	Komentāri
Tigeciklīns (glicilciklīns)	Liels izplatīšanās tilpums un zema koncentrācija asins serumā, kas samazina to efektivitāti bakteriēmiju gadījumā. ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (<i>Food and Drug Administration</i> (FDA)) brīdina, ka var palielināties mirstība, ja tigeciklīnu lieto smagas sepses gadījumā, kura saistīta ar MBL tipa karbapenemāzi producējošām baktērijām
Aminoglikozīdi: amikacīns, tobramicīns Jaunais aminoglikozīds – plazmocīns	Tie ir samērā mazefektīvi monoterapijas veidā, it īpaši Gr-baktēriju izraisītu invazīvo infekciju vai bakteriēmijas gadījumos. Potenciāli nefrotoksiski Amikacīnam ir augsta rezistences pakāpe (sasniedz 68–100 %) Plazmocīns ir izpētes stadijā (<i>Enterobacteriaceae spp.</i> infekcijām)
Sulbaktāms (bēta laktamāzes inhibitori ar iekšēju aktivitāti pret <i>A. baumannii</i>)	Nepieciešamas lielas devas, augsta rezistences pakāpe
Minociklīns (tetraciklīns)	Nepieciešami vairāk pētījumi, lai apstiprinātu to lomu Gr- baktēriju infekciju ārstēšanā
Cefalosporīns kombinācijā ar bēta laktamāzes inhibitoru (piemēram, ceftazidīms/avibaktāms, ceftolozāns/tazobaktāms, cefepīms/zidebaktāms)	Tie ir specifiski konkrētam Gr- baktēriju rezistences mehānismam, piemēram, avibaktāms ir KPK tipa enzīma inhibitori un varētu būt mazefektīvs, piemēram, MBL tipa karbapenemāzi producējošu bakteriālo infekciju gadījumā Dažas kombinācijas ir tikai izpētes stadijā
Karbapenēms kombinācijā ar bēta laktamāzes inhibitoru (piemēram, imipenēms/relebaktāms)	Izpētes stadijā (<i>P. aeruginosa, Enterobacteriaceae spp.</i> infekcijām)
Eravaciklīns (fluorciklīns no tetraciklīnu grupas)	Apstiprināts FDA, bet klīniskajos pētījumos neizdevās pierādīt to pārākumu pār karbapenēmiem pacientiem ar komplikētu intraabdominālo infekciju
Cefiderokols (siderofors cefalosporīns ar labāku spēju ieiet baktēriju šūnās)	Pētījumi ar nelielu pacientu skaitu, <i>in vitro</i> ir parādīta efektivitāte pret Gr- baktērijām, reģistrēts lietošanai Eiropas Savienības valstīs karbapenēmu rezistentu baktēriju infekciju ārstēšanai

Tigeciklīns ir glicilciklīnu grupas antibakteriālais līdzeklis, kuru plaši pētīja kā iespējamo kolistīna alternatīvu multirezistentu *A. baumannii* izraisītu pneimoniju ārstēšanai. Vienā sistemātiskā pārskatā ar metaanalīzi, kurā iekļauts viens prospektīvs kohortu pētījums (84 pacienti) un deviņi retrospektīvi kohortu pētījumi (1377 pacienti), tika salīdzināts tigeciklīns ar kolistīna un/vai karbapenēma, un/vai sulbaktāma terapiju. Klīniskā izārstēšanās

(5 pētījumi) un mirstība (7 pētījumi) bija līdzīga tigeциklīna un kontroles grupā, bakterioloģiskā eradikācija (4 pētījumi) bija statistiski ticami zemāka tigeциklīna grupā nekā kolistīna grupā (OR = 0,43, 95 % TI 0,27–0,66; p = 0,0001), un nefrotoksicitātes incidence (3 pētījumi) bija zemāka tigeциklīna grupā nekā kolistīna grupā (OR = 0,34, 95 % TI 0,16–0,74, I2 = 35 %; p = 0,006). Šī pārskata ierobežojums ir RKP trūkums. Pārskata autori uzskata, ka *A. baumannii* izraisītas infekcijas terapijā var izmantot arī tigeциklīnu, jo, to lietojot, ir līdzīga mirstība un klīniskais iznākums kā alternatīvai antibakteriālai terapijai. Tomēr ir jāreķinās ar to, ka tigeциklīns var veicināt bakterioloģiskas rezistences attīstību, ņemot vērā tā zemāko bakterioloģisko eradikācijas spēju [100].

Retrospektīvā multicentru novērojuma kohortu pētījumā (ASV, 6 centri 2010.–2018. gads) tika salīdzināta ceftolozāna/tazobaktāma (jauna cefalosporīna un bēta laktamāzes inhibitora kombinācija, n = 100) terapija ar polimiksīna (n = 56) vai aminoglikozīda (n = 44) terapiju multirezistentu *P. aeruginosa* izraisītu infekciju ārstēšanā (visbiežāk MPV asociēta pneimonija). Tika izslēgti pacienti ar NAT un kreatinīna klīrensu zem 20 ml/min. 42 % pētījuma dalībnieku bija reģistrēta smaga sepse vai septisks šoks. Polimiksīnus un aminoglikozīdus bieži kombinēja ar bēta laktāmu antibakteriāliem līdzekļiem (pārsvārā meropenēmu) un ceftolozānu/tazobaktāmu ar polimiksīnu vai aminoglikozīdu inhalācijās. Klīniskā izārstēšana bija labāka ceftolozāna/tazobaktāma grupā (81 % pret 61 %, p = 0,002), kā arī ANB pēc RIFLE kritērijiem mazāk novēroja ceftolozāna/tazobaktāma grupā (ceftolozāns/tazobaktāms 6 %, polimiksīni 43 % un aminoglikozīdi 23 %, p < 0,05). Savukārt nebija statistiski ticamas atšķirības visu iemeslu intrahospitālajā mirstībā (20 % ceftolozāna/tazobaktāma grupā un 25 % polimiksīnu/aminoglikozīdu grupā). Autoru secinājums: ceftolozāns/tazobaktāms ir labāka izvēle par polimiksīniem vai aminoglikozīdiem multirezistentu *P. aeruginosa* izraisītas infekcijas ārstēšanai. Ir jāatzīmē, ka pētījuma grupas nebija pilnīgi identiskas pēc bāzes kreatinīna līmeņa (ceftolozāna/tazobaktāma grupā bāzes kreatinīna klīrenss bija zemāks nekā citā grupā (66 ml/min. pret 85 ml/min., p = 0,003), kā arī šajā grupā bija lielāka hronisku nieru slimību incidence (23 % pret 11 %, p = 0,02) [101].

No 2015. līdz 2017. gadam ASV tika veikts multicentru 3. fāzes RKP – RESTORE-IMI1, kurā tika salīdzinātas dažādas ārstēšanas shēmas imipenēma rezistentu *P. aeruginosa* (77 %) un *Enterobacteriaceae* (23 %) izraisītu infekciju ārstēšanā. Pirmajā shēmā kolistīns tika kombinēts ar imipenēmu (COL+IMI; n = 16), un otrajā shēmā tika izmantots imipenēms/relebaktāms (IMI/REL; n = 31). Relebaktāms ir bēta laktamāzes inhibitors, kas ir aktīvs pret *Ambler Class A un C* enzīmiem, kuru pievienošana pie imipenēma var palīdzēt pārvarēt noteiktus baktēriju rezistences mehānismus. Klīniskais iznākums (COL+IMI 70 % pret IMI/REL 71 %, (90 % TI 27,5, 21,4)) un 28 dienu mirstība (COL+IMI 30 % pret IMI/REL

10 % (90 % TI 46,4, 6,7)) bija līdzīga abās grupās. Savukārt ANB incidence bija zemākā IMI/REL grupā, salīdzinot ar COL+IMI grupu (10 % pret 56 % (90 % TI 69,1 %, 18,4 %, $p = 0,002$) [98], [102].

Cefiderokols ir siderofora cefalosporīns, kas pēc ķīmiskās struktūras ir līdzīgs ceftazidīmam un cefepīmam, kas ir cefalosporīni no trešās un ceturtās paaudzes, bet, pateicoties siderofora struktūrai, cefiderokols var nokļūt baktēriju periplazmatiskajā telpā, kā arī tam piemīt lielāka stabilitāte pret bēta laktamāzēm, tāpēc to var lietot karbapenēmu rezistentu Gr-baktēriju infekciju ārstēšanai. Pētījumos ar multirezistentu *A. baumannii* un *P. aeruginosa* izraisītām infekcijām cefiderokols bija efektīvāks par ceftazidīmu/avibaktāmu un meropenēmu un pētījumos ar karbapenemāzi producējošo *K. pneumoniae* cefiderokols bija līdzīgs vai labāks efektivitātes ziņā par ceftazidīmu/avibaktāmu [103].

Lai gan ir vairākas potenciālas polimiksu alternatīvas, ir nepieciešami vēl vairāki pētījumi ar lielāku pacientu skaitu, līdz tās kļūst pieejamas un rekomendējamas lietošanai ikdienas klīniskajā praksē. Mūsdienās klīnicisti var sastapties ar situāciju, kad pacients kādu iemeslu dēļ nepanes polimiksu terapiju, kas joprojām ir zelta standarts multirezistentu Gr-baktēriju infekciju ārstēšanā. Tas varētu būt liels izaicinājums, jo ne vienmēr var atcelt antibakteriālo terapiju. Literatūrā ir atrodami daži gadījumu ziņojumi, kuros var redzēt, kā šo problēmu risinājuši dažādos individuālos gadījumos, piemēram, izmantojot vairāku antibakteriālu līdzekļu sinerģisko efektu, pat ja šo atsevišķo līdzekļu MIC infekciju izraisošajai baktērijai bija augsta. 1.13. tabulā ir daži tādu veiksmīgu aizvietošanu piemēri no gadījumu ziņojumiem.

1.13. tabula

Potenciālas kolistīna alternatīvas kolistīna blakusparādību dēļ (gadījumu ziņojumi)

Kolistīna atcelšanas iemesls	Kolistīna indikācija un izmantotā alternatīva	Iznākums	Valsts un reference
Kolistīna inducēta tubulopātija (poliūrija (4–5 L/diennaktī), hipokaliēmija, hipokalcēmija, hipomagnēmija un metabola alkaloze)	Multirezistentu <i>A. baumannii</i> izraisīta pneimonija Cefoperazons/sulbaktāms ar teikoplanīnu	Poliūrija un metabolās novirzes normalizējas 2 dienas pēc kolistīna atcelšanas Pneimonija tika izārstēta Pēc 2 nedēļām jauna sepses epizode ar letālu iznākumu	Indija [104]
Kolistīna izraisīts ANB (2. terapijas dienā seruma kreatinīns pieauga no 0,96 līdz 2,23 mg/dL)	Multirezistentu <i>P. aeruginosa</i> izraisīta urīnceļu infekcija (potenciāla biofilma) Meropenēms (MIC = 32) 6 g/dienā + gentamicīns (MIC = 8) 2 mg/kg + rifampicīns 300 mg	5. dienā pēc kolistīna atcelšanas tika iegūta negatīva urīna kultūra un urīna katetrs tika evakuēts	Turcija [105]

Saisinājumi: ANB – akūts nieru bojājums.

1.14. Starptautiskās rekomendācijas optimālai kolistīnu lietošanai

Pateicoties vairākiem pētījumiem, kas tika aktīvi veikti pēdējo 10–20 gadu laikā, izdevās labāk izprast polimiksīnu struktūru, toksicitāti, antibakteriālo aktivitāti, rezistenci, kā arī izveidot zinātniski pamatotas dozēšanas rekomendācijas [20]. 2019. gadā tika publicētas optimālas polimiksīnu lietošanas vadlīnijas, kurās ir apskatītas vairākas ar šo antibakteriālo līdzekļu lietošanu saistītas tēmas [32]. Daži punkti no šīm vadlīnijām par racionālu kolistīna lietošanu ir atspoguļoti 1.14. tabulā.

1.14. tabula

**Daži punkti par optimālu kolistīnu lietošanu
no starptautiskām polimiksīnu lietošanas rekomendācijām [32]**

Tēma	Rekomendācijas/informācija
Kolistīna MIC Gr- baktērijām	Gr- baktērijas (<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i>) ir jutīgas uz kolistīnu, ja MIC ir 2 mg/L vai mazāks (CLSI/EUCAST dati)
PK/PD terapeitiskais mērķis	24 stundu AUC stabilā stāvoklī ir apmēram 50 mg/stundā/L kas atbilst stabila stāvokļa kolistīna koncentrācijai asins plazmā apmēram 2 mg/L . Šis mērķis var būt suboptimāls pneimoniju gadījumā. Augstākas koncentrācijas palielina akūta nieru bojājuma incidenci un smaguma pakāpi. Svarīgi pieminēt, ka šīs mērķa koncentrācijas ir attiecināmas uz polimiksīnu monoterapiju
Kuru polimiksīnu izvēlēties (polimiksīns B vai kolistīns)	Invazīvu infekciju gadījumā labāk izvēlēties polimiksīnu B, un urīnceļu infekciju gadījumā – kolistīnu. Rekomendāciju autori to saista ar potenciāli zemāku nefrotoksicitātes risku polimiksīnam B un ar lielāku kolistīna koncentrāciju urīnceļos
Kolistīna dozēšana	Ir rekomendēta piesātinošā deva 300 mg (apmēram 9 MV), kurai pēc 12–24 stundām seko nieru funkcionālam stāvoklim atbilstošā uzturošā devā. Šajās vadlīnijās ir dotas dozēšanas rekomendācijas (1. pielikums). Nerekomendē pārsniegt vadlīnijās rekomendētās devas, it īpaši, ja TZM nav pieejams
Kolistīna nefrotoksicitāti mazinoši pasākumi	Kolistīna nefrotoksicitātes mazināšanai ir rekomendēts izvairīties no vienlaicīgas nefrotoksīnu lietošanas, ja tas ir iespējams. Nerekomendē lietot antioksidantus kolistīna nefrotoksicitātes profilaksei, kamēr nebūs pieejams vairāk datu par to klīnisko ieguvumu
Rīcība kolistīna izraisīta ANB gadījumā	Ja pacientam attīstās ANB uz kolistīna terapijas fona, ir jāpielāgo kolistīna deva. Ja infekcijas diagnoze nav pārliecinoša vai ir pieejami alternatīvi mazāk nefrotoksiski līdzekļi, ir jāatceļ un/vai jāaizvieto kolistīna terapija

Tēma	Rekomendācijas/informācija
Polimiksīnu kombinācijas ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem	<p>Invazīvo karbapenēmu rezistentu <i>Enterobacteriaceae spp.</i> vai <i>P. aeruginosa</i> infekciju gadījumā ir rekomendēts lietot polimiksīnu kombinācijā ar vienu vai vairākiem papildu līdzekļiem (piemēram, karbapenēmu), pat ja tiem ir augsta MIC šim izraisītājam. Šī rekomendācija pamatojas uz novērojuma pētījumiem. Ar antibakteriālo līdzekļu kombinācijas palīdzību, iespējams, var samazināt mirstību un polimiksīnu rezistenci</p> <p>Invazīvo karbapenēmu rezistentu <i>A. baumannii</i> infekciju gadījumā ir rekomendēts lietot polimiksīnu kombinācijā ar vienu vai vairākiem papildu līdzekļiem, bet tikai tad, ja šo līdzekļu MIC šai baktērijai ir jutības robežās. Tas balstās uz dažu RKP datiem, kuros otrā līdzekļa (meropenēms, rifampicīns, fosfomicīns) pievienošana pie kolistīna multirezistentu <i>A. baumannii</i> infekciju ārstēšanā neasociējas ar papildu ieguvumu</p>
Polimiksīnu lietošana inhalācijās un intratekāli	<p>Polimiksīnu inhalācijās rekomendē pievienot pie intravenoza polimiksīna MPV asociētas pneimonijas gadījumā</p> <p>CMS var būt ievadīts intraventrikulāri vai intratekāli multirezistentu baktēriju ventrikulīta vai meningīta gadījumos. Tas ļauj sasniegt augstāku kolistīna koncentrāciju cerebrospinālajā šķidrumā</p>

Sāīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums, AUC – *area under the curve*, kas ir laukums zem koncentrācijas un laika līknes, CLSI – *Clinical and Laboratory Standards Institute*; CMS – nātrija kolistimetāts, EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, MIC – minimālā inhibējošā koncentrācija, MPV – mākslīga plaušu ventilācija, PK/PD – farmakokinētisks/farmakodinamisks, TZM – terapeitiskais zāļu monitorings.

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījums dizains un apkopoti dati

Pētījuma dizains: Retrospektīvs kohortu pētījums.

Pētījuma centrs: Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca (PSKUS), Rīga, Latvija.

Sekundāro datu avoti: Intensīvās terapijas vienībā stacionēto pacientu slimības vēstures no PSKUS medicīnas arhīva.

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) multirezistentas Gr- baktērijas izraisīta infekcija;
- 2) vecums ≥ 18 gadi;
- 3) stacionēšana PSKUS intensīvās terapijas vienībā vai intensīvās terapijas gultā (vispārējā reanimācija, kardiķirurģijas reanimācija, intensīvās terapijas gultas neiroloģijas, kardioloģijas vai pulmonoloģijas nodaļās);
- 4) izrakstīšanās no slimnīcas 2015.–2018. gadā;
- 5) parenterālā kolistīna terapija.

Izslēgšanas kritēriji:

Kolistīna lietošanas ilgums mazāks par 72 stundām.

Kolistīna zāļu forma

Pētījuma laikā pētījuma centrā bija pieejams *Colomycin* (nātrija kolistimetāts) 1 MV pulveris infūzijas šķīdumu pagatavošanai (tālāk pētījumā – kolistīns).

Kolistīna lietošanas epizodes un gadījumu kodēšana

Visas iekļautās kolistīna lietošanas epizodes tika kodētas kā COLXX, kur XX vietā ir kārtas numurs. Ja vienam pacientam pētījuma laikā kolistīna lietošana tika sākota vairāk par vienu reizi un intervāls starp iepriekšējās kolistīna lietošanas epizodes pārtraukšanu un nākamo kolistīna lietošanas epizodes sākšanu bija vairāk nekā 5 dienas, šīs epizodes tika analizētas atsevišķi. Ja kolistīna lietošana tika pārtraukta īslaicīgi (uz 1–4 dienām) un tad atkal atsākta, šī epizode tika analizēta kā viena kolistīna lietošanas epizode. Pacientu demogrāfisko datu prezentācijai, kā arī kolistīna inducēta akūta nieru bojājuma analīzei izmantotas tikai pirmās kolistīna lietošanas epizodes.

Datu analīzei izmantojamie mainīgie parametri

- Pacienta vecums, dzimums, svars un augums (ja ir pieejams), pamata diagnozes, stacionēšanas iemesls, stacionēšanas ilgums un iznākums;
- uzsējums ar konstatētu karbapenēmu rezistentu Gr- baktēriju (antibiogramma, materiāls, materiāla paņemšanas datums, minimālā inhibējošā koncentrācija, ja tā ir pieejama). Kolistīna MIC kritiskā vērtība *A. baumannii* un *P. aeruginosa* gadījumos ir 2 mg/L, pēc EUCAST datiem (v. 8.0; 01.01.2018). Ja bakterioloģisko testu rezultātos tika dokumentēts, ka baktērija ir mazjutīga uz kādu antibakteriālo līdzekli, tika pieņemts, ka ir rezistence pret šo līdzekli;
- kolistīna piesātinošās devas un uzturošās devas, to lietošanas ilgums, devu pielāgošana terapijas laikā (ja kolistīnu lietoja arī neintensīvās aprūpes palātās, šī informācija arī tika apkopota);
- citu antibakteriālo līdzekļu lietošana vienlaikus ar kolistīnu (piemēram, bēta laktāmu antibiotikas, glikopeptīdu antibiotikas, aminoglikozīdu antibiotikas);
- iekaisuma rādītāji (C reaktīvais proteīns) kolistīna lietošanas laikā;
- nieru funkcionālais stāvoklis – kreatinīns, GFĀ (noteikts pēc CKD-EPI formulas), diennakts urīns – visā kolistīna lietošanas laikā, ja šie dati ir pieejami;
- NAT – pārtraukta vai nepārtraukta;
- pacienta vispārējais stāvoklis – nepieciešamība pēc MPV un/vai pēc inotropu līdzekļu nepārtrauktas infūzijas, dokumentēta sepse, šoks vai multiorgānu disfunkcijas sindroms (MODS);
- potenciāli nefrotoksisku medikamentu un vielu vienlaikus lietošana ar kolistīnu ≥ 48 stundas (glikopeptīdu antibiotikas, aminoglikozīdu antibiotikas, cilpas diurētiskie līdzekļi, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL));
- kontrastvielas ievadīšana kolistīna lietošanas laikā;
- cukura diabēts un/vai hroniska nieru slimība pacienta anamnēzē;
- medikamenti ar pieejamu terapeitisko zāļu monitoringu pētījuma centrā:
 - vankomicīna lietošanas gadījumā kopā ar kolistīnu vai tieši pirms kolistīna terapijas sākšanas (ja vankomicīna terapija tika pārtraukta mazāk nekā trīs dienas pirms kolistīna lietošanas sākšanas) tika savākta informācija par vankomicīna ievadīšanas devām un laiku, ilgumu un koncentrāciju. Pārtrauktas vankomicīna infūzijas gadījumā pieņemtā mērķa pirms devas līdzsvara vankomicīna koncentrācija ir 10–20 $\mu\text{g/L}$.

- gentamicīna lietošanas gadījumā kopā ar kolistīnu vai tieši pirms kolistīna terapijas sākšanas (ja gentamicīna terapija tika pārtraukta mazāk nekā trīs dienas pirms kolistīna lietošanas sākšanas) tika savākta informācija par gentamicīna ievadīšanas devām, laiku, ilgumu un koncentrāciju. Vienreiz dienā dozējamo lielu devu gentamicīna infūziju gadījumā pieņemtā pirms devas līdzsvara gentamicīna mērķa koncentrācija ir mazāk nekā 1 µg/L.

Analizēti racionālas kolistīna lietošanas parametri

- Lietošana ir dokumentēta (karbapenēmu rezistentu bakteriālo infekciju ārstēšana).
- Ir lietota piesātinošā deva, kas nav atkarīga no nieru funkcionālā stāvokļa.
- Uzturošās devas izvēle un pielāgošana mainīgam nieru funkcionālam stāvoklim (1. pielikums).

2.2. Bakterioloģiskā atbildes reakcija

Bakterioloģisko uzsējumu un rezistences dati tiek iegūti no PSKUS Laboratorijas datubāzes, kur antibakteriālā rezistence tiek noteikta pēc spēkā esošām EUCAST rekomendācijām. Bakterioloģiskas jutības noteikšanai karbapenēmu un aminoglikozīdu grupas antibakteriāliem līdzekļiem izmantoja disku difūzijas metodi, bet kolistīnam – buljona mikrodilūcijas metodi.

Tika analizēta bakterioloģiskā atbildes reakcija 5., 7. un pēdējā kolistīna terapijas dienā:

- Agrīnā bakterioloģiskā atbildes reakcija uz terapiju tiek uzskatīta par pietiekamu, ja materiālā, kurā sākotnēji tika konstatēta Gr- multirezidenta baktērija, līdz 7. kolistīna terapijas dienai vairs nav konstatēts attiecīgs mikroorganisms.
- Ja nav pieejami bakterioloģisko testu rezultāti periodā no 3. līdz 7. kolistīna terapijas dienai, šie gadījumi tika izslēgti no agrīnas bakterioloģiskās atbildes reakcijas analīzes.
- Ir savākta informācija par bakterioloģisko eradikāciju kolistīna terapijas beigās, ja tā bija pieejama un kolistīna terapija netika pārtraukta pacienta nāves vai kolistīna nefrotoksicitātes dēļ.

2.3. Nieru funkcionālais stāvoklis pirms un kolistīna terapijas laikā

Sadalījums apakšgrupās pēc nieru funkcionālā stāvokļa kolistīna lietošanas sākšanas brīdī (bāzes nieru funkcionālais stāvoklis).

Pacienti tika iedalīti četrās grupās atkarībā no nieru funkcionāla stāvokļa, sākot kolistīna terapiju (2.1. tabula).

2.1. tabula

Pacientu sadalījums pēc nieru funkcionālā stāvokļa

1. grupa	2. grupa	3. grupa	4. grupa
Normāla nieru funkcija (GFĀ ≥ 50 ml/min. un < 108 ml/min.) kolistīna lietošanas sākšanas brīdī	Pastiprināts klīrenss (GFĀ ≥ 108 ml/min.) kolistīna lietošanas sākšanas brīdī	Pavājināta nieru funkcija (GFĀ < 50 ml/min.) bez NAT kolistīna lietošanas sākšanas brīdī	NAT kolistīna lietošanas sākšanas brīdī

Sāsinājumi: GFĀ – glomerulāras filtrācijas ātrums, NAT – nieru aizstājterapija.

Tā kā nieru funkciju novērtēšanas zelta standarta procedūra (kreatinīna noteikšana 24 stundu vai 8 stundu urīnā) netika veikta pētījuma centrā, nieru funkcija tika novērtēta, izmantojot CKD-EPI formulu.

CKD-EPI formula:

$$GF\bar{A} = 141 \times \min.(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} * \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{Vecums} \times 1,018 \text{ [ja ir sieviete]} \times 1,159 \text{ [ja ir negroīdas rases pārstāvis]}$$

Scr ir seruma kreatinīns (mg/dL), κ ir vienāds ar 0,7 sievietēm un 0,9 vīriešiem, α ir vienāds ar -0,329 sievietēm un -0,411 vīriešiem, min. nozīmē mazāko vērtību – Scr/ κ vai 1, un max nozīmē lielāko vērtību – Scr/ κ vai 1.

CKD-EPI formulas rezultāts ir atspoguļots kā “X” ml/min./1,73 m², kur “X” ir skaitliskā vērtība. Tā kā ne visiem pacientiem ķermeņa virsma (ĶV) ir vienāda ar 1,73 m², medikamenta devu pielāgošanai ir rekomendēts pārrēķināt GFĀ uz reālo ĶV. Gadījumos, kad pacienta svars un augums nebija pieejams slimības vēsturē, analīzei tika izmantota pieņemtā vidējā ĶV 1,73 m² vai 2,33 m², ja starp diagnozēm bija minēta adipozitāte.

Pastiprināts klīrenss parasti ir definēts tā: kreatinīna klīrenss ir lielāks par 130 ml/min., bet, izmantojot CKD-EPI formulu, ir pieņemts pastiprinātu klīrensu definēt kā GFĀ, kas ir lielāks par 108 ml/min. Ja pacientam pēc NAT atcelšanas aprēķinātais GFĀ ir lielāks par 108 ml/min., tas netiek klasificēts kā ARC.

Pavājināta nieru funkcija tika definēta kā GFĀ, kas ir mazāks par 50 ml/min.

Kolistīna inducēta akūta nieru bojājuma definēšana

No potenciālām kolistīna blakusparādībām tika analizēts kolistīna inducēts akūts nieru bojājums. Akūts nieru bojājums tika potenciāli pieņemts par kolistīna inducētu, ja no kolistīna lietošanas sākšanas līdz ANB izpaušmei pagāja vismaz 48 stundas.

No kolistīna inducētas akūtu nieru bojājuma analīzes tika izslēgti šādi gadījumi:

- 1) nieru aizstājterapija kolistīna lietošanas sākšanas dienā;
- 2) vairākas kolistīna lietošanas epizodes vienas hospitalizācijas laikā (analīzei izmantoja tikai pirmo epizodi);
- 3) ANB, kas parādījās pirmo 24 stundu laikā pēc kolistīna lietošanas sākšanas.

Par akūtu nieru mazspēju kolistīna terapijas laikā liecina seruma kreatinīna pieaugums vismaz par 50 % no bāzes kreatinīna līmeņa.

ANB smaguma pakāpes noteikšanai tika lietoti RIFLE kritēriji, izmantojot maksimālo seruma kreatinīna pieaugumu kolistīna terapijas laikā (2. pielikums). Pēc šiem kritērijiem nieru bojājuma smaguma pakāpe tika sadalīts piecās stādījās – R (*Risk*), I (*Injury*), F (*Failure*), L (*Loss*), E (*End-stage-renal disease*). Pirmo trīs stadiju noteikšanai ir nepieciešami dati par akūtu seruma kreatinīna pieaugumu, pēdējām divām stadijām – dati par pacientu nieru funkcionālo stāvokli triju mēnešu laikā, proti, ja nieru mazspēja saglabājas ilgāk par 30 dienām – nieru funkcijas zudums; ja vairāk par 90 dienām, tad pacientam pēc RIFLE kritērijiem ir nieru mazspējas gala stadija. Ņemot vērā, ka tik ilgstoša pacientu novērošana lielākoties nebija iespējama, nieru bojājums tika sadalīts trijās grupās – viegls, vidējs un smags, kas atbilst R, I un F kritērijiem pēc RIFLE (2.2. tabula), izmantojot maksimālo seruma kreatinīna pieaugumu kolistīna terapijas laikā.

2.2. tabula

Pacientu sadalījums pēc nieru funkcionālā stāvokļa izmaiņām kolistīna terapijas laikā

Pacienti ar ANB kolistīna terapijas laikā			Pacienti bez ANB kolistīna terapijas laikā
RIFLE kritēriji pēc seruma kreatinīna līmeņa			
Risks (<i>Risk</i>), 1. pakāpe Viegls ANB	Bojājums (<i>Injury</i>), 2. pakāpe Vidējs ANB	Mazspēja (<i>Failure</i>), 3. pakāpe Smags ANB	
Seruma kreatinīna līmenis palielinās 1,5–1,9 reizes, salīdzinot ar bāzes līmeni	Seruma kreatinīna līmenis palielinās 2,0–2,9 reizes, salīdzinot ar bāzes līmeni	Seruma kreatinīna līmenis palielinās vairāk par 3,0 reizēm, salīdzinot ar bāzes līmeni	

Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums.

Tika apkopota informācija par ANB izpausmes dienu, kolistīna kumulatīvo devu, un, kad tas bija iespējams, tika noskaidrota arī nieru funkcijas normalizēšanās diena pēc kolistīna atcelšanas.

Gadījumi, kas netika klasificēti kā kolistīna inducēts nieru bojājums:

- Ja nieru funkcionālais stāvoklis kolistīna terapijas laikā pasliktinājās tikai uz vienu dienu, bet nākamajā dienā atgriezās pie bāzes līmeņa bez kolistīna atcelšanas vai devu pielāgošanas, tad tas netika pieņemts par kolistīna inducētu ANB.

- Ja pacientiem ar pastiprinātu nieru klīrensu strauji mainījās nieru funkcionālais stāvoklis, bet GFĀ palika augstāks par 50 ml/min, tas netika pieņemts par akūtu nieru bojājumu.

Tika pētītas statistiskas sakarības starp kolistīna inducētu ANB un šādiem faktoriem:

- pacienta vecums/vecuma grupas (līdz 65 gadiem un virs 65 gadiem);
- pacienta dzimums;
- dažas blakusslimības (cukura diabēts, hroniska nieru slimība, audzējs);
- nieru funkcionāls stāvoklis kolistīna lietošanas sākšanas dienā;
- CRP un kreatinīns kolistīna lietošanas sākšanas dienā (NAT gadījumā, 3. dienā pēc NAT atcelšanas);
- kumulatīvā kolistīna deva līdz ANB attīstībai, ja nebija ANB, tad kopējā kumulatīvā kolistīna deva; ja pirmajās kolistīna lietošanas dienās bija īslaicīga NAT, tad šīs dienas tika izslēgtas no analīzes;
- kolistīna lietošanas ilgums līdz ANB attīstībai, ja nebija ANB, tad kopējais kolistīna ilgums; ja pirmajās kolistīna dienās bija īslaicīga NAT, tad šīs dienas tika izslēgtas no analīzes;
- vienlaikus lietoti potenciāli nefrotoksiski medikamenti/vielas, to lietošanas ilgums, kumulatīvā deva;
- kardiopulmonālā reanimācija šīs hospitalizēšanas laikā;
- nepieciešamība pēc parenterāla vazopresora (norepinefrīns, epinefrīns, dopamīns, vazopresīns) atbalsta terapijas.

2.4. Statistiskā analīze

Dati ar normālu sadalījumu ir izteikti kā vidējā vērtība ar standarta deviāciju (SD) un datu ar nenormālo sadalījumu kā mediāna ar starpkvartiļu intervālu (IQR Q1; Q3). Kategoriskie dati izteikti kā daudzums un procents.

Normālais sadalījums novērtēts pēc grafiskas metodes un Šapiro–Vilka testu (pieņemts, ka sadalījums ir normāls, ja p vērtība ir virs 0,05).

Pētījuma gadījumi tiek grupēti pēc dažādiem kritērijiem, piemēram, pēc bāzes nieru funkcionāla stāvokļa, kolistīna asociēta ANB esamības vai neesamības. Tālāk grupas tiek salīdzinātas pēc dažādiem parametriem. Lai salīdzinātu vidējās vērtības kvantitatīviem datiem ar normālu sadalījumu un līdzīgo izkliedi (pēc Levēna testa), tika izmantots t tests (divām atkarīgām vai neatkarīgām grupām) vai ANOVA tests (trīs un vairāk grupām). Lai salīdzinātu mediānas vērtības ranga datiem vai kvantitatīviem datiem ar nenormālu sadalījumu, tika

pielietots Vilkoksona ranga tests (divām atkarīgām grupām), Manna–Vitnija U tests (divām neatkarīgām grupām) vai Kruskala–Volisa H tests (trīs un vairāk grupām). Hī kvadrāta kritērijs tika lietots rangu datiem, lai salīdzinātu rezultātu atbilstību teorētiskajam sadalījumam.

Tiek pētītas korelācijas starp kolistīna asociēta ANB smaguma pakāpi un dažādiem parametriem (piemēram, pacienta vecums, bāzes nieru funkcionālais stāvoklis). Pīrsona korelācija tika izmantota kvantitatīviem datiem ar normālu sadalījumu, un Spīrmena korelācija – rangu datiem vai lietota kvantitatīviem datiem ar nenormālu sadalījumu.

Kolistīna asociētu ANB risku faktoru analīzē tika lietota vienfaktora un daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīze.

P vērtība, vienāda vai mazāka par 0,05, tiek uzskatīta par statistiski ticamu.

2.5. Konfidencialitāte

Pētījuma ētiskie apsvērumi saistīti ar Helsinku deklarācijā pausto pamatprincipu – “ārsta pienākums medicīnas pētījumā ir aizsargāt cilvēka dzīvību, veselību, privātumu un cieņu” – un Latvijas Republikas Saeimas pieņemto Fizisko personu datu aizsardzības likumu.

Lai nodrošinātu pacientu konfidencialitāti datu ievākšanas posmā, tie tiks grupēti pēc protokola numura. Pētījuma rezultātos neparādīsies pacienta vārds, uzvārds, slimības vēstures numurs vai personas kods. Informētā piekrišana nebija nepieciešama, ņemot vērā pētījumu retrospektīvo dabu.

Pirms pētījuma veikšanas tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja Nr. 48/05.10.2017 (5. pielikums).

3. Rezultāti

3.1. Demogrāfiskie un klīniskie dati

Simt vienpadsmit pacientu tika iekļauti pētījumā, no kuriem četri ir saņēmuši vairākus kolistīna ārstēšanas kursus. Kopumā analizēti 111 pacientu gadījumi un 117 kolistīna lietošanas epizodes. Lielākā daļa no iekļautajiem pacientiem bija vīrieši – 71 (64 %) gadījums. Vidējais vecums (\pm SD) bija $61,2 \pm 15,7$ gadi. Pacientu īpatsvars vecumgrupā virs 65 gadiem (geriatrijas pacienti) bija 47 %. Mediānais hospitalizēšanas ilgums bija 44 dienas. Visbiežākās klīniskās diagnozes bija pneimonija, subarahnoidāla hemorāģija un akūts koronārs sindroms. Visbiežākais iemesls hospitalizācijai IAV bija nepieciešamība pēc mākslīgas plaušu ventilācijas un nestabila hemodinamika. 55 % (61/111) pacientu bija dokumentēta vismaz viena hroniskā slimība (hroniska sirds mazspēja, hroniska nieru mazspēja, hroniska obstruktīva plaušu slimība, cukura diabēts un/vai primāra arteriālā hipertensija). No 55 nāves gadījumiem 74,5 % (41 gadījums) ir notikuši 28 dienu laikā pēc kolistīna lietošanas sākšanas. Nāves iemesls visbiežāk tika definēts kā sirds apstāšanās, progresējoša elpošanas un kardiālā mazspēja vai vispārēja organisma intoksikācija. Pacientu demogrāfiskie un klīniskie raksturlielumi ir apkopoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pacientu demogrāfiskie un klīniskie dati (n = 111)

Raksturlielums	Vērtība
Dzimums: vīrieši, n (%)	71 (64 %)
Vecums, gadi mediāna (Q ₁ ; Q ₃) min-max	63 (50; 73) 20–90
Hospitalizācijas ilgums, dienas mediāna (Q ₁ ; Q ₃) min-max	44 (28; 62) 10–204
Galvenās klīnisko diagnožu grupas, n (%)	
pulmonoloģijas (piemēram, pneimonija, HOPS paasinājums)	31 (27,9 %)
neiroloģijas (piemēram, meningīts, subarahnoidāla hemorāģija)	27 (24,3 %)
kardioloģijas (piemēram, akūts koronārs sindroms)	19 (17,1 %)
gastroenteroloģijas (piemēram, akūts pankreatīts)	9 (8,1 %)
citi (piemēram, cukura diabēta komplikācijas, trauma)	25 (22,5 %)
Pacientu dokumentētās blakusslimības, n (%)	
HSM	35 (31,5 %)
cukura diabēts vai glikozes tolerances traucējumi	25 (22,5 %)
HNM	23 (20,7 %)
PAH	20 (18 %)
HOPS	10 (9 %)
Ļaundabīgs audzējs	8 (7 %)
Kardiopulmonālā reanimācija pirms kolistīna terapijas sākšanas, n (%)	19 (17,1 %)

Raksturlielums	Vērtība
Dokumentēta sepse vai septisks šoks	37 (33,3 %)
IAV vai ITP gultas, kurās tika lietota kolistīna terapija, n (%)	
vispārējā IAV	85 (76,6 %)
kardioloģijas IAV vai ITP	17 (15,3 %)
pulmonoloģijas ITP	8 (7,2 %)
neiroloģijas ITP	1 (0,9 %)
Visu cēloņu nāves īpatsvars hospitalizācijas laikā, n (%)	55 (49,5 %)
Visu iemeslu nāves gadījumi 28 dienu laikā no kolistīna terapijas sākšanas, n (%)	41 (36,9 %)
Visu iemeslu nāves gadījumi kolistīna terapijas laikā, n (%)	31 (27,9 %)

Sāīsinājumi: IAV – intensīvās aprūpes vienība, ITP – intensīvās terapijas palātas, HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība, HNS – hroniska nieru mazspēja, HSM – hroniska sirds mazspēja, PAH – primāra arteriālā hipertensija.

3.2. Bakterioloģiskie dati

Hospitalizēšanas ilguma mediāna bija 44 dienas, turklāt karbapenēmu rezistentu baktēriju infekcijas konstatēšanas dienas mediāna (Q1; Q3) bija 13 (10;21). Visbiežāk karbapenēmu rezistentu baktērija tika konstatēta vienā materiālā (64 gadījumi jeb 54,7 %) vai divos dažādos materiālos (37 gadījumi jeb 31,6 %). Lielākajā gadījumu skaitā Gr- baktērija, kas tika izolēta no pirmā materiālā, bija multirezistentu *A. baumannii* (n = 115 jeb 98 %), un visbiežākais šo baktēriju primārs izolācijas materiāls bija trahejas aspirāts (n = 86 jeb 74 %). Karbapenēmu rezistentu *P. aeruginosa* tika konstatēta 9 gadījumos, no kuriem 7 gadījumos tā bija izolēta vienlaikus ar karbapenēmu rezistentu *A. baumannii*.

Deviņdesmit astoņos gadījumos (84 %) baktērija bija jutīga tikai uz kolistīnu, bet dažos gadījumos tā bija jutīga arī uz ampicilīnu/sulbaktāmu (11 gadījumi jeb 9 %), aminoglikozīdiem (10 gadījumi jeb 9 %) un trimetoprimu/sulfametoksolu (1 gadījums jeb 1 %). MIC parasti netika dokumentēta bakterioloģisko analīžu lapā. Dažos gadījumos (n = 3) MIC tika dokumentēta un bija vienāda ar 0,125 = mg/L 2014. un 2015. gada izolātos un ar 0,5 mg/L 2017. gada izolātā. Pārējos gadījumos tika dokumentēts, ka baktērija ir jutīga uz kolistīnu, kas nozīmē, ka MIC bija mazāka par 2 mg/L. Pētījumu dalībnieku starpā netika konstatēti kolistīna rezistences gadījumi. Bakterioloģisko testu rezultāti ir apkopoti 3.2. un 3.3. tabulā.

Bakterioloģisko testu rezultāti (n = 117)

Raksturlielums	Vērtība
Izolētā karbapenēmu rezistenta baktērija, n (%) <i>A. baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	108 (92 %) 2 (2 %) 7 (6 %)
Hospitalizācijas diena, kad tika paņemts paraugs, kas bija pozitīvs uz karbapenēmu rezistenta Gr- baktēriju infekciju mediāna (Q ₁ ; Q ₃) min-max	9 (7; 16) 2–56
Materiāls, kur pirmreizēji tika konstatēta karbapenēmu rezistenta Gr- baktēriju infekcija, n (%) trahejas aspirāts vai bronhu skalojums trahejas aspirāts + asinis trahejas aspirāts + CVK asinis CVK cits materiāls*	79 (68 %) 5 (4 %) 2 (2 %) 7 (6 %) 6 (5 %) 18 (15 %)
Dažādu materiālu skaits, kuros vienā kolistīna lietošanas epizodē tika konstatēta karbapenēmu rezistenta baktērija, n (%) viens divi trīs un vairāk	64 (55 %) 37 (33 %) 16 (14 %)

Saīsinājumi: CVK – centrālais venozais katetrs. Paskaidrojumi: * cits materiāls: iztriepe no brūces, operācijas materiāla, kakla, auss, deguna, abscesa, strutām, urīna, urīna katetra vai dialīzes katetra.

Multirezistento mikroorganismu jutības testu rezultāti (n = 117)

Antibakteriāls līdzeklis	<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	Jūtīga	Rezistenta*	Jūtīga	Rezistenta*
Imipenēms	0	115	0	9
Amikacīns	9	106	3	6
Gentamicīns	9	106	1	8
Trimetoprims/sulfametoksazols	1	114	–	–
Piperacilīns/tazobaktāms	0	115	0	9
Ampicilīns/sulbaktāms	11	104	0	9
Ceftazidīms	0	115	0	9
Kolistīns	115	0	9	0

* Ja antibiogrammā bija norādīts, ka baktērija ir mazjutīga pret konkrētu antibakteriālo līdzekli, tas šajā tabulā arī tika dokumentēts kā rezistence.

Agrīno bakterioloģisko atbildes reakciju piektajā kolistīna terapijas dienā varēja analizēt 39 gadījumos, no kuriem tikai divos gadījumos materiālā, kurā tika sākotnēji izolēta multirezistenta *A. baumannii*, šajā kolistīna terapijas dienā nebija vairs konstatēta Gr- baktērija (COL_117 u COL_42 bronhu skalojums/trahejas aspirāts). Bakterioloģisko atbildes reakciju pēc vienu nedēļu ilgas kolistīna terapijas varēja analizēt jau 29 gadījumos, un tikai 3 pacientiem uz šo laiku izdevās sasniegt baktēriju eradikāciju (jau minētie COL_117 un COL_42, kā arī COL_35 (bronhu skalojums)). Deviņos gadījumos nebija iespējams analizēt 7. dienas kolistīna

terapijas bakterioloģisko atbildes reakciju pacientu agrīnas nāves vai terapijas pārtraukšanas dēļ. Lielākajā daļā gadījumu (69/117 jeb 59 %) nebija pieejami atkārtotu uzsējumu dati, kuriem jābūt paņemtiem no 3. līdz 7. kolistīna terapijas dienai, kas apgrūtinā kolistīna terapijas efektivitātes analīzi.

Kopumā uz kolistīna terapijas beigām 13 % gadījumu tika konstatēta pilnīga vai daļēja Gr- baktēriju eradikācija, un 14 % gadījumu šī baktērija tika konstatēta arī kolistīna terapijas atcelšanas brīdī un vēlāk. Astoņdesmit sešos (73 %) gadījumos dažādu iemeslu dēļ nebija pieejami atkārtotu bakterioloģisko uzsējumu dati kolistīna terapijas beigās (apkopojums ir 3.4. tabulā). No 16 neveiksmīgiem no bakterioloģiskā skatpunkta kolistīna terapijas gadījumiem četros gadījumos kolistīna terapija tika pārtraukta akūta nieru bojājuma dienā un divos – pacientu nāves dienā.

3.4. tabula

Bakterioloģiskā atbildes reakcija uz kolistīna terapijas beigām (n = 117)

Bakterioloģiskā atbildes reakcija	Baktēriju izolācijas materiāls
Pilnīga baktēriju eradikācija kolistīna terapijas beigās (n = 13; 11 %)	Trahejas aspirāts + asins (n = 5), trahejas aspirāts (n = 7), iztriepe no brūces (n = 1)
Daļēja baktēriju eradikācija kolistīna terapijas beigās (n = 2; 2 %)	Terapijas beigās tika izārstēta bakterēmija, bet ne pneimonijs
Baktēriju iznīcināšana netika panākta kolistīna terapijas beigās (n = 16; 14 %)	Trahejas aspirāts+ asins (n = 6), trahejas aspirāts (n = 9), strutas (n = 1)
Nebija pieejami atkārtotu bakterioloģisko uzsējumu dati kolistīna terapijas beigās (n = 86; 73 %)	

3.3. Kolistīna lietošanas gadījumu raksturojums

Kolistīna lietošanas sākšanas hospitalizācijas dienas mediāna (Q1; Q3) bija 16. (11.; 23.) diena. Kolistīna terapijas ilguma mediāna bija 11 dienas ar kumulatīvās devas mediānu 78 MV vienā ārstēšanas epizodē.

Visos gadījumos kolistīnu ievadīja intravenozas intermitējošas infūzijas veidā. Vienā gadījumā (COL_51) pacientam ar *A. baumannii* baktēriēmiju un ventrikulītu kolistīns tika ievadīts gan intravenozi, gan intratekāli. Nevienam pacientam kolistīns netika ievadīts inhalācijas veidā.

Divdesmit divās (19 %) ārstēšanas ar kolistīnu epizodēs pacientiem bija nieru aizstājterapija kolistīna lietošanas sākšanas brīdī, 26 (22 %) gadījumos pacientiem bija pavājināta nieru funkcija, un pārējos 69 (59 %) gadījumos pacientiem bija normāla vai pastiprināta nieru funkcija.

Septiņdesmit sešos gadījumos (65 %) kolistīna terapija tika kombinēta ar piperacilīnu/tazobaktāmu un/vai karbapenēmu (meropenēmu vai imipenēmu) vismaz 48 stundas. Divos gadījumos pacients saņēma gan piperacilīnu/tazobaktāmu, gan karbapenēmu vienas kolistīna ārstēšanas epizodes laikā. Piecdesmit piecos no 66 gadījumiem (83 %) karbapenēmu vienlaikus lietošana ar kolistīnu pārsniedza 50 % no kopējā kolistīna lietošanas ilguma. Galvenie kolistīna lietošanas parametri (devas, ilgums, vienlaikus lietoti antibakteriāli līdzekļi) ir apkopoti 3.5. tabulā.

3.5. tabula

Kolistīna lietošanas epizožu raksturojums un to kombinācijas ar citiem līdzekļiem (n = 117)

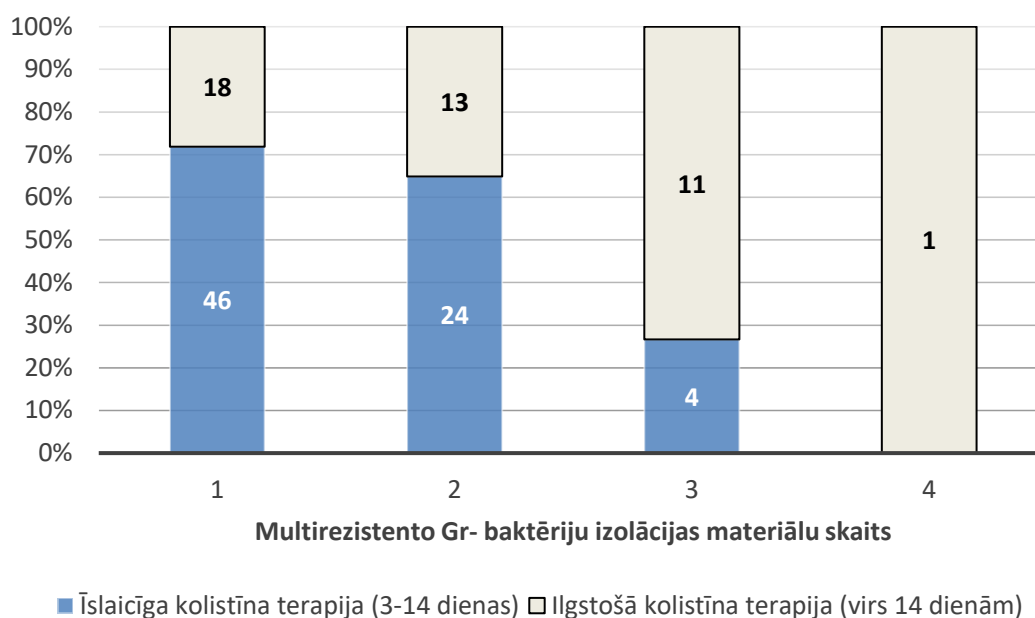
Parametrs	Vērtība
Kolistīna terapijas ilgums, dienas vidējais (SD) min.-max mediāna (Q ₁ ; Q ₃)	14,5 (11,0) 3,0–58,0 11,0 (7,0; 20,5)
Kolistīna terapijas ilguma grupas, n (%) 3–6 dienas 7–14 dienas vairāk par 14 dienām	25 (21,4 %) 49 (41,9 %) 43 (36,8 %)
Kumulatīva kolistīna deva, MV vidējais (SD) min-max mediāna (Q ₁ ; Q ₃)	109,2 (78,0) 6,0–510,0 78,0 (51,0; 143,0)
Piesātinošā deva, n (%) standarta 9 MV mazāk par 9 MV (3–6 MV) nav piesātinošas devas	74 (63,2 %) 16 (13,7 %) 27 (23,1 %)
Kolistīna lietošana kopā ar citas grupas antibakteriāliem līdzekļiem (≥ 48 stundas) Bēta laktāmu grupas antibiotikas: Karbapenēms (meropenēms vai imipenēms) Piperacilīns/tazobaktāms Amoksicilīns/klavulānskābe Cefalosporīns (ceftriaksons, ceftazidīms) Oksacilīns vai penicilīns Citas: Fosfomicīns TRI-SUL Linezolid Vankomicīns	 66 (56,4 %) 12 (10,3 %) 2 (1,7 %) 2 (1,7 %) 4 (3,4 %) 6 (5,1 %) 2 (1,7 %) 2 (1,7 %) 14 (12 %)

Sāsinājumi: MV – miljons vienību, SD – standarta deviācija, TRI-SUL – trimetoprim/sulfametoksazols.

3.3.1. Kolistīna terapijas ilgums

Visbiežākais kolistīna terapijas ilgums bija 7–14 dienas (42 % gadījumu). Salīdzinot īsu kolistīna terapijas kursu (A grupa; kolistīna terapijas ilgums 3–14 dienas; n = 74) ar ilgāku kolistīna terapijas kursu (B grupa, kolistīna terapijas ilgums vairāk par 14 dienām; n = 43), tika

konstatēts, ka primārs multirezistento Gr- baktēriju izolāts statistiski neatšķiras, kas bija trahejas aspirāts 86 % gadījumu gan A grupā, gan B grupā ($p = 0,834$). Savukārt B grupā šī baktērija tika biežāk izolēta no vairākiem dažādiem materiāliem, salīdzinot ar gadījumiem no A grupas (hī kvadrāta tests $p = 0,006$) (3.1. attēls).



3.1. attēls. **Multirezistento Gr- baktēriju infekcijas izolēšanas materiālu skaits un kolistīna terapijas ilgums**

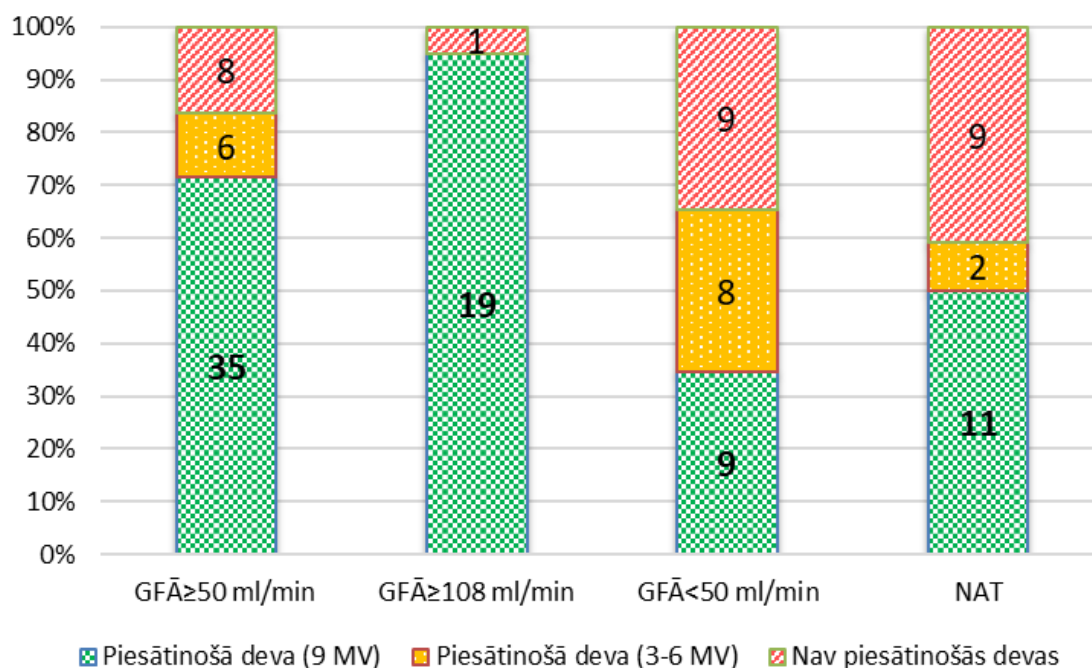
Karbapenēms tika biežāk pievienots ilgākam kolistīna ārstēšanas kursam, bet šī starpība nerasniedza statistiski ticamu atšķirību (67 % jeb 29/43 pret 50 % jeb 37/74 attiecīgi garas un īsas kolistīna terapijas kursa grupās, $p = 0,067$).

Iespējams, dažos gadījumos kolistīna terapija varētu būt ilgāka, ja tā nebūtu priekšlaikus pārtraukta, piemēram, pacienta nāves dēļ kolistīna terapijas laikā. Kopumā priekšlaikus pārtrauktas terapijas gadījumu skaits varētu būt 48 (5 gadījumos kolistīna terapiju nomainīja ar citu antibakteriālā līdzekļa terapiju pirmo 3–4 terapijas dienu laikā; 31 gadījumā pacients nomira kolistīna terapijas laikā, un 13 gadījumos, iespējams, kolistīna terapija tika pārtraukta straujas nieru funkcijas pasliktināšanas dēļ). Bet, izslēdzot šos gadījumus no analīzes, joprojām netika atrasta korelācija starp kolistīna terapijas ilgumu un baktēriju izolēšanas materiāla tipu.

3.3.2. Piesātinošā deva

Lielākajai daļai pacientu ievadīja piesātinošo devu, vienādu ar 9 MV (63,2 %), bet pārējie pacienti ir vai nu saņēmuši samazināto piesātinošo devu (3–6 MV), vai terapija tika uzreiz sākta ar uzturošo devu. Analizējot piesātinošās devas izvēli pacientiem ar dažādu nieru

funkcionālo stāvokli kolistīna terapijas sākumā, tika konstatēts, ka pacientiem ar pavājinātu nieru funkcionālo stāvokli ir vislielākā varbūtība nesaņemt piesātinošo devu (9 no 26 gadījumiem jeb 35 %) vai saņemt samazinātu piesātinošo devu (8 no 26 gadījumiem jeb 31 %), salīdzinot ar pārējām grupām ($p = 0,013$) (3.2. attēls).



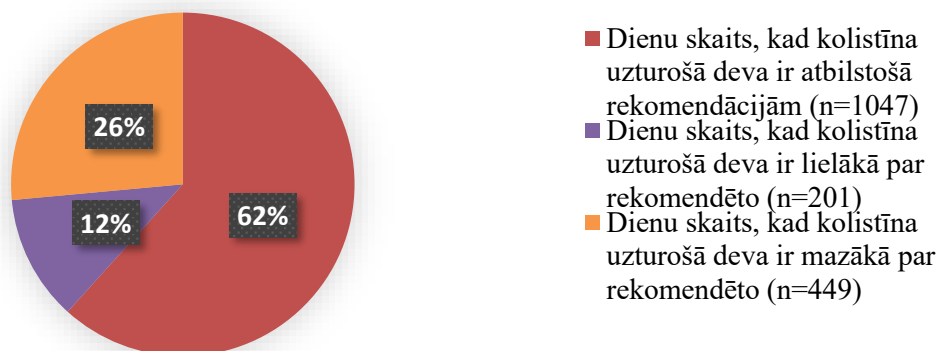
3.2. attēls. **Piesātinošā deva pacientiem ar dažādu bāzes nieru funkciju (normāla nieru funkcija ($GF̄ \geq 50$ ml/min.), pastiprināta klirensa grupa ($GF̄ \geq 108$ ml/min.), pavājinātas nieru funkcijas grupa ($GF̄ < 50$ ml/min.) un NAT grupa)**

Sāsinājumi: GF̄ – glomerulu filtrācijas ātrums; NAT – nieru aizstājterapija.

Pacienti, kas saņēma standarta piesātinošo devu, bija arī gados jaunāki par pacientiem, kas nesaņēma piesātinošo devu vai saņēma samazinātu piesātinošo devu, bet šī starpība nerasniedza statistiski ticamu atšķirību (mediānais vecums šajās grupās bija attiecīgi 63 un 67 gadi, $p = 0,607$).

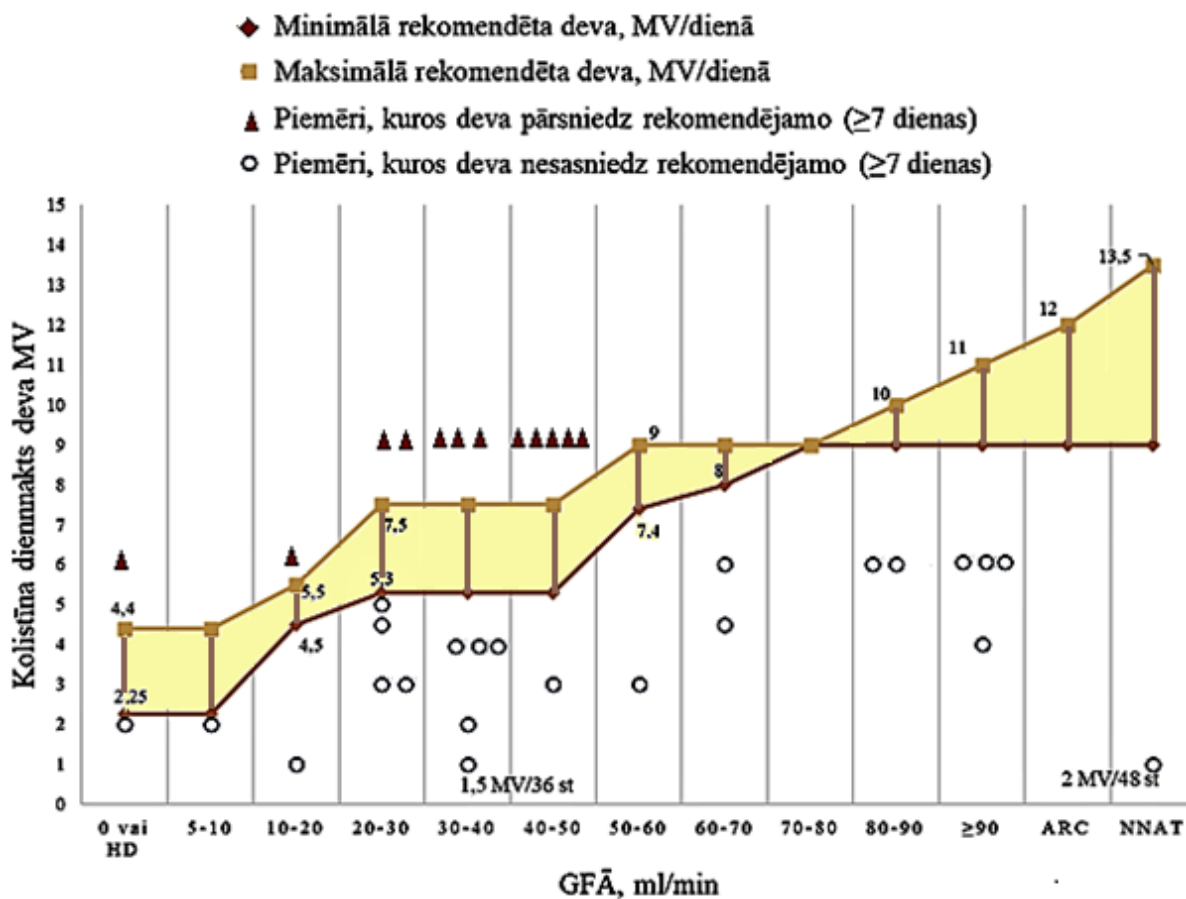
3.3.3. Uzturošā deva

Analizējot kolistīna devu atbilstību zāļu ražotāja un Eiropas Infektologu biedrības rekomendācijām (apkopots 1. pielikumā), tika konstatēts, ka visbiežāk deva bija atbilstoša rekomendācijām (62 % no kolistīna lietošanas dienām), savukārt 48 % dienu deva bija neatbilstoša, turklāt biežāk tā nerasniedza rekomendējamo devu, nevis pārsniedza (3.3. attēls). Dienu skaita mediāna (Q1; Q3) ar optimālo kolistīna dozēšanu uz vienu gadījumu bija augstāka nekā dienu skaita mediāna ar pārdozēšanu vai samazinātu kolistīna devu (7 (3; 13) pret 2 (0; 7) dienas uz vienu gadījumu, $p < 0,001$).



3.3. attēls. **Kolistīna uzturošās devas atbilstība nieru funkcionālajam stāvoklim (n = 1697)**

Gadījumi, kuros kolistīna deva bija neatbilstoša rekomendācijām to lietot 7 dienas un ilgāk, ir atspoguļoti 3.4. attēlā. Šajā attēlā var redzēt, ka potenciālas pārdozēšanas visbiežāk novēroja, kad nieru funkcionālais stāvoklis bija vidējs (GFĀ 30–59 ml/min.) un pacients saņēma standarta kolistīna devu 9 MV/dienā samazinātas devas vietā. Savukārt potenciāli zemāka kolistīna deva bija atrodama gandrīz visās nieru funkcionālā stāvokļa grupās. Daži pacienti saņēma kolistīna devu pārdienās vai ik pēc 36 stundām. Bija gadījumi, kad ievadītā deva bija ļoti tuvu rekomendējamai (2 MV 2,25 MV vietā vai 5 MV 5,3 MV vietā). Bija arī pacients (COL_47), kas saņēma ļoti nelielu kolistīna devu (1 MV/dienā) 14 dienu laikā. Divos gadījumos (COL_105 un COL_53) pacientiem 9 MV/dienā vietā ievadīja 6 MV/dienā pie aprēķināta GFĀ virs 90 ml/min. Bet šeit ir jāpiebilst, ka abos gadījumos pacientiem bija CVVH tuvu anamnēzē, tāpēc GFĀ aprēķini varētu būt neprecīzi. Bet, no otras puses, kolistīna deva šiem pacientiem bija samazināta samērā ilgi (COL_105–18 dienas, COL_53–17 dienu laikā).



3.4. attēls. Rekomendēto devu diapazons un ilgstošu neatbilstošu devu piemēri (≥ 7 dienas)

Saīsinājumi: ARC – *Augmented renal clearance* (pastiprināts nieru klīrenss), GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums, HD – hemodialīze; NNAT – nepārtrauktā nieru aizstājterapija (hiperabsorbcijas filtra gadījumā deva var sasniegt pat 13,5 MV/dienā), MV – miljons vienības.

Analizējot kolistīna devu izvēli un ilgumu pacientiem ar dažādu bāzes nieru funkcionālo stāvokli, tika konstatēts, ka pacientu grupai ar pastiprinātu klīrensu (GFĀ virs 107 ml/min.) ir lielāka kumulatīvas devas mediāna nekā pacientiem ar GFĀ 50–107 ml/min. (167 pret 75 MV, $p = 0,005$, Manna–Vitnija U tests) vai pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju (167 pret 58 MV, $p < 0,001$). Terapija arī bija ilgāka pacientiem ar pastiprinātu klīrensu, bet tas nesasniedza statistisko ticamību (3.6. tabula).

3.6. tabula

Kolistīna lietošanas analīze pacientiem ar dažādu nieru funkcionālo traucējumu bāzes stāvokli

Parametri	Bāzes nieru funkcionālais stāvoklis				p vērtība
	Grupa-1 Normāla nieru funkcija n = 49	Grupa-2 Pastiprināts klīrenss n = 20	Grupa-3 Pavājināta nieru funkcija n = 26	Grupa-4 NAT grupa n = 22	
Mediāna kumulatīva deva, MV	75,0	166,5	57,8	101,0	0,002 ◇
Mediānais kolistīna lietošanas ilgums, dienas	8,0	18,0	10,5	12,5	0,090 ◇

◇ Kruskala–Volisa tests; saīsinājumi: NAT – nieru aizstājterapija, MV – miljons vienību.

Nemot vērā, ka nieru funkcionālais stāvoklis kritiski slimajiem pacientiem bieži ir nestabils, tika analizēta nieru funkcija visā kolistīna lietošanas laikā. Sadalot pētījuma gadījumus divās grupās pēc GFĀ kolistīna terapijas laikā, tika konstatēts, ka pacientiem ar augstāku GFĀ ir lielāka kolistīna kumulatīvā deva, ilgāks kolistīna lietošanas laiks, kā arī uzturošā deva parasti atbilst rekomendācijām (3.7. tabula).

3.7. tabula

Kolistīna lietošanas analīze pacientiem ar dažādu nieru funkcionālo stāvokli visā kolistīna lietošanas laikā

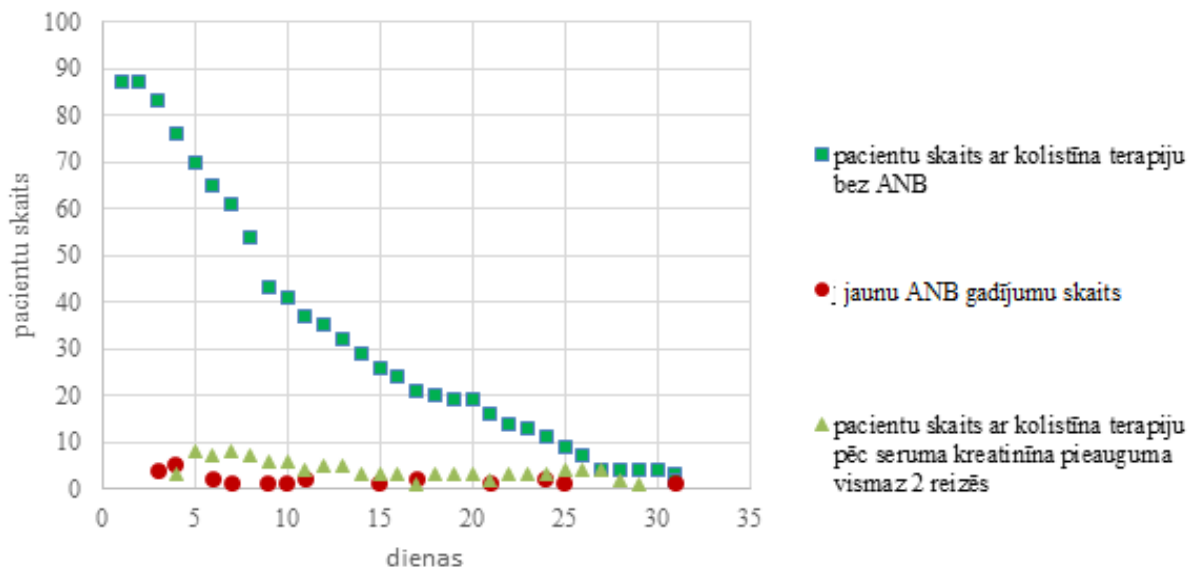
Parametri	Nieru funkcionālais stāvoklis visā kolistīna lietošanas laikā		p vērtība
	51–100 % GFĀ ≥ 50 ml/min. Pārsvarā ir normāla nieru funkcija (n = 62)	0–50 % GFĀ ≥ 50 ml/min. Pārsvarā ir pavājināta nieru funkcija (n = 55)	
Kolistīna lietošanas ilgums, mediāna (Q1; Q3), dienas	12,5 (7,0; 24,0)	10,0 (5,0; 16,0)	0,042 ◇
Kolistīna kumulatīvā deva, mediāna (Q1; Q3), MV	96,8 (69,0; 204,0)	66,0 (38,0; 107,5)	< 0,001 ◇
Rekomendācijām atbilstošas devas lietošanas ilgums, mediāna (Q1; Q3), dienas	8,0 (5,0; 18,0)	3,0 (1,0; 8,0)	< 0,001 ◇
Rekomendācijām atbilstošas devas īpatsvars, mediāna (Q1; Q3), %	100 % (60; 100)	33 % (14,3; 81,3)	< 0,001 ◇

◇ Manna–Vitnija U tests; saīsinājumi: GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums, MV – miljons vienību.

3.4. Ar kolistīnu asociēts akūts nieru bojājums

No kolistīna asociēta akūta nieru bojājuma analīzes tika izslēgti 23 gadījumi, kuros pacienti saņēma nieru aizstājterapiju kolistīna sākšanas dienā, sešas atkārtotas kolistīna lietošanas epizodes vienas hospitalizācijas laikā, un divi gadījumi, kuros nieru funkcija pasliktinājās pirmo 24 stundu laikā no kolistīna uzsākšanas brīža. Tālāk ir analizēti atlikušie 87 kolistīna lietošanas gadījumi.

24 no 87 gadījumiem (27,6 %) tika konstatēts akūts nieru bojājums kolistīna terapijas laikā, kas atbilsta RIFLE kritērijiem (seruma kreatinīna pieaugums vismaz 1,5 reizēs). Dienu skaita mediāna (Q1; Q3) no kolistīna terapijas sākšanas brīža līdz seruma kreatinīna pieaugumam virs 50 % ir 8 (4; 17) dienas, un kolistīna kumulatīvās devas mediāna (Q1; Q3) – 68 (36; 124) MV. Minimālais dienu skaits no kolistīna sākšanas brīža līdz ANB izpaušmei bija divas dienas un maksimālais – 31 diena (3.5. attēls).

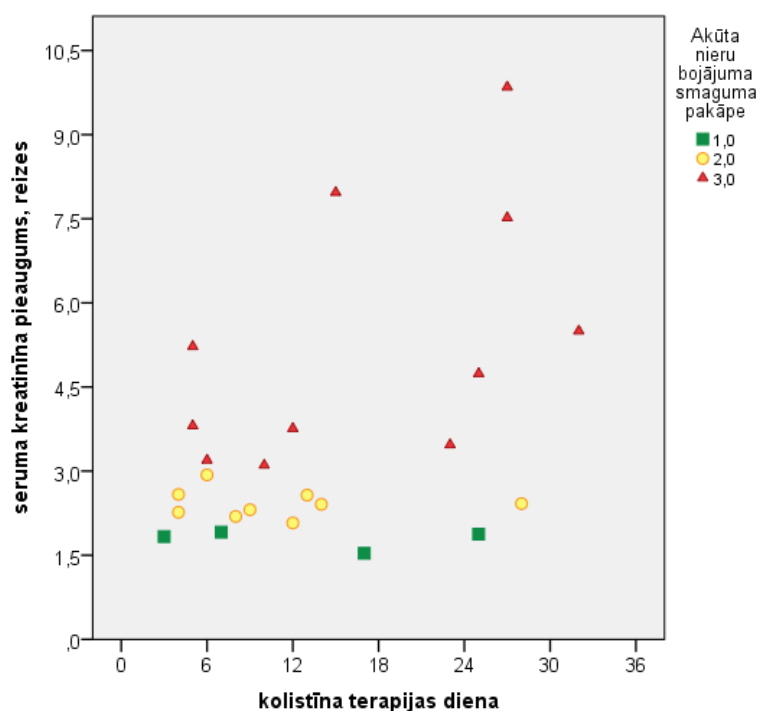


3.5. attēls. Kolistīna dienu skaits līdz nefrotoksicitātes attīstībai (n = 24)

Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums.

Pacientiem ar ANB visbiežāk bija normāls bāzes nieru funkcionāls stāvoklis: 15 (63 %) gadījumos pacientiem bija normāla nieru funkcija, 5 (21 %) gadījumos – pastiprināts nieru klīrenss un 4 (16 %) gadījumos – pavājināta nieru funkcija.

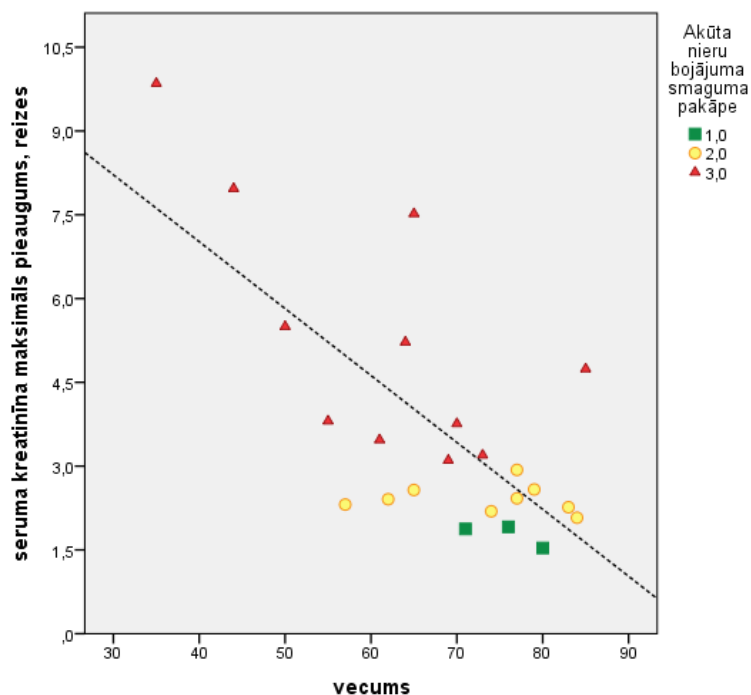
Kolistīna terapijas dienas mediāna (Q1; Q3), kad tika sasniegts visaugstākais seruma kreatinīna līmenis, bija 12,0 (6,0; 24,5). Klasificējot ANB gadījumus pēc visaugstākā seruma kreatinīna līmeņa, konstatēts, ka visbiežāk pacientiem bija smags vai vidēji smags ANB: 17 % (4/24) pacientu bija viegls ANB (atbilst “ANB riskam” pēc RIFLE kritērijiem), 39 % (9/23) – vidēji smags (“nieru bojājums” pēc RIFLE) un 48 % (11/23) – smags ANB (“nieru mazspēja” pēc RIFLE). Nebija novērota korelācija starp seruma kreatinīna pieauguma pakāpi (ANB smaguma pakāpi) un kolistīna terapijas dienu, kad tika sasniegts maksimāls seruma kreatinīna līmenis (Spīrmena korelācijas koeficients 0,315, p = 0,134) (3.6. attēls).



3.6. attēls. **Diena, kad seruma kreatinīns sasniedzis maksimālo līmeni, un akūta nieru bojājuma smaguma pakāpe**

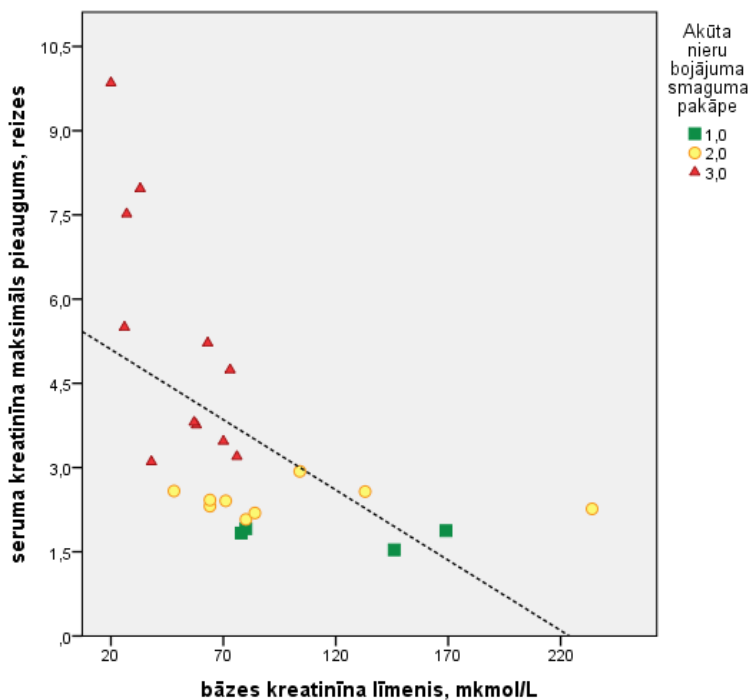
Akūta nieru bojājuma (ANB) smaguma pakāpes: 1 – viegls ANB (seruma kreatinīns 1,5–1,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 2 – vidēji smags ANB (seruma kreatinīns 2,0–2,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 3 – smags ANB (seruma kreatinīns vairāk nekā 3,0 reizes lielāks par bāzes līmeni).

Tika atrasta statistiski ticama negatīva korelācija starp seruma kreatinīna pieaugumu (ANB smaguma pakāpi) un pacienta vecumu (Spīrmena korelācijas koeficients $-0,578$, $p = 0,004$), un bāzes līmeņa kreatinīnu (Spīrmena korelācijas koeficients $-0,783$, $p < 0,001$) (3.7. un 3.8. attēls). Ir jāpiebilst, ka arī tika konstatēta pozitīva korelācija starp pacienta vecumu un bāzes kreatinīna līmeni (Spīrmena korelācijas koeficients $0,629$, $p < 0,001$).



3.7. attēls. **Korelācija starp akūta nieru bojājuma smaguma pakāpi un pacienta vecumu**

Akūta nieru bojājuma (ANB) smaguma pakāpes: 1 – viegls ANB (seruma kreatinīns 1,5–1,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 2 – vidēji smags ANB (seruma kreatinīns 2,0–2,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 3 – smags ANB (seruma kreatinīns vairāk nekā 3,0 reizes lielāks par bāzes līmeni).



3.8. attēls. **Korelācija starp akūta nieru bojājuma smaguma pakāpi un bāzes seruma kreatinīna līmeni**

Akūta nieru bojājuma (ANB) smaguma pakāpes: 1 – viegls ANB (seruma kreatinīns 1,5–1,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 2 – vidēji smags ANB (seruma kreatinīns 2,0–2,9 reizes lielāks par bāzes līmeni), 3 – smags ANB (seruma kreatinīns vairāk nekā 3,0 reizes lielāks par bāzes līmeni).

Mediānais (Q1; Q3) C reaktīvā proteīna līmenis kolistīna lietošanas sākšanas dienā bija 123 $\mu\text{mol/L}$ (87; 186) un ANB dienā – 162 $\mu\text{mol/L}$ (96; 244). Lielākajai pacientu daļai CRP palielinājās ANB dienā (15 gadījumi no 24), bet samazinājās 9 pacientiem no 24. Taču šis sadalījums nerasniedza statistisku ticamību ($p = 0,056$, Vilksoksona rangu tests).

Kolistīna izraisīta ANB gadījumā kolistīna terapija visbiežāk tika atcelta uzreiz vai dažū dienu laikā vai kolistīna terapija tika turpināta pielāgotā devā ($n = 13$; 40 %). Vienai daļai pacientu tika turpināta kolistīna terapijas nepielāgotā vai nepietiekami samazinātā devā ($n = 8$; 33 %). Dienu skaita mediāna šajā grupā līdz kolistīna atcelšanai (Q1; Q3) bija 5,5 (3; 9,5) dienas. Ārstējošo ārstu rīcība kolistīna izraisīta ANB gadījumos ir apkopota 3.8. tabulā.

3.8. tabula

Rīcība kolistīna izraisīta ANB konstatēšanas gadījumā

ANB ($n = 24$)	Kolistīna terapija tika atcelta	uzreiz ($n = 4$; 17 %)
		1–2 dienu laikā ($n = 3$; 10 %)
	Kolistīna deva tika pielāgota vai jau bija samazināta pirms ANB ($n = 6$; 25 %)	
	Kolistīna deva netika pielāgota 1–2 dienu laikā ($n = 8$; 21 %)	
Pacienti nomira 1–2 dienu laikā no ANB manifestēšanās dienas ($n = 3$; 4 %)		

Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums.

Izslēdzot trīs gadījumus ar agrīnu pacientu nāvi pēc ANB manifestēšanās, netika atrasta statistiski ticama sakarība starp ANB smaguma pakāpi un ārstējošā ārsta rīcību (atcelt vai samazināt kolistīna devu (1. grupa) vai turpināt kolistīnu nepielāgotā devā (2. grupa)). Smagākas nieru mazspējas (seruma kreatinīna pieaugums ≥ 3 reizes virs bāzes līmeņa) incidence 1. grupā bija 46 % (6/13) un 2. grupā – 37,5 % (3/8), $p = 0,697$.

Dažos gadījumos nebija iespējams atbildēt uz jautājumu par nieru funkcijas uzlabošanu pēc kolistīna atcelšanas pacientu nāves, izrakstīšanas no stacionāra vai nieru funkciju ikdienas uzraudzības trūkuma dēļ. Ir zināms, ka nevienam no pētījuma dalībniekiem nevajadzēja sākt nieru aizstājterapiju kolistīna inducēta ANB dēļ. Astoņos gadījumos, kad bija pieejama informācija par nieru funkcionālā stāvokļa uzlabošanu pēc kolistīna atcelšanas, nieru funkcijas atgriezās bāzes līmenī pēc 8 ± 3 dienām (intervāls 4–13 dienas; mediāna (Q1; Q3) – 7,5 (6,5; 10) dienas). Vienā gadījumā nieru funkcija turpināja pasliktināties arī pēc kolistīna atcelšanas (COL115), un vienā gadījumā pacientam ar normālu nieru funkciju pirms kolistīna sākšanas GFĀ saglabājās ap 30 ml/min./1,73 m² arī 30 dienas pēc kolistīna atcelšanas (COL64).

Analizējot dažādu parametru atšķirības kolistīna akūtu nieru bojājuma grupā un grupā bez šīs komplikācijas, statistiski ticama atšķirība bija atrasta diviem parametriem – vecumam un bāzes kreatinīna līmenim. Pacientiem ar ANB bija zemāks mediānais bāzes kreatinīna līmenis nekā pacientiem bez ANB (71 $\mu\text{mol/L}$ un 89 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,049$), kā arī biežāk tika

ievadīta standarta kolistīna piesātinošā deva ANB grupā nekā grupā bez ANB (88 % un 62 %, $p = 0,021$). Seruma kreatinīns un C reaktīvā proteīna līmenis terapijas beigās bija statistiski ticami augstāks pacientiem ar ANB. Pacienti ANB grupā bija vecāki nekā grupā bez ANB (70 un 63 gadi, $p = 0,059$), bet šī starpība nebija statistiski ticama. Citiem pārbaudītiem klīniskiem un ar kolistīna lietošanu saistītiem parametriem arī neizdevās pierādīt statistiski ticamu atšķirību (3.9. un 3.10. tabula).

3.9. tabula

Demogrāfisko un klīnisko parametru sadalījums ANB grupā un grupā bez ANB

Parametri		Pacienti ar ANB n = 24	Pacienti bez ANB n = 63	p vērtība
Vecuma grupas	līdz 65 gadiem, n (%)	9 (38 %)	36 (57 %)	0,101 #
	65 gadi un vairāk, n (%)	15 (63 %)	27 (43 %)	
Mediānais vecums, gadi (Q1; Q3)		70 (62; 77)	63 (50; 74)	0,059 ◇
Dzimums	Vīrieši, n (%)	15 (63 %)	43 (68 %)	0,611 #
	Sievietes, n (%)	9 (38 %)	20 (32 %)	
Nieru funkcionālais bāzes stāvoklis –1	1. grupa: normāla nieru funkcija	15 (63 %)	29 (46 %)	0,304 #
	2. grupa: pastiprināts klīrenss	5 (21 %)	14 (22 %)	
	3. grupa: pavājināta nieru funkcija	4 (17 %)	20 (32 %)	
Nieru funkcionālais bāzes stāvoklis –2	1. un 2. grupa: GFĀ 50 ml/min. un vairāk	20 (83 %)	43 (68 %)	0,160 #
	3. grupa: pavājināta nieru funkcija	4 (17 %)	20 (32 %)	
Blakusslimības	Hroniska nieru slimība, n (%)	4 (17 %)	13 (21 %)	0,677 #
	Cukura diabēts, n (%)	4 (17 %)	11 (17 %)	0,930 #
	Hroniska sirds slimība, n (%)	7 (29 %)	24 (38 %)	0,437 #
	HOPS, n (%)	3 (13 %)	5 (8 %)	0,510 #
	PAH, n (%)	3 (13 %)	15 (24 %)	0,244 #
Bioķīmiskie parametri	Bāzes CRP līmenis, $\mu\text{mol/L}$ (mediāna, Q1; Q3)	126 (89; 181)	94 (63; 184)	0,163 ◇
	CRP līmenis terapijas beigās, $\mu\text{mol/L}$ (mediāna, Q1; Q3)	136 (58; 195)	65 (42; 111)	0,014 ◇
	Bāzes seruma kreatinīna līmenis, $\mu\text{mol/L}$ (mediāna, Q1; Q3)	71 (53; 82)	89 (57; 149)	0,049 ◇
	Seruma kreatinīna līmenis terapijas beigās, $\mu\text{mol/L}$ (mediāna, Q1; Q3)	201 (148; 263)	81 (49; 132)	< 0,001 ◇
Dokumentēta sepse vai septisks šoks		9 (38 %)	16 (25 %)	0,265 #
Kardiopulmonālā reanimācija šajā hospitalizēšanas reizē		2 (8 %)	14 (22 %)	0,135 #
28 dienu mirstība no kolistīna lietošanas sākuma		6 (25 %)	22 (35 %)	0,376 #

Hī kvadrāta tests, ◇ Manna–Vitnija U tests. Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums, CRP – C reaktīvais proteīns, HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība, PAH – primāra arteriāla hipertensija.

Kolistīna lietošanas raksturojums ANB grupā un grupā bez ANB

Parametri	Pacienti ar ANB n = 24	Pacienti bez ANB n = 63	p vērtība
Ārstēšana ar kolistīnu pārsniedz 14 dienas, n (%)	11 (45 %)	20 (32 %)	0,220 #
Kolistīna kumulatīvā deva līdz iznākumam*, MV (mediāna, Q1; Q3)	68 (36–116)	75 (48–129)	0,342 ◇
Kolistīna terapijas ilgums līdz iznākumam*, MV (mediāna (Q1; Q3))	7 (3–16)	10 (7–18)	0,066 ◇
Piesātinošā deva 9 MV, n (%)	21 (88 %)	39 (62 %)	0,021 #

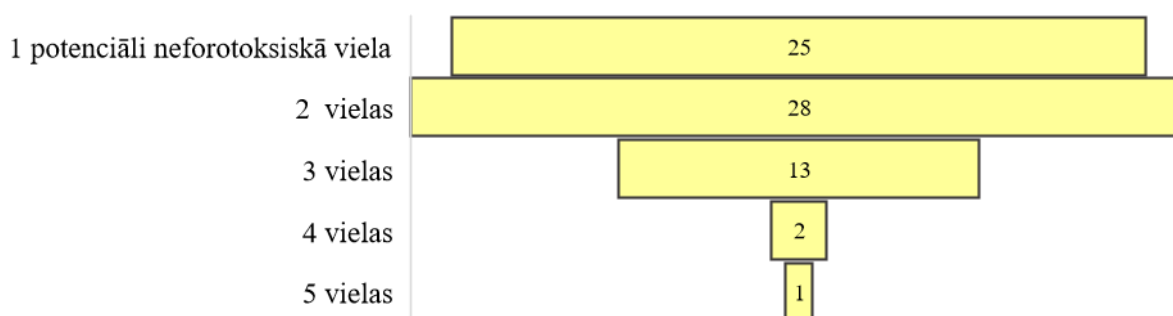
3.9. tabulas turpinājums

Parametri	Pacienti ar ANB n = 24	Pacienti bez ANB n = 63	p vērtība
Mediānais ilgums potenciāli subterapeitiskai kolistīna dozēšanai, dienas (Q1; Q3)	0 (0–3,5)	0 (0–4)	0,594 ◇
Mediānais ilgums potenciāli supraterapeitiskai kolistīna dozēšanai, dienas (Q1; Q3)	1,5 (0–5)	0 (0)	< 0,001 ◇
Mediānais ilgums atbilstošai kolistīna dozēšanai, dienas (Q1; Q3)	4 (2–14)	7 (3–13)	0,890 ◇

* Iznākums – ANB vai kolistīna terapijas beigas pacientiem bez ANB. Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums; MV – miljons vienību.

3.4.1. Potenciāli nefrotoksisku vielu lietošana vienlaikus ar kolistīnu

Visbiežāk pacienti saņēma vienu potenciāli nefrotoksisko medikamentu paralēli kolistīna terapijai (69 no 87 gadījumiem jeb 79 %), un visbiežāk tas bija viens vai divi dažādi nefrotoksīni (3.9. attēls).



3.9. attēls. Potenciāli nefrotoksisku zāļu daudzums paralēli kolistīna terapijai (no 88 gadījumiem)

Visbiežākais vienlaikus ar kolistīnu lietotais potenciāli nefrotoksiskais līdzeklis bija cilpas diurētisks līdzeklis (44 no 87 gadījumiem jeb 51 %). Otrajā vietā pēc biežuma bija nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (19/87 jeb 22 %). No NPL biežākais medikaments bija parenterāla zemas devas diklofenaka infūzija (≤ 30 mg/stundā) hipertermijas mazināšanai (14 gadījumi).

No potenciāli nefrotoksiskiem antibakteriāliem līdzekļiem pacienti paralēli kolistīnam saņēma vankomicīnu (11 gadījumi). Karbapenēmi bija visbiežāk lietotais potenciāli sinerģiskais antibakteriālais līdzeklis kombinācijā ar kolistīnu, turklāt grupā bez ANB tas tika ievadīts biežāk (37 % un 62 % ANB grupā un grupā bez ANB, $p = 0,041$). 3.11. tabulā ir apkopota informācija par potenciāli nefrotoksisku medikamentu, kā arī antibakteriālo līdzekļu lietošanu pacientiem ar un bez ANB kolistīna terapijas laikā.

3.11. tabula

Potenciāli nefrotoksisku medikamentu un antibakteriālo līdzekļu lietošana paralēli kolistīna terapijai

Zāles un to lietošanas raksturojums	Pacienti ar ANB n = 25	Pacienti bez ANB n = 63	p vērtība
Antibakteriālais līdzeklis, ko lieto vienlaikus ar kolistīnu			
Vankomicīns			
n (%)	5 (21 %)	6 (10 %)	0,156 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	9 (3–9)	6 (3–11)	1,000 ◇
mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	11 (9–13)	9,5 (6–12)	0,792 ◇
mediānā kopējā kumulatīvā deva, g (Q1; Q3)*	17 (16–18)	11 (10–14)	0,329 ◇
Karbapenēms (meropenēms vai imipenēms)			
n (%)	9 (37 %)	39 (62 %)	0,041 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	9 (5–10)	9 (5–16)	0,603 ◇
Piperacilīns/tazobaktāms			
n (%)	4 (17 %)	12 (19 %)	0,911 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	7 (5,5–10,5)	5,5 (4–10,5)	0,377 ◇
Fosfomicīns			
n (%)	0	2 (3 %)	0,387 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	NP	12 (8–15)	NP
Karbapenēms un/vai piperacilīns/tazobaktāms un/vai fosfomicīns, n (%)	12 (50 %)	48 (76 %)	0,081 #
Citi potenciāli nefrotoksiski līdzekļi, kas tika lietoti kopā ar kolistīnu			
Cilpas diurētisks līdzeklis			
n (%)	13 (54 %)	34 (54 %)	0,987 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	7 (6–13)	7 (5–12)	0,502 ◇
NPL			
n (%)	4 (17 %)	7 (11 %)	0,400 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	6 (5–10)	6 (4,5–9,5)	0,958 ◇
AKE-I			
n (%)	2 (8 %)	5 (8 %)	0,952 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	19 (8–29)	6 (5–8)	0,190 ◇
Kontrastviela, n (%)	6 (25 %)	9 (14 %)	0,237 #
Vazopresors			
n (%)	13 (54 %)	26 (41 %)	0,280 #
mediānais vienlaicīgas lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	6 (5–10)	5 (4–10)	0,308 ◇
Vienlaikus lietoto nefrotoksīnu skaits			
Vismaz 1 paralēli lietots nefrotoksīns	20 (83 %)	49 (77 %)	0,567 #
Vismaz 2 paralēli lietoti nefrotoksīni	15 (63 %)	29 (46 %)	0,170 #
Vismaz 3 paralēli lietoti nefrotoksīni	5 (21 %)	11 (17 %)	0,717 #

Hī kvadrāta tests, ◇ Manna–Vitnija U tests, * tikai gadījumos, kad kolistīns tika lietots ar analizēto līdzekli. Saisinājumi: ANB – akūts nieru bojājums; AKE-I – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors, NP – nav piemērots, NPL – nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis.

3.4.2. Vienfaktora un multifaktoru kolistīna izraisīta ANB loģistiskās regresijas analīze

Analizējot potenciālus kolistīna izraisīta ANB riska faktoros, izmantojot vienfaktora loģistiskās regresijas analīzi, tika konstatēts, ka piesātinošā deva 9 MV paaugstina ANB risku (OR 4,31, $p = 0,029$), bet, ņemot vērā ļoti platu 95 % ticamības intervālu (1,16–16,0), šis risks varētu būt zemāks. Savukārt karbapenēma vienlaikus lietošana tika parādīta kā protektīvs faktors (OR 0,37; TI 0,14–0,97; $p = 0,044$). Analizējot šos datus ar daudzfaktoru loģistiskās regresijas analīzi, ir redzams, ka piesātinošā deva kā riska faktors saglabājas, bet karbapenēmu protektīvais efekts neapstiprinājās (3.12. tabula).

3.12. tabula

Akūtas nieru mazspējas riska faktori: loģistiskās regresijas analīze

Faktors	Vienfaktora analīze			Multifaktoru analīze		
	<i>Odds ratio</i>	p vērtība	TI	<i>Odds ratio</i>	p vērtība	TI
Vecums, gadi	1,03	0,072	0,99–1,07	–	–	–
Kreatinīns kolistīna uzsākšanas dienā	0,99	0,060	0,98–1,00	–	–	–
Piesātinošā deva (9 MV)	4,31	0,029	1,15–16,00	9,57	0,007	1,85–49,6
Kumulatīva kolistīna deva līdz gadījumam*	0,99	0,380	0,99–1,00	–	–	–
Karbapenēma lietošana vienlaikus ar kolistīnu	0,37	0,044	0,14–0,97	0,34	0,075	0,10–1,11
Uzturošā kolistīna deva vairāk nekā 50 % no kopējā terapijas ilguma neatbilst rekomendētajai devai	3,50	0,012	1,32–9,31	3,13	0,081	0,87–11,3
Dienu skaits, kad uzturošā deva pārsniedz rekomendējamo	1,33	0,005	1,09–1,62	1,29	0,022	1,04–1,59

Saīsinājumi: MV – miljons vienību, TI – ticamības intervāls. Paskaidrojums: * gadījums – akūta nieru mazspēja vai kolistīna terapijas beigās.

3.4.3. Vienlaikus ar kolistīnu lietota vankomicīna terapeitiskais zāļu monitorings

Vankomicīns bija vienīgais antibakteriālais līdzeklis ar pieejamu terapeitisko zāļu monitoringu. Pavisam tika apkopoti dati par 14 vankomicīna lietošanas gadījumiem, kad pacienti to saņēma vienlaikus ar kolistīnu. Pacientiem ar GFĀ virs 50 ml/min. vankomicīna lietošanas sākšanas dienā bija grūti sasniegt terapeitisko zāļu koncentrāciju (6 gadījumos no 9 ir zināms, ka koncentrācijas lielākoties bija subterapeitiskas līdz nieru funkciju pasliktināšanai atsevišķos gadījumos). Savukārt pacientiem ar nieru aizstājterapiju vankomicīna koncentrācija bija ar tendenci uz toksisku (2 gadījumi). Turklāt tika konstatēti gadījumi ar iespējamu nepareizu parauga paņemšanas laiku, kas varētu negatīvi ietekmēt rezultātu interpretāciju

(4 gadījumi no 14). 3.14. tabulā un 3. pielikumā ir apkopota informācija par vankomicīna lietošanas gadījumiem, kas tika konstatēti paralēli kolistīna terapijai.

3.14. tabula

Apkopojums par vankomicīna lietošanas gadījumiem, kas bija pilnīgi vai daļēji paralēli kolistīna terapijai (n = 14)

Kods	GFĀ, ml/min.	Vankomicīna terapijas ilgums, dienas		Vankomicīna dozēšanas režīms/intervāls	Vanko- micīna kumu- latīvā deva, g	Problēmas*	
		kopējais	paralēli kolistīnam			A	B
<i>Normāls vai pastiprināts klīrenss vankomicīna terapijas sākšanas dienā</i>							
COL93	139	6	3	1 g/12 h	10	1a	–
COL18	113	12	11	1 g/12 h	22	2a	1b
COL80	105	12	3	1 g/24 h, 1 g/12 h	14	2a	1b
COL64	103 → 45 → 27	9	9	1 g/12 h	18	–	4b
COL52	108 → 37	11	3	1 g/24h, 1 g/12 h	16	–	2b
COL84	107 → 41	13	9	2 g/12 h, 1 g/12 h, 1 g/24 h	17	–	3b
COL103	128 → 18	31	20	1 g/12 h, 1 g/24 h, 1 g/8 h	53	2a	2b
COL89	54 → 38	2	2	1 g/12 h	4	1a, 3a	–
COL104	149	7	7	1 g/12 h; 1 g/24 h	10	–	1b
<i>Pavājināta nieru darbība vai nieru aizstājterapija vankomicīna terapijas sākšanas dienā</i>							
COL42	46 → nāve	2	2	1 g/24 h	2	3a	–
COL1	39	6	5	1 g/12 h	12	1a	–
COL16	15	18	14	1 g/24 h vai 1 g/48 h vai 1 g ik pēc 2–3 dienām	8	2a	3b
COL83	NNAT	10	8	1 g × 2 ar pārtraukumiem	12	–	4b
COL90	IHD ik pēc 3 dienām	10	8	1 g × 1 vai 1 g pārdienās	5	–	5b

Paskaidrojums: * Potenciālas problēmas ar vankomicīna terapiju: **A. Problēmas ar TZM veikšanu:** 1a. TZM netika veikts; 2a. iespējams, paraugs ņemts nepareizā laikā (nav 30–60 min. pirms nākamās devas); 3a. Stabila koncentrācija netika sasniegta (terapija tika pārtraukta agrāk dažādu iemeslu dēļ); **B. Problēmas ar terapeitiskās koncentrācijas sasniegšanu:** 1b. subterapeitiska koncentrācija; 2b. subterapeitiska koncentrācija un toksiska koncentrācija vankomicīna terapijas beigās; 3b. svārstības starp subterapeitisko un terapeitisko koncentrāciju; 4b. svārstības starp subterapeitisko, terapeitisko un toksisku koncentrāciju; 5b. toksiska koncentrācija.
Saīsinājumi: IHD – intermitējoša hemodialīze, NNAT – nepārtraukta nieru aizstājterapija.

4. Diskusija

4.1. Pētījumu populācijas un kolistīna lietošanas prakses raksturojums

Kopumā šī pētījuma populācija ir nehomogēna – pacientiem bija dažādi hospitalizācijas iemesli, hroniskas blakusslimības un mainīgs nieru funkcionālais stāvoklis, kas ir ļoti raksturīgs kritiski slimo intensīvās aprūpes vienībā hospitalizētiem pacientiem, un tas parasti apgrūtina augsta pierādījuma līmeņa datu iegūšanu šai pacientu grupai un padara izpēti šajā jomā it īpaši interesantu un vērtīgu. Savukārt kolistīna terapijas ordinācijas iemesls bija samērā homogēns, tā visbiežāk bija *A. baumannii* MPV asociēta pneimonija, kas arī kļuva par šī pētījuma galveno izpētes grupu. Šis infekcijas izraisītājs bija paredzams, ņemot vērā, ka Baltijas valstīs ir sastopama karbapenēmu rezistentā *A. baumannii* [20].

Visu iemeslu mirstība bija samērā augsta (49,5 %), bet šeit ir jāņem vērā, ka pētījuma dalībnieki bija kritiski slimi pacienti ar smagu vispārējo stāvokli (liels īpatsvars pacientu ar subarahnoidālu hemorāģiju, pēc akūta koronāra sindroma). Jāpiebilst, ka 17,1 % pacientu bija kardiopulmonālā reanimācija pirms stacionēšanas IAV. Tā kā antibakteriālās terapijas efektu uz mirstības samazinājumu nav tik vienkārši pierādīt šai kritiski slimo pacientu grupai, jo ne vienmēr tiešs nāves iemesls ir sepse, literatūrā ir pieejami vairāki publicēti pētījumi, kuros terapijas efektivitāte tika vērtēta no bakterioloģiskās eradikācijas skatpunkta [106], [107]. Diemžēl mūsu pētījumā tas bija sarežģīti, jo pamatindikācija kolistīna lietošanai bija ar MPV saistīta pneimonija, bet atkārtotu trahejas aspirāta uzsējumu taisīja samērā reti. Nav izslēgts, ka kolistīna terapija tika turpināta vai pārtraukta empīriski, vadoties pēc klīniskās atbildes reakcijas.

Kolistīna MIC bija dokumentēta ļoti retos gadījumos, kas apgrūtina *A. baumannii* rezistences evolūcijas izsekošanu pētījuma gadu laikā. Ir zināms, ka 2014. un 2015. gada izolātos kolistīna MIC bija zemāka par 2017. gada izolāta MIC, bet šo gadījumu skaits bija tik mazs, ka nevar secināt par kolistīna rezistences pakāpenisko attīstību pētījuma centrā. Ir zināms, ka nevienā no iekļautiem gadījumiem nebija konstatēta kolistīna rezistence ne kolistīna terapijas sākumā, ne beigās. Savukārt ir zināms, ka dažās citās Eiropas valstīs jau bija konstatēti kolistīna Gr- baktēriju rezistences gadījumi [108].

Karbapenēmu rezistentas Gr- baktērijas šajā pētījumā bija multirezistentas, bet retos gadījumos tās bija jutīgas ne tikai uz kolistīnu, bet arī uz aminoglikozīdiem vai ampilīnu/sulbaktāmu. Šīs abas antibakteriālo līdzekļu grupas ir teorētiskas kolistīna alternatīvas, bet ir jāņem vērā, ka aminoglikozīdi ir potenciāli nefrotoksiski, bet ampilīns/sulbaktāms jālieto lielās devās, kā arī tas ir kontrindicēts, ja ir alerģija uz penicilīniem [109]. Alerģija uz penicilīniem netika dokumentēta pētījuma dalībniekiem. Bija

vairāki gadījumi, kad no viena materiāla (piemēram, no asinīm) tika izolētas ampicilīna/sulbaktāma jutīgas baktērijas, bet no cita materiāla (piemēram, no trahejas aspirāta pēc dažām kolistīna terapijas dienām) – jau ampicilīna/sulbaktāma rezistentā baktērija, tāpēc kolistīns, iespējams, bija labākās terapijas opcija šai pētījuma pacientu grupai. Ir jāpiebilst, ka pēdējos gados PSKUS sāka lietot arī citus antibakteriālos līdzekļus rezistento Gr- baktēriju infekciju ārstēšanai kā kolistīna alternatīvu – lielas devas ampicilīnu/sulbaktāmu, ceftazidīmu/ avibaktāmu un cefiderokolu, kuri nebija pieejami šī pētījuma norises laikā. Bet tiem ir savi lietošanas ierobežojumi, ieskaitot šaurāku darbības spektru un lielas terapijas izmaksas, tāpēc kolistīns joprojām paliek plaši lietots līdzeklis.

Kolistīna terapijas ilguma mediāna bija 11 dienas (variēja no 3 līdz pat 58 dienām). Lielai pacientu daļai (41 % jeb 48/117) kolistīna terapija arī varētu būt priekšlaicīgi pārtraukta, piemēram, nāves un citu iemeslu dēļ. Tā kā Gr- baktēriju izraisītas pneimonijas gadījumu bija daudz – vairāk nekā, piemēram, izolētas bakteriēmijas gadījumu –, neizdevās parādīt, ka kolistīna terapijas ilgums varētu būt atkarīgs no kāda konkrēta multirezistentu baktēriju izolācijas materiāla. Šajā pētījumā bija gadījumi, kad bakteriēmija tika veiksmīgi izārstēta, kad trahejas aspirātā vēl bija konstatēta Gr- baktērija. Arī gadījumos, kad multirezistentā Gr- baktērija tika izolēta no vairākiem dažādiem orgāniem, kolistīna terapija bija statistiski ticami ilgāka. Ir arī citu pētījumu dati, kas rādīja, ka ar kolistīnu ir vieglāk izārstēt Gr- mikroorganismu bakteriēmiju nekā šo pašu baktēriju izraisītu pneimoniju [110]. Ir zināms, ka kolistīns diezgan slikti izplatās plaušu audos, kas var vismaz daļēji izskaidrot ilgāko un sarežģītāko pneimonijas ārstēšanu ar kolistīnu [63], [111]. Teorētiski varētu apsvērt kolistīna inhalāciju pievienošanu pie intravenozas kolistīna terapijas ar MPV saistītu pneimoniju gadījumā, kas ir rekomendēts 2019. gadā izdotās rekomendācijās [32]. Šajā pētījumā, kurā tika pētīts laika periods pirms šo rekomendāciju izdošanas, nevienam pacientam kolistīna inhalācijas netika pievienotas pie esošās terapijas.

Kritiski slimajiem pacientiem parasti rekomendē piesātinošo kolistīna devu, turklāt šī deva parasti nav atkarīga no nieru funkcionālā stāvokļa. Šajā pētījumā bija redzama tendence izvairīties no piesātinošās devas vai samazināt no standarta 9 MV uz 6 MV pacientiem ar vāju nieru funkcionālo stāvokli, ieskaitot gadījumus, kad tika izmantota nieru aizstājterapija. Ir dati, ka pat ar 9 MV piesātinošo devu nav tik vienkārši uzreiz sasniegt terapeitisko kolistīna koncentrāciju, bet ar mazāko piesātinošo devu šis mērķis varētu būt vēl grūtāk sasniedzams [112].

Jautājums par kolistīna piesātinošās devas efektivitāti un drošumu reālajā klīniskajā praksē joprojām ir aktuāls. 2020. gadā ir publicēta 8 klīnisko pētījumu (pacientu skaits – 1115) metaanalīze, kurā tika iekļauti pētījumi par augstas devas kolistīnu un kurā tika ziņots par

klīnisko iznākumu pacientiem ar vai bez piesātinošās devas. Visi pētījumi bija novērojuma kohortu pētījumi, no kuriem trīs bija prospektīvi un pieci retrospektīvi. Kolistīna piesātinošās devas ievadīšana asociējas ar ievērojami labāku bakterioloģiskās izārstēšanas rādītāju (RR = 1,23, 95 % TI 1,10–1,39), bet ne ar labāku klīnisko iznākumu (RR = 1,04, 95 % TI 0,87–1,24). Netika atrasta arī piesātinošās devas ietekme (pozitīva vai negatīva) uz nefrotoksicitātes attīstības (RR = 1,31, 95 % TI 0,90–1,91, n = 1070) vai mirstības risku (RR = 1,03, 95 % TI 0,82–1,29) [113]. Izejot no šīs metaanalīzes rezultātiem, kolistīna piesātinošā deva var veicināt labāku baktēriju eradikāciju, bet augstāka līmeņa pierādījumam būtu nepieciešams veikt laba dizaina RKP.

Interesanti bija analizēt uzturošās devas izvēli, kas pētījumu dalībniekiem arī bija ļoti variabla. Bija konstatēti gadījumi, kad uzturošā deva bija ievērojami zemāka par 2019. gada rekomendācijās norādītajām devām – piemēram, bija nozīmētas 1,5 MV ik pēc 36 stundām, nevis 5,9 MV ik pēc 24 stundām. Tik zemu devu izvēli potenciāli var skaidrot ar divām hipotēzēm. Pirmkārt, tas var būt saistīts ar rekomendācijām par kolistīna dozēšanu vecākos pieejamos oficiālajos zāļu ražotāja dokumentos (zāļu apraksts, nacionālie formulāri) un dažās Eiropā izdotās zāļu dozēšanas rokasgrāmatās, kas toreiz rekomendēja zemas kolistīna devas [114]. Otrā hipotēze varētu būt saistīta ar potenciāli nepareizu devas pārrēķinu no kolistīna bāzes aktivitātes (miligramos) uz kolistīna aktivitāti (miljons vienību). Piemēram, izmantojot rekomendācijas no ASV izdotas grāmatas, pacientiem ar smagu nieru funkcionālo bojājumu rekomendētā kolistīna deva bija 1,5 mg/kg/ ik pēc 36 stundām, kas 80 kg smagam pacientam ir 120 mg KBA/36 stundās jeb ~3,6 MV/36 stundās (= 120 KBA/33) [115]. Kļūdaini pieņemot, ka šajā avotā ir dotas rekomendācijas nātrija kolistimetāta veidā (80 mg nātrija kolistimetāta ir ~1 MV kolistīna) KBA vietā (33 mg KBA ~1 MV kolistīna), ir risks, ka šim hipotētiskam 80 kg smagajam pacientam ar vāju nieru funkciju ievadīs 1,5 MV/36 stundās (= 120 mg/80), nevis 3,6 MV/36 stundās, kas arī redzams piemērā no mūsu pētījuma.

Bija arī gadījumi, kad pacientiem ar aprēķināto GFĀ zem 50 ml/min. tika ievadīta standarta kolistīna deva (9 MV/dienā) samazinātas devas vietā. Kritiski slimajiem pacientiem nieru funkcija ir svārstīga, kas prasa regulāru nieru funkcijas uzraudzību un devu pielāgošanu nieru funkcionālā stāvokļa pasliktināšanās vai uzlabošanās gadījumā. Visbiežāk ir rekomendēts pielāgot medikamentu devas ar izteiktu renālu eliminācijas ceļu, kad kreatinīna klīrens samazinās zem 30 ml/min. Bet ir medikamenti, kuriem ir svarīga devu pielāgošana jau tad, ja GFĀ ir 30–50 ml/min., un starp tiem ir arī kolistīns [32].

Pacientiem ar akūtu nieru bojājumu bija lielāks kolistīna lietošanas dienu skaits, kad kolistīns tika ievadīts augstākās devās par rekomendētajām nekā pacientiem bez ANB. Šeit ir svarīgi atzīmēt, ka šo dienu mediānais skaits bija 1,5 dienas un pārsvarā tas bija attiecināms uz

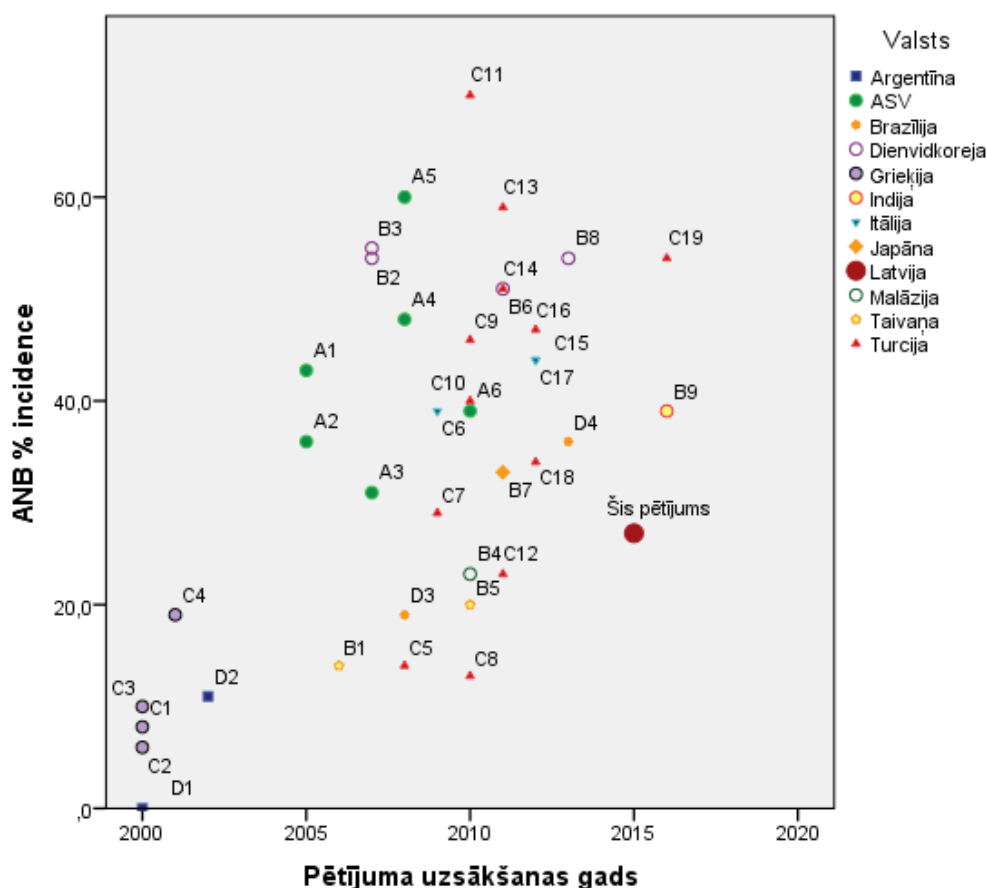
straujas nieru funkcijas pasliktināšanās dienām, kad kolistīna deva vēl nebija pielāgota jaunam nieru funkcionālajam stāvoklim, tāpēc šo rādītāju nevar interpretēt kā kolistīna nefrotoksicitātes riska faktoru. Kopumā ANB konstatēšanas gadījumā kolistīna terapiju mēģināja vai nu atcelt, vai samazināt devu (uzreiz vai dažu dienu laikā), kas arī ir rekomendēts polimiksīnu antibakteriālo līdzekļu lietošanas starptautiskajās vadlīnijās [32]. Diemžēl bija arī daži gadījumi, kad kolistīna deva šai pacientu grupai netika pielāgota vairāku dienu laikā. Interesanti, ka ārstējošo ārstu rīcība ANB gadījumā nebija atkarīga no ANB smaguma pakāpes.

Ir skaidrs, ka pacientiem ar nieru funkcionālajiem traucējumiem ir jāpielāgo deva. Diemžēl, ja neveic TZM, pastāv risks, ka, pārmērīgi samazinot kolistīna devu, kolistīna koncentrācija asins plazmā būs subterapeitiska. 2010.–2018. gadā Spānijā veiktajā prospektīvajā novērojuma pētījumā par kolistīna dozēšanu, drošumu un efektivitāti 59 pacientiem ar hronisku nieru slimību ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min./m}^2$ ilgāk par 3 mēnešiem) tika konstatēts, ka vidējas kolistīna devas šai pacientu grupai bija gandrīz divreiz mazākas par rekomendēto (3,36 pret 6,07 MV/dienā, $p < 0,001$). Arī vidējā stabila stāvokļa kolistīna koncentrācija (Css) bija zem 2 mg/L lielākajai pacientu daļai (83,3 %) ar vidējo Css 0,9 (0,2–2,9) mg/L. Klīniskā izārstēšana tika sasniegta 72,9 % (43/59) pacientu, un nieru funkcijas pasliktinājums tika novērots 33,9 % (20/59) pacientu, un tas bija atgriezenisks 10/20 (50 %) gadījumos. Css ANB grupā bija lielākā nekā grupā bez ANB, bet tas nesasniedza statistiski ticamu atšķirību (1,2 (0,3–2,9) un 0,83 (0,2–2,4) $p = 0,1$) [116]. Mūsu pētījumā pacientiem ar pavājinātu nieru funkcionālo stāvokli arī bija tendence saņemt mazāku kolistīna devu nekā ir rekomendēts. Veicināt kolistīna devu pielāgošanu atbilstīgi jaunākajām rekomendācijām varētu būt viens no klīniskā farmaceita uzdevumiem ikdienas darbā slimnīcas nodaļā.

Pacientiem ar pastiprinātu klīrensu bija tendence saņemt kolistīna terapiju gan ilgāk, gan lielākā kumulatīvā devā. Savukārt ikdienas deva šai pacientu grupai visbiežāk bija standarta (9 MV/dienā), nevis paaugstināta. Mūsdienās joprojām ir diskusijas par optimālu antibakteriālo līdzekļu dozēšanu pacientiem ar pastiprinātu klīrensu [117]. Šeit ir svarīgi ņemt vērā, ka nieru funkcionālā stāvokļa objektīva izvērtēšana ir apgrūtināta kritiski slimiem pacientiem, un, izvēloties paaugstinātu antibakteriālo līdzekļu devu, visdrošāk ir vienlaikus veikt šī līdzekļa koncentrācijas noteikšanu asins plazmā, lai izvairītos no pārdozēšanas, ja tomēr nieru funkcionāls stāvoklis ir sliktāks, nekā mēs noteicām ar pieejamām nieru funkcionālā stāvokļa novērtēšanas formulām.

4.2. Kolistīna nefrotoksicitātes incidence salīdzinājumā ar citiem pasaules reģioniem

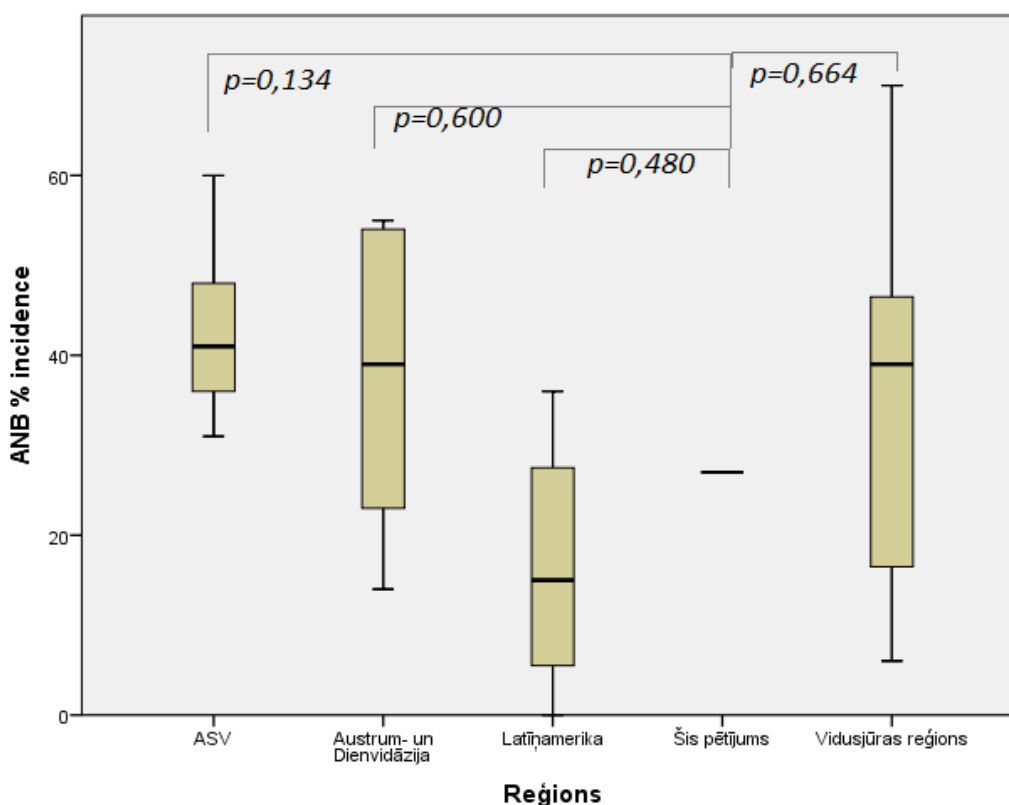
Akūtas nieru mazspējas incidence šajā pētījumā sasniedza 27 %, kas atbilst 2019. gadā publicētai metaanalīzei [51]. 4.1. attēlā ir redzams, ka līdzīga vai pat augstāka kolistīna izraisīta ANB incidence ir sastopama arī vairākos citu valstu centros (pētījumu atlasē kritēriji ir norādīti 4. pielikumā).



4.1. attēls. Publicēto kolistīna inducētas akūtas nieru mazspējas incidence dažādās valstīs

Kodu atšifrējums (pacientu skaits ar akūtu nieru bojājumu/kopējais pacientu skaits ar kolistīna terapiju [reference]): **ASV:** A1_54/125[18], A2_27/76[118], A3_15/49[41], A4_20/42_ķermeņa masas indekss ≥ 25 [55], A5_64/106[119], A6_35/89[17]; **Austrumāzija un Dienvidāzija:** B1_12/84[13], B2_38/71[120], B3_65/119[121], B4_23/100[122], B5_11/55[123], B6_61/120[12], B7_15/45[14], B8_84/154[110], B9_24/61[124]; **Vidusjūras reģions:** C1_4/50[125], C2_4/71[10], C3_26/258[126], C4_8/43[127], C5_13/94[128], C6_57/147[129], C7_31/133[130], C8_21/166[131], C9_77/198[11], C10_22/55[132], C11_64/91[133], C12_10/43[88], C13_66/112[134], C14_80/158[135], C15_31/70[9], C16_36/76[136], C17_31/70[9], C18_74/216[137], C19_26/48[138]; **Latīņamerika:** D1_0/55[15], D2_6/54[139], D3_21/109[16], D4_29/81[140].

Uz 2022. gadu mūsu pētījums ir vienīgais publicētais kolistīna lietošanas prakses pētījums Austrumeiropas reģionā [1]. Analizējot mediāno kolistīna izraisīta ANB incidenci dažādos reģionos, netika konstatēta statistiski ticama atšķirība starp šī pētījuma incidenci un citiem reģioniem (4.2. attēls). Bet šeit ir jāpiemin arī visai liela kolistīna izraisīta ANB prevalences izkliede katrā reģionā.



4.2. attēls. **Mediāna kolistīna asociētas akūtas nieru mazspējas incidence dažādos pasaules reģionos**

Mediānais dienu skaits līdz ANB attīstībai bija 8 dienas, un vienai daļai pacientu nieru funkcija atgriezās līdz bāzes līmenim apmēram vienas nedēļas laikā. Diemžēl ne par visiem pacientiem tādi dati bija pieejami dažādu iemeslu dēļ (pacientu nāve, izrakstīšana no stacionāra, nieru funkcijas ikdienas monitoringa trūkums pēc izrakstīšanas no IAV uz citu nodaļu). Mūsu pētījumā konstatētais laiks līdz kolistīna izraisīta ANB attīstībai un nieru funkcionālā stāvokļa uzlabošanās brīdim bija līdzīgs kā citos pētījumos, kuros nieru mazspēja arī attīstījās apmēram pirmās terapijas nedēļas laikā un nieru funkcija normalizējās arī nedēļu laikā analīzei pieejamos gadījumos [9], [58], [141], [142] (4.1. tabula).

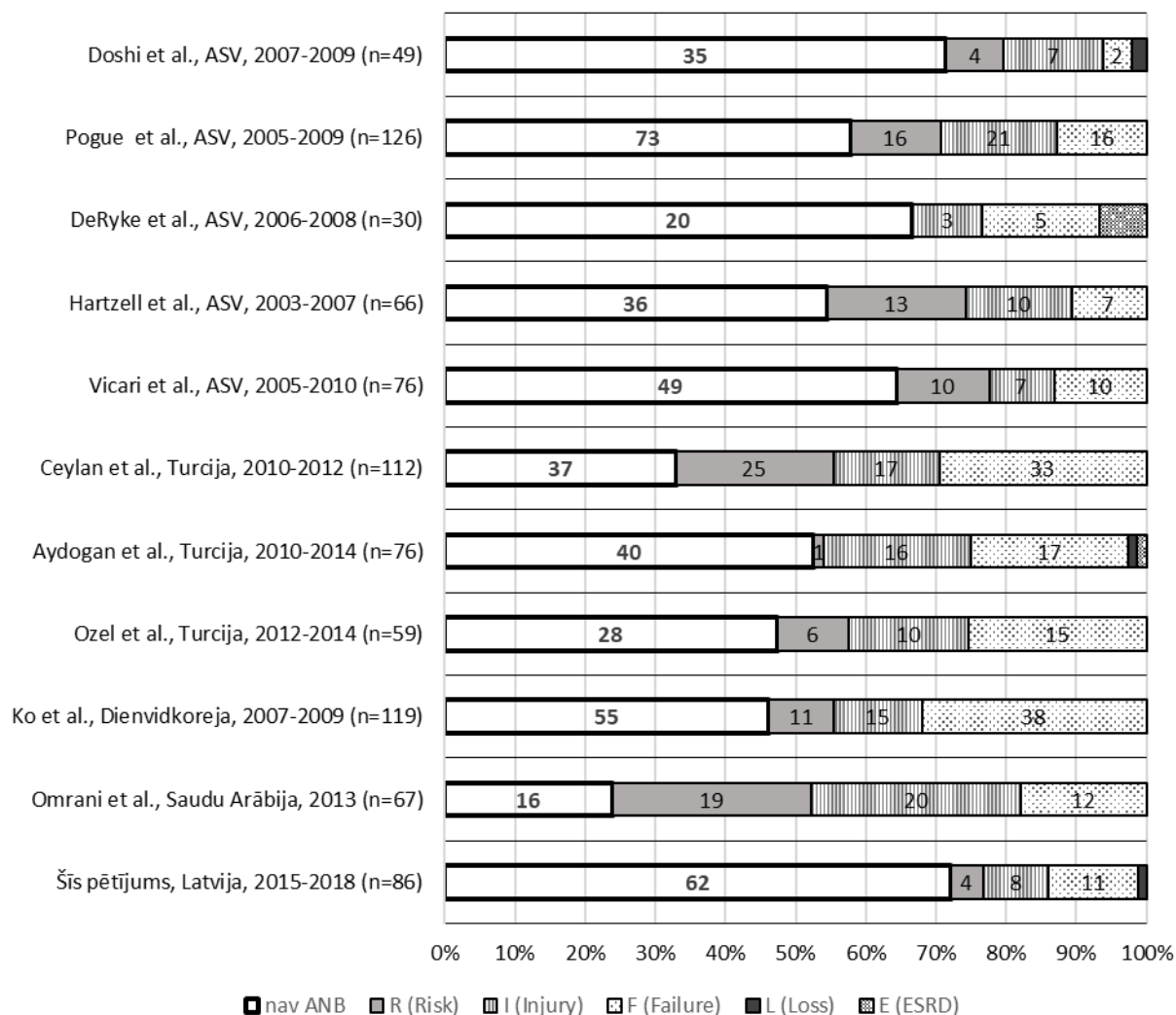
4.1. tabula

Kolistīna asociēta akūta nieru bojājuma attīstības diena un atrisinājums

Valsts, pētījumu gadi, reference	Pētījumu dizains un analizēto pacientu skaits	Kolistīna terapijas dienu skaits līdz ANB un analizēto pacientu skaits		Dienų skaits no kolistīna atcelšanas līdz nieru funkcijas normalizēšanai un analizēto pacientu skaits		
		Mediāna	Vidējais	Mediāna	Vidēja	Cits
Mūsu pētījums	Retrospektīvs pētījums, n = 87	8 dienas (n = 24)	10 dienas (n = 24)	8 dienas (n = 8)	8 dienas (n = 8)	–
Turcija, 2012–2014 [58]	Prospektīvs pētījums, n = 59	7 dienas (n = 31)	–	–	11 dienas (n = 11)	–

Valsts, pētījumu gadi, reference	Pētījumu dizains un analizēto pacientu skaits	Kolistīna terapijas dienu skaits līdz ANB un analizēto pacientu skaits		Dienu skaits no kolistīna atcelšanas līdz nieru funkcijas normalizēšanai un analizēto pacientu skaits		
		Mediāna	Vidējais	Mediāna	Vidēja	Cits
Saūda Arābija, 2013 [141]	Prospektīvs pētījums, n = 67	–	8,7 dienas (n = 51)	–	–	19/51 pacientam (37 %) 7 dienu laikā
Itālija, 2010– 2011 [142]	Prospektīvs pētījums, n = 28	7 dienas (n = 5)	–	9,5 dienas (n = 5)	–	–
Itālija, 2012– 2014 [9]	Prospektīvs pētījums, n = 70	5 dienas (n = 31)	–	10,5 dienas (n = 20)	–	–

ANB visbiežāk bija vidēji-smags (*Injury* pēc RIFLE) vai smags (*Failure* pēc RIFLE). Tas arī ir biežs ANB smaguma sadalījums citos pētījumos, jo bieži pacienti netika novēroti trīs mēnešus pēc kolistīna inducētas ANB, lai klasificētu tos smagākajos stāvokļos pēc RIFLE (funkciju zudums (*Loss*) vai nieru slimības gala stadija (*End-stage renal disease*)) [41], [18], [136], [58], [121]. Vienīgais, ka vienu pacientu mūsu pētījumā tomēr varētu klasificēt kā “L” pēc RIFLE, jo ir zināms, ka vairāk nekā mēnesi pēc kolistīna atcelšanas viņam saglabājās izteikti pavājināta nieru funkcija. 4.3. attēlā ir atspoguļots kolistīna izraisīts ANB sadalījums pēc smaguma pakāpes pēc RIFLE kritērijiem mūsu pētījumā salīdzinājumā ar citu centru pētījumu rezultātiem. Kopumā no minētajiem datiem var secināt, ka kolistīna inducēta ANB incidence un gaita šajā pētījumā ir ļoti tuva datiem, kādi ir publicēti citos pasaules reģionos.



4.3. attēls. Kolistīna izraisīta ANB smaguma pakāpe pēc RIFLE kritērijiem dažādos pētījumos

Prezentēti pētījumi (pirmais autors, valsts, kolistīnu lietošanas gadi, dalībnieku skaits): *Doshi et al.* [41], *Pogue et al.* [18], *DeRyke et al.* [54], *Hartzell et al.* [143], *Vicari et al.* [118], *Ceylan et al.* [134], *Aydogan et al.* [136], *Ozel et al.* [58], *Ko et al.* [121], *Omrani et al.* [141]. Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums, ESRD – *End-Stage Renal Disease*.

4.3. Kolistīna nefrotoksicitātes potenciāli risku veicinoši un mazinoši faktori

Vairāki faktori potenciāli varētu būt saistīti ar zāļu toksicitātes attīstības riskiem. Šajā pētījumā padziļināti tiek izskatīti vairāki faktori, piemēram, pacienta vecums, citu nefrotoksīnu lietošana, bāzes nieru funkcionāls stāvoklis, kumulatīva kolistīna deva.

Lielāks pacientu vecums varētu asociēties ar lielāku nefrotoksicitātes risku. Piemēram, vienā pētījumā vidējais pacientu vecums ar ANB bija ievērojami lielāks nekā pacientiem bez ANB (67 pret 49 gadi ANB grupai un grupai bez ANB; $p = 0,001$) [11]. Mūsu pētījumā mediānais pacientu vecums ANB grupā bija lielāks nekā grupā bez ANB, bet tas nesasniedza statistisku ticamību (70 pret 63 gadi ANB grupā un grupā bez ANB; $p = 0,059$).

Ziņots arī, ka zemāks albumīna līmenis ir iespējams kolistīna izraisīta ANB riska faktors [144]. Diemžēl albumīna līmenis netika mērīts regulāri visiem pacientiem kolistīna lietošanas sākšanas dienā, un tiem pacientiem, kuriem tas tika mērīts, tas bija pazemināts, kas ir raksturīgi kritiski slimajiem pacientiem, tāpēc hipoalbuminēmija netika analizēta šajā pētījumā kā iespējams kolistīna izraisīta ANB riska faktors.

Šajā pētījumā kolistīnu bieži lietoja ar citām potenciāli nefrotoksiskām vielām – 79 % pacientu saņēma vismaz vienu potenciāli nefrotoksisko medikamentu paralēli kolistīna terapijai vairāk par 48 stundām un/vai vismaz vienu izmeklējumu ar kontrastvielas ievadīšanu. Tas padara šo pētījumu kohortu par labu grupu nefrotoksīnu ietekmes uz kolistīna ANB risku izpētei. Lai gan citu nefrotoksīnu loma kolistīna izraisīta ANB attīstībā joprojām nav skaidra, to lietošana kopā ar kolistīnu nav rekomendējama [32], tāpēc šo jautājumu var pētīt vienīgi novērojuma pētījumos, jo eksperimentāli pētījumi, tostarp RKP, varētu radīt daudz ētisku diskusiju. Ir publicēta ļoti daudzveidīga un arī pretrunīga informācija par nefrotoksīnu ietekmi uz kolistīna izraisītu ANB (4.2. tabula). Ļoti reti ir skaidri definēts vienlaicīgas lietošanas ilgums, kas neapšaubāmi arī varētu ietekmēt rezultātus.

4.2. tabula

Potenciālo nefrotoksīnu loma kolistīna izraisīta ANB attīstībā no dažādiem pētījumu centriem

Reference	[143]	[18]	[54]	[41]	[56]	[12]	[142]	[9]	[136]	–
Valsts	ASV	ASV	ASV	ASV	Dienvīd-koreja	Dienvīd-koreja	Itālija	Itālija	Turcija	Mūsu pētījums
Pētījuma gadi	2003–2007	2005–2009	2006–2008	2007–2009	2006–2008	2011–2014	2010–2011	2012–2014	2010–2014	2015–2018
Dizains	R	R	R	R	R	R	P	P	R	R
Pacienti, n	66	126	30	49	47	120	28	70	76	87
ANB (%)	45	43	33	31	32	51	18	44	47	27
≥ 1 nefrotoksīns		○		○				○		○
≥ 2 nefrotoksīni		○		●		○		○		○
≥ 3 nefrotoksīni		●						○		○
Aminoglikozīdi	○	○	○	○	○, ◆		○	○	○	
Glikopeptīdi	○		○	○	○	○		○		○
NPL	○			○	●, ◆	○				○
Kontrastviela	○		○	●	○		●	○	○	○
Cilpas diurētiskie līdzekļi	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Vazopresors	○	○	●	○					●	○
AKE-I/ARB			○	○	○	○			○	
Rifampicīns/rifampīns		●				○				
TRI-SUL									○	
Mannīts					○	○	○			

Pretsēnīšu līdzekļi				○	○	○			●	
IV imūnglobulīns					○	○				
Valproiskābe					○					
Vienlaicīgas nefrotoksīnu lietošanas ilgums	ND	ND	ND	≥ 1 deva	ND	ND	ND	ND	ND	≥ 48 h

Saīsinājumi: AKE-I – angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, ARB – angiotensīna receptoru blokatori, ANB – akūts nieru bojājums, ND – nav definēts, NPL – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, R – retrospektīvs (novērojuma) pētījums, P – prospektīvs (novērojuma) pētījums, TRI-SUL – trimetoprimis/sulfametaksazols. Paskaidrojums: tika ziņots par statistiski ievērojamu asociāciju starp šo līdzekļa lietošanu un kolistīnu (●); lielākās vienlaikus lietoto nefrotoksīnu devas asociējas ar augstāku ANB risku (◆); tika pētīta asociācija starp šo līdzekļu lietošanu un kolistīnu, bet netika konstatēts statistiski nozīmīgs ANB riska palielinājums (○).

Mūsu pētījumā visbiežākais vienlaikus lietotais nefrotoksīns bija cīlpa diurētiskais līdzeklis (furosemīds vai torasemīds), kas ir bieži lietota zāļu grupa kritiski slimiem pacientiem ar šķidruma pārslodzi. Divos ASV veiktos retrospektīvos kohortu pētījumos vienlaikus cīlpa diurētisko līdzekļu lietošana ar kolistīnu asociējas ar augstāku ANB risku [18], [54]. Savukārt citos pētījumos šī sakarība netika apstiprināta [9], [56], [142]. Arī mūsu pētījumā furosemīda vai torasemīda vienlaikus lietošana ar kolistīnu vidēji 7 dienu laikā neasociējās ar palielinātu nieru mazspējas risku.

Otra biežākā potenciāli nefrotoksiskā farmakoloģiskā grupa mūsu pētījumā bija NPL. Analizējot pētījumus, kuros tika ziņots par vienlaikus lietotiem nefrotoksīniem ar kolistīnu, ir atrasti pētījumi, kuros NPL nelietoja vispār [9], [54] vai lietoja ļoti reti [12], [145]. Vienā pētījumā tika secināts, ka vienlaikus NPL un kolistīna lietošana palielina nefrotoksicitātes risku [56]. Bet citos pētījumos, kuros NPL arī lietoja diezgan bieži (vismaz 10 % gadījumu), netika pierādīts, ka NPL palielina šo risku [58], [143]. Mūsu pētījumā arī netika pierādīts, ka NPL palielina nefrotoksicitātes risku. Šeit gan ir jāpiemin, ka pētījuma centrā NPL tiek lietots hipertermijas mazināšanai kā zemas devas diklofenaka nepārtraukta infūzija. Šī dozēšana balstās uz *Cormio et al. 2007* pētījumu [146]. Diennakts diklofenaka deva nepārsniedz 75 mg, kas ir puse no maksimālās atļautās diklofenaka diennakts devas. Mūsu pētījums parāda tikai to, ka zemas devas NPL neasociējas ar palielinātu kolistīna nefrotoksicitātes risku.

Labi zināmu nefrotoksisko antibakteriālo līdzekļu grupu, tādu kā glikopeptīdi un aminoglikozīdi, vienlaikus lietošana ar kolistīnu bija vairāku pētījumu intereses lokā [52], [147]. Mūsu pētījumā netika lietoti aminoglikozīdu grupas antibakteriālie līdzekļi, bet vankomicīns tika lietots dažos gadījumos. Interesanti, ka vankomicīns tika lietots vairākos pētījumos, bet netika ziņots, ka tas palielina kolistīna izraisīta ANB risku [9], [41], [56], [143]. Savukārt citi pētnieki apgalvo, ka vankomicīns var palielināt kolistīna nefrotoksicitāti [148],

[149], [150]. Mūsu pētījumā šī asociācija arī neapstiprinājās, bet šeit būtu jāpiebilst, ka vankomicīna koncentrācija reti sasniedza terapeitisko līmeni. Savukārt iepriekš nosauktajos pētījumos netika minēts, vai visos gadījumos vankomicīna koncentrācija bija terapeitiska. Ņemot vērā pētāmo populāciju, ir jāreķinās, ka nestabilas nieru funkcijas un šķidrums statusa izmaiņu dēļ dažreiz ir apgrūtināti sasniegt terapeitisko koncentrāciju hidrofilām zālēm ar šauru terapeitisko diapazonu, tostarp vankomicīnam [151].

Mūsu pētījumā viens no visbiežāk lietotajiem antibakteriālajiem līdzekļiem kopā ar kolistīnu bija meropenēms. Šī pētījuma dati arī liecina par to, ka karbapenēmi nepaaugstina nefrotoksicitātes risku, bet diemžēl daudzfaktoru loģistikās regresijas analīze neapstiprināja karbapenēmu nefroprotektīvo efektu. Vienā retrospektīvā Turcijas kohortu pētījumā (2010.–2012. gadi, n = 198) karbapenēmu arī biežāk lietoja pacientiem bez kolistīna izraisīta ANB nekā pacientiem ar kolistīna izraisītu ANB (50 % pret 35 %, p = 0,052) [11]. Jebkurā gadījumā, izskatās, ka karbapenēms varētu būt drošs antibakteriālais līdzeklis sinerģiskai lietošanai kopā ar kolistīnu.

Mūsu pētījumā pacienti ANB grupā biežāk saņēma standarta piesātinošo devu 9 MV nekā pacienti grupā, kuriem neattīstījās ANB (87 %, salīdzinot ar 62 %, p = 0,027). Piesātinoša augsta kolistīna deva 9 MV ir rekomendēta kritiski slimajiem pacientiem. Tā palīdz sasniegt vēlamu koncentrāciju ātrāk [32]. Ja piesātinošā deva netiks ievadīta, ir augsta varbūtība, ka kolistīns sasniegs savu mērķa koncentrāciju tikai pēc 2 dienām, ņemot vērā, ka kolistīna eliminācijas pusperiods ir 14,4 stundas [37]. Rekomendētais intervāls starp piesātinošo un pirmo uzturošo devu, pēc *International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins*, ir vienāds ar intervālu starp uzturošām devām. Tā kā šajās vadlīnijās rekomendētais intervāls pacientiem ar normālu nieru funkcionālo stāvokli ir 12 stundas (4,5 MV ik pēc 12 stundām), arī rekomendētais intervāls starp piesātinošo un pirmo uzturošo devu ir vienāds ar 12 stundām [32]. Vienā 8 novērojumu pētījumu metaanalīzē tika parādīts, ka piesātinošā kolistīna deva asociējas ar labāku bakterioloģisko eradikāciju, kā arī nepaaugstina kolistīna nefrotoksicitātes risku, bet šī atrade ir jāapstiprina klīniskajā pētījumā ar labu dizainu [113].

Mūsdienu klīniskajā praksē nerekomendē pielāgot kolistīna devu, ņemot vērā nieru funkcionālo stāvokli, bet, iespējams, pacientiem ar sliktāku nieru funkcionālo stāvokli intervāls starp piesātinošo un uzturošo devu varētu būt ilgāks [152]. Mūsu pētījumā visbiežāk lietotais intervāls starp piesātinošo un uzturošo devu bija 8 stundas, jo visbiežāk lietotā dozēšanas shēma bija 3 MV ik pēc 8 stundām, tāpēc nebija iespējas salīdzināt starp pirmajām devām esošo dažādo intervālu ietekmi uz kolistīna nefrotoksicitātes attīstību. Terapeitiskais zāļu monitorings varētu

būt interesants, lai saprastu, kāda koncentrācija ir sasniegta pēc piesātinošās devas ievades dažādos laika posmos.

4.4. Pētījuma ierobežojumi

Pirmais pētījuma ierobežojums ir retrospektīvs dizains. Galvenais informācijas avots bija medicīniski ieraksti slimības vēsturēs. No vienas puses, bioķīmiskas analīzes, ieskaitot seruma kreatinīna mērījumus, tika veiktas uz regulāras bāzes, kas ļāva analizēt nieru funkcijas izmaiņas visā kolistīna terapijas laikā. Bet, no otrās puses, ne visa informācija, kura būtu interesanta analīzei, bija pieejama slimības vēsturēs, piemēram, nebija pieejama dokumentēta skala, kas atspoguļotu pacienta stāvokļa smaguma līmeni kolistīna terapijas laikā.

Nieru funkcijas noteikšana kritiski slimajiem pacientiem ir liels izaicinājums, jo ikdienas praksē parasti nepielieto metodes, kas varētu būt precīzākas par kreatinīna klīrensu (piemēram, eksogēnu nieru filtrācijas marķieru izmantošana, tādu kā radionuklīdu marķieri vai ioheksālu) [153]. Savukārt GFĀ noteikšanai, kas balstās uz seruma kreatinīna līmeni, ir vairāki ierobežojumi. Tā var būt mākslīgi palielināta, piemēram, malnutrīcijas gadījumā. Šajā pētījumā arī bija risks neprecīzai nieru funkcijas noteikšanai. Tomēr tas ir visbiežākais veids, pēc kā pielāgo medikamentu devas, kuriem nav iespējams veikt devas titrēšanu pēc atbildes reakcijas reālajā klīniskajā praksē.

Kā vēl vienu būtisku ierobežojumu var pieminēt, ka šis pētījums nav multicentru un neļauj vispārināt rezultātus, attiecinot tos uz visu valsti. Bet dati ir iegūti no centra ar diezgan plašu kolistīna lietošanas praksi, tāpēc ir iegūts datu apjoms, kas ļāva analizēt dažādu faktoru ietekmi uz kolistīna toksicitāti.

Par spīti vairākiem ierobežojumiem, šis pētījums deva ieskatu pēdējās rindas multirezistentu Gr- baktēriju ārstēšanā lietoto līdzekļu izmantošanā reālajā klīniskajā praksē pēdējos gados. Ir ļoti svarīgi apzināties klīniskās prakses stiprās un vājās puses, lai varētu atbilstoši rīkoties, veicinot racionālu zāļu dozēšanu un lietošanu, pirms kolistīna rezistenti celmi parādīšies un izplatīšies mūsu reģionā.

Secinājumi

1. Ar mākslīgo plaušu ventilāciju asociēta *A. baumannii* izraisīta pneimonija bija galvenā kolistīna lietošanas indikācija pētījuma centrā.
2. Kolistīna dozēšana 62 % (1047/1697) no visām kolistīna terapijas dienām bija atbilstoša rekomendētajām devām, un 62 % (13/21) gadījumu kolistīna terapija tika modificēta 1–2 dienu laikā no kolistīna izraisīta ANB konstatēšanas dienas (*1. hipotēze neapstiprinājās*). Rekomendētā piesātinošā deva (9 MV) visretāk tika ievadīta pacientiem ar pavājinātu nieru funkcionālo stāvokli vai NAT, savukārt neatbilstoša uzturošā deva tika piemērota pacientiem ar jebkādu nieru funkcionālo stāvokli.
3. Kolistīna izraisīta ANB incidence pētījuma centrā bija 27 %, kas ir zemāka nekā mediānā kolistīna izraisīta ANB incidence Eiropas reģionos (*2. hipotēze apstiprinājās*), un kolistīna izraisīts ANB biežāk tika novērots pacientiem, kuri saņēma standarta piesātinošo devu.
4. Netika konstatēti potenciāli modificējāmi kolistīna nefrotoksicitāti mazinoši riska faktori, jo kolistīna izraisīta ANB risks neasociējās ar vienlaikus lietotiem potenciāli nefrotoksiskiem medikamentiem vai kolistīna kumulatīvo devu (*3. hipotēze neapstiprinājās*), kā arī netika konstatēti protektīvie faktori.
5. No potenciāli nefrotoksiskiem antibakteriāliem līdzekļiem vienlaikus ar kolistīnu visbiežāk tika lietots vankomicīns, kam bieži tika veikts TZM un retos gadījumos tika sasniegta terapeitiskā koncentrācija.

Praktiskās rekomendācijas

1. Slimnīcu kolistīnu dozēšanas rekomendācijās ir svarīgi skaidri definēt kolistīna dozēšanas mērvienības (1 MV ~ 33 mg kolistīna bāzes aktivitātes (KBA) ~ 80 mg nātrija kolistimetāta (CMS)). Tā kā gan KBA, gan CMS ir izteikti miligramos, ir risks sajaukt šīs mērvienības un ievadīt nepareizu devu, ja rekomendētā kolistīna deva ir izteikta kā noteikts miligramu daudzums uz svara vienību, tāpēc rekomendācijās ieteicama mērvienība ir MV.
2. Lai gan potenciāli terapeitiskā kolistīna koncentrācija varētu pārklāties ar potenciāli toksisko, noteiktām pacientu grupām varētu būt ieguvums no terapeitiskā zāļu monitoringa (TZM), piemēram, pacientiem ar pastiprinātu renālo klīrensu:
 - 1) lietojot standarta kolistīna devas (9 MV/dienā), pastāv subterapeitiskas koncentrācijas risks;
 - 2) lietojot paaugstinātas kolistīna devas, TZM var palīdzēt izvairīties no potenciālas pārdozēšanas.
3. Piesātinošā kolistīna deva ir rekomendēta, jo tā ļauj ātrāk sasniegt terapeitisko koncentrāciju asins plazmā. Turpmākajos pētījumos ir vēlams izpētīt intervāla starp piesātinošo devu un pirmo uzturošo devu (8 stundas vai 12 stundas) ietekmi uz kolistīna izraisīta ANB attīstību, labāk paralēli izmantojot kolistīna TZM.
4. Medikamentu TZM ir jābūt speciālista/speciālistu komandas atbildībā (piemēram, laboratorijas ārsts/klīniskais farmaceits), kuru loma varētu būt gan veselības aprūpes speciālistu izglītošana TZM jautājumos, gan atbalsts zāļu devu pielāgošanā pēc zāļu koncentrācijas rezultātu saņemšanas.

Publikāciju un ziņojumu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. **Aitullina, A.**, Purviņa, S., & Krūmiņa, A. 2021. Colistin co-administration with other nephrotoxins: experience of teaching hospital of Latvia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 43(3), 509–517.
2. **Aitullina, A.**, Krūmiņa, A., Svirskis, Š., Purviņa, S. 2019. Colistin Use in Patients with Extreme Renal Function: From Dialysis to Augmented Clearance. *Medicina (B. Aires)*, 55, 2, 33.
3. **Aitullina, A.**, Krūmiņa, A., Cauce, V., Purviņa, S. 2018. Colistin Use Patterns and Toxicity in Critically Ill Patients in Pauls Stradiņš Clinical University Hospital. *Proc. Latv. Acad. Sci. Sect. B. Nat. Exact, Appl. Sci.*, 72, 4, 201–206.

Ziņojumi un tēzes:

1. **Aitullina, A.**, Krūmiņa, A., Svirskis, Š., Purviņa, S. Incidence of colistin induced acute kidney injury in patients with different renal functional states. Scientific Conference of Rīga Stradiņš University 2019 year 01–05 April.
2. **Aitullina, A.**, Purviņa, S., Krumina, A. Augmented clearance in patients with colistin therapy in Intensive Care Units. ESCP Annual Symposium, to take place in Belfast, Northern Ireland, 24–26 October 2018.
3. **Aitullina, A.**, Krumina, A., Purviņa, S. Colistin Concomitant Use with Other Potential Nephrotoxic Drugs in Intensive Care Units // 2018. gada zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2018 year 22–23 March) / Rīga Stradiņš University, Riga, 2018, 193.
4. **Aitullina, A.**, Prilina, A., Purviņa, S. Rationality of parenteral Proton Pump Inhibitors use in Latvian hospital. ESCP Annual Symposium, to take place in Belfast, Northern Ireland, 24–26 October 2018.
5. **Aitullina, A.**, Purviņa, S., Kustovs, D., Krūmiņa, A. Minimal inhibitory concentration of colistin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in Intensive Care Units. IV World Latvian Scientist Congress, 18–20 June, 2018.
6. **Aitullina, A.**, Krumina, A., Purviņa, S. Colistin use in critically ill patients with different renal functional state. *Int J Clin Pharm.* 2017: 97 46th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy “Science meets practice – towards evidence-based clinical pharmacy services”, Heidelberg, Germany, October 9th–11th, 2017.
7. **Aitullina, A.**, Krumina, A., Purviņa, S. Colistin use patterns in critically ill patients at Paul Stradins Clinical University Hospital. // 2017. gada zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2017 year 6–7 April) / Rīga Stradiņš University, Riga, 2017, 9.

Literatūras saraksts

1. Wang J, Xiang B, Song X, Que R, Zuo X, Xie Y. Prevalence of polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors in critically ill adult patients: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022;10:11466–86.
2. Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, Soriano A, Steele VR, Henriksen AS, et al. Systemic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *Clin Microbiol Infect*. 2020;
3. Haseeb A, Faidah HS, Alghamdi S, Alotaibi AF, Elrggal ME, Mahrous AJ, et al. Dose Optimization of Colistin : A Systematic Review. *Antibiotics*. 2021;10:1–14.
4. Zabidi MS, Bakar RA, Musa N, Mustafa S. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate Sodium and Colistin in Critically Ill Patients : A Systematic Review. *Pharmaceuticals*. 2021;14:1–20.
5. Mirjalili M, Mirzaei E, Vazin A. Pharmacological agents for the prevention of colistin - induced nephrotoxicity. *Eur J Med Res*. 2022;1–19.
6. Soman R, Bakthavatchalam YD, Nadarajan A, Dwarakanathan HT. Is it time to move away from polymyxins ?: evidence and alternatives. 2021;461–75.
7. Sisay M, Hagos B, Edessa D, Tadiwos Y, Mekuria AN. Polymyxin-induced nephrotoxicity and its predictors: a systematic review and meta-analysis of studies conducted using RIFLE criteria of acute kidney injury. *Pharmacol Res*. 2020;105328.
8. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care*. 2003;7:R78–83.
9. Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;61.
10. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006;12:1227–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01559.x>
11. Balkan II, Dogan M, Durdu B, Batirel A, Hakyemez IN, Cetin B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2014;46:678–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25073536>
12. Kwon KH, Oh JY, Yoon YS, Jeong YJ, Kim KS, Shin SJ, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45.
13. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:297–300.
14. Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gündogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Do we really need this treatment? *J Infect Chemother*. 2012;18:872–7.
15. Reina R, Estenssoro E, Sáenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2005;31:1058–65.
16. Tanita MT, De Maio Carrilho CMD, Garcia JP, Festti J, Cardoso LTQ, Grion CMC. Parenteral colistin for the treatment of severe infections: A single center experience. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25:297–305.

17. Nazer LH, Rihani S, Hawari FI, Le J. High-dose colistin for microbiologically documented serious respiratory infections associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill cancer patients: a retrospective cohort study. *Infect Dis (London, England)*. 2015;47:755–60.
18. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis*. 2011;53:879–84.
19. Nation RL, Maria MH, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: Dosing and other strategies to reduce toxicity. *Antibiotics*. 2019;8.
20. Li J. Reviving Polymyxins: Achievements, Lessons and the Road Ahead. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 1–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>
21. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *World Heal Organ* [Internet]. 2017;7. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
22. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. *World Heal Organ*. 2017;1–76.
23. Paterson DL, Bonomo RA. Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens: The Urgent Need for “Old” Polymyxins. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol*. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 9–13.
24. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1–55.
25. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2022-2020) Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2023.
26. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970;72:857–68.
27. Velkov T, Thompson PE, Azad MAK, Roberts KD, Bergen PJ. History, Chemistry and Antibacterial Spectrum. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 15–36. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>
28. Pogue JM, Tam VH. Toxicity in Patients. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol*. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 289–304.
29. Vaara M. Polymyxin derivatives that sensitize Gram-negative bacteria to other antibiotics. *Molecules*. 2019;24.
30. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: Peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin. Infect. Dis*. 2014.
31. Rigatto MH, Falci DR, Zavascki AP. Clinical Use of Polymyxin B. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 197–218. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0_14
32. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDS). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10–39.

33. Wertheim H, Van Nguyen K, Hara GL, Gelband H, Laxminarayan R, Mouton J, et al. Global survey of polymyxin use: A call for international guidelines. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2013;1:131–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2013.03.012>
34. Gai Z, Samodelov SL, Kullak-Ublick GA, Visentin M. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Molecules*. 2019;24.
35. Avila MP, Pacheco T, Arias S, Bustos RH, Garcia JC, Jaimes D. Is there a role for the therapeutic drug monitoring of colistin? An overview. *Pharmaceuticals*. 2020;13:1–11.
36. Kim EJ, Oh J, Lee K, Yu K. Pharmacokinetic Characteristics and Limited Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Colistin in Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drug Monit*. 2019;41:102–6.
37. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2009 [cited 2016 Jan 6];53:3430–6. Available from: <http://aac.asm.org/content/53/8/3430.short>
38. SPILF. Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect*. 2012;42:301–8.
39. Lee W, Cai Y, Lim T-P, Teo J, Chua SC, Kwa AL-H. In vitro Pharmacodynamics and PK/PD in Animals. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 105–16. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0_8
40. Li J, Coulthard K, Nation RL. Labelling Conventions and Product Package Insert of Parenteral Polymyxins: Factors Causing Potential Medication Errors and Impeding Optimal Clinical Use. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, *Adv Exp Med Biol* [Internet]. Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 133–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>
41. Doshi NM, Mount KL, Murphy C V. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2011;31:1257–64.
42. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel M, et al. Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1111–8.
43. Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Lochy S, Boer W, De Waele E, et al. Continuous renal replacement therapy-related strategies to avoid colistin toxicity: a clinically orientated review. *Blood Purif* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 6];37:291–5. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/363495>
44. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284–94.
45. Koomanachai P, Landersdorfer CB, Chen G, Lee HJ, Jitmuang A, Wasuwattakul S, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in end-Stage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014;58:440–6. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01741-13>
46. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:1–16.

47. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, Virtos M, Georges B, Fourcade O, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care*. 2015;5:1–9.
48. Anonymous. Summary of Product Characteristics of colistimethate Sodium 1 Million I.U. Powder for Solution for Injection [Internet]. 2018. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5648/smpc>
49. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: A prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:380.
50. Milne RW. Bioanalysis and Stability of Polymyxins. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, Adv Exp Med Biol. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 73–87.
51. Oliota AF, Penteadó ST, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Sanches AC. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;94:41–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.008>
52. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2:1–138. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4089764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4089619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender>.
53. Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3224–32.
54. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4503–5.
55. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L, Smith LB. Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 6];56:2392–6. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/content/long/56/5/2392>
56. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:434–8.
57. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49:233–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.07.023>
58. Ozel AS, Ergönül Ö, Korten V. Colistin nephrotoxicity in critically ill patients after implementation of a new dosing strategy. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13:877–85.
59. Wadia S, Tran B. Colistin-mediated neurotoxicity. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:1–2.
60. Mantzaris K, Makris D, Zakyntinos E. Risk factors for the first episode of *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin infection and outcome in critically ill patients. *J Med Microbiol*. 2020;69:35–40.
61. Al Mayahi Z, Kamel S, Amer H, Beatty M. Outbreak of colistin-resistant organisms at a tertiary hospital in Riyadh, Saudi Arabia, 2016. *Pan Afr Med J*. 2019;34:1–10.
62. Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. In: Li J, editor. *Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside*, Adv Exp Med Biol [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 55–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>

63. Marchaim D, Kaye D, Kaye KS. Use of Colistin in Critically Ill Patients. In: Li J, editor. Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside, Adv Exp Med Biol [Internet]. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 155–79. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>
64. Bergen PJ, Smith NM, Bedard TB, Bulman ZP, Cha R, Tsuji BT. Rational Combinations of Polymyxins with Other Antibiotics. In: Li J, editor. Polymyxin Antibiot From Lab Bench to Bedside, Adv Exp Med Biol. Springer Nature Switzerland; 2019. p. 251–88.
65. Pankuch GA, Lin G, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:333–6.
66. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. 2010;67:191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.01.004>
67. Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT, Sidjabat HE, Paterson DL, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:5134–42.
68. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:537–40.
69. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:5316–22.
70. Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2011;66:1047–51.
71. Lee GC, Burgess DS. Polymyxins and Doripenem Combination Against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. J Clin Med Res. 2013;5:97–100.
72. Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinou J, Dimitroulia E, Poulou A, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2011;37:244–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.031>
73. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:2732–4.
74. Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerbäck P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:1757–62.
75. Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:2133–5.
76. Park GC, Choi JA, Jang SJ, Jeong SH, Kim CM, Choi IS, et al. In vitro interactions of antibiotic combinations of colistin, tigecycline, and doripenem against extensively drug-resistant and multidrug-resistant *acinetobacter baumannii*. Ann Lab Med. 2016;36:124–30.

77. Clancy CJ, Chen L, Hong JH, Cheng S, Hao B, Shields RK, et al. Mutations of the ompK36 porin gene and promoter impact responses of sequence Type 258, KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains to doripenem and doripenem-colistin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:5258–65.
78. Galani I, Orlandou K, Moraitou H, Petrikkos G, Souli M. Colistin/daptomycin: An unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43:370–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.12.010>
79. Lim TP, Tan TY, Lee W, Sasikala S, Tan TT, Hsu LY, et al. In vitro activity of various combinations of antimicrobials against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Singapore. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2009;62:675–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2009.99>
80. Di X, Wang R, Liu B, Zhang X, Ni W, Wang J, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with colistin against clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 2015;68:551–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2015.27>
81. Walsh CC, Landersdorfer CB, McIntosh MP, Peleg AY, Hirsch EB, Kirkpatrick CM, et al. Clinically relevant concentrations of fosfomycin combined with polymyxin B, tobramycin or ciprofloxacin enhance bacterial killing of *Pseudomonas aeruginosa*, but do not suppress the emergence of fosfomycin resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2218–29.
82. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chryssouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2395–7.
83. Tan TY, Ng LSY, Tan E, Huang G. In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:421–3.
84. Phee LM, Betts JW, Bharathan B, Wareham DW. Colistin and fusidic acid, a novel potent synergistic combination for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4544–50.
85. Rahim NA, Cheah SE, Johnson MD, Yu H, Sidjabat HE, Boyce J, et al. Synergistic killing of NDM-producing MDR *Klebsiella pneumoniae* by two “old” antibiotics-polymyxin B and chloramphenicol. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2589–97.
86. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2108–13.
87. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:943–50.
88. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013;141:1214–22.
89. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57:349–58.
90. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5598–601.

91. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18:391–400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
92. Wang J, Niu H, Wang R, Cai Y. Safety and efficacy of colistin alone or in combination in adults with *Acinetobacter baumannii* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019;53:383–400. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.020>
93. Zheng JY, Huang SS, Huang SH, Ye JJ. Colistin for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.08.007>
94. Khorvash F, Yaghoubi S, Farsaei S, Ataei B, Hakamifard A, Mohajeri F, et al. Comparison of two therapeutic approaches for the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter*: a randomized clinical trial study. *J Immunoass Immunochem* [Internet]. 2020;41:97–105. Available from: <https://doi.org/10.1080/15321819.2019.1696818>
95. Cisneros JM, Rosso-Fernández CM, Roca-Oporto C, De Pascale G, Jiménez-Jorge S, Fernández-Hinojosa E, et al. Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): An investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial. *Crit Care*. 2019;23:1–13.
96. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01110-18.
97. Molinaro GA, Lee P, Lee DA. Plazmocin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med*. 2019;380:1–2.
98. Brown M, Motsch J, Kaye K, File T, Boucher H, Vendetti N, et al. Evaluation of Renal Safety Between Imipenem/Relebactam and Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-Nonsusceptible Bacterial Infections in the Randomized, Phase 3 RESTORE-IMI 1 Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;1–7.
99. Syed YY. Cefiderocol: A Review in Serious Gram - Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81:1559–71.
100. Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3423–31.
101. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2019;1–7.
102. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019;1–10.
103. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* [Internet]. 2019;79:271–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1055-2>
104. Tabish M, Mahendran M, Ray A, Vikram NK. Colistin-induced acquired Bartter-like syndrome: An unusual cause of meltdn. *BMJ Case Rep*. 2020;13:2019–21.
105. Albayrak A, Fakioglu DM, Şenol E. Meropenem, rifampicin and gentamicin combination therapy in a patient with complicated urinary tract infection caused by extreme drug-resistant *P. aeruginosa*. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:121–2.

106. Yilmaz GR, Baştuğ AT, But A, Yildiz S, Yetkin MA, Kanyılmaz D, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug-resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother*. 2013;19:57–62.
107. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1675–85.
108. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2010;30:1279–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4410713&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
109. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:38–43.
110. Jung S, Chung EK, Jun MS, Son ES, Rhie SJ. Differences in Colistin Administration and Bacterial and Treatment Outcomes in Critically Ill Patients. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44965-y>
111. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;43:S89–94. Available from: <c:%5CKARSTEN%5CPDFs%5CAntibiotika-PDFs%5CAnti-2006%5CLinden - Paterson-Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia.pdf>
112. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ionnidis K, Tsagkari V, Galani L, et al. Colistin Population Pharmacokinetics after Application of a Loading Dose of 9 MU Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7240–8.
113. Bellos I, Pergialiotis V, Frountzas M, Kontzoglou K, Daskalakis G, Perrea DN. OUP accepted manuscript. *J Antimicrob Chemother*. 2020;
114. Ashley, Caroline; Currie A, editor. *The Renal Drug Handbook*. third. Radcliffe Publ. Oxford, New York; 2009.
115. Golightly LK, Teitelbaum I, Kiser TH, Levin DA, Barber GR, Jones MA, et al. *Renal Pharmacotherapy* [Internet]. 2013. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5800-5>
116. Sorli L, Luque S, Li J, Rodríguez E, Campillo N, Fernandez X, et al. Colistin use in patients with chronic kidney disease: Are we underdosing patients? *Molecules*. 2019;24:1–12.
117. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2011;7:539–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.92>
118. Vicari G, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2017 Feb 22];56:398–404. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cis909>
119. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin b in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1300–3.
120. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim YG, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:473–7.

121. Ko HJ, Jeon MH, Choo EJ, Lee EJ, Kim TH, Jun JB, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron - Clin Pract.* 2011; 117:0–4.
122. Rasidin RSM, Mohamed AFS, Mahmud WMW, Mei LS, Mahmud A, Nordin SA. Colistin-associated nephrotoxicity among patients in intensive care units (ICU) of hospitals in Selangor. *Med J Malaysia.* 2017;72:100–5.
123. Cheng A, Chuang Y-C, Sun H-Y, Sheng W-H, Yang C-J, Liao C-H, et al. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Crit Care Med* [Internet]. 2015;43:1194–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25793437%5Cnhttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201506000-00008>
124. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of Colistin with Polymyxin B administered in currently recommended doses: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2018;17:4–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0262-0>
125. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3136–46.
126. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:194–9.
127. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: The renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2005;11:115–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01043.x>
128. Turkoglu M, Dizbay M, Çiftçi A, Aksakal FN, Aygencel G. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:142–5.
129. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Gennaro P, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jan 6];17:R174. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945197>
130. Koksall I, Kaya S, Gencalioglu E, Yilmaz G. Evaluation of risk factors for intravenous colistin use-related nephrotoxicity. *Oman Med J.* 2016;31:318–21.
131. Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belanci L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:851–8.
132. Tigen ET, Koltka EN, Dogru A, Gura M, Vahabaoglu H. The risk factors of colistin methanesulfonate associated nephrotoxicity. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20:353–6.
133. Çiftçi A, Izdes S, Altintas ND. Factors determining nephrotoxicity and mortality in critical care patients receiving colistin. *J Infect Dev Ctries.* 2017;11:912–8.
134. Ceylan B, Taniş M, Akkoyunlu ME, Çınar A, Kurt AR, Akkoyunlu Y, et al. Variables determining the development of colistin-associated renal impairment. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128:614–9.
135. Çetin ÇB, Özer Türk D, Şenol Ş, Dinç Horasan G, Tünger Ö. Colistin efficacy in the treatment of multidrug-resistant and extremely drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Turkish J Med Sci.* 2016;46:1379–84.

136. Aydoğan BB, Yıldırım F, Zerman A, Gönderen K, Türkoğlu M, Aygencel G. Colistin nephrotoxicity in the ICU: Is it different in the geriatric patients? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:573–80.
137. Gul S, Kuscu F, Aydemir H, Ozturk DB, Deveci O, Duygu F, et al. Risk factors for colistin-associated acute kidney injury: A multicenter study from Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2016; 69:109–12.
138. İnci A, İnci A, Toker MK, Bicer IG, Derbent A, Salihoglu Z, et al. Determination of Colistin-Related Nephrotoxicity and Risk Factors in Intensive Care Unit. *North Clin Istanbul*. 2017; 5:120–4.
139. Santamaria C, Mykietiuik A, Temporiti E, Stryjewski ME, Herrera F, Bonvehi P. Nephrotoxicity associated with the use of intravenous colistin. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:767–9.
140. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto L V., Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT, et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:2443–9.
141. Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, Baadani AM, Aldalbahi S, Almitwazi AA, et al. High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity; a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2015;14:3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4301664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
142. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 6];54:1720–6. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/cgi/content/long/54/12/1720>
143. Hartzell JDD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48:1724–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/599225>
144. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z, Javan OA, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:801–10.
145. Li KL, Abad CLR. The clinical profile and outcomes of adult patients given intravenous colistin for multidrug-resistant gram negative infections in a Philippine tertiary hospital. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;93:9–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.022>
146. Cormio M, Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocrit Care*. 2007;6:82–9.
147. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2005;5:1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=547910&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
148. Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One*. 2017;12:3–7.
149. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect*. 2011;62:187–90.
150. Choe J, Sohn YM, Jeong SH, Park HJ, Na SJ, Huh K, et al. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2019;13:175346661988552. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753466619885529>

151. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordøy I, Lao Y, Nyrerød HC, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:627–35.
152. Gontijo AVL, Cavalieri AVG. Individualized optimization of colistin loading doses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2022;50:11–20.
153. Lange DW De. Glomerular hyperfiltration of antibiotics. *Netherlands J Crit Care.* 2013;10–4.

Pielikumi

Rekomendētās kolistīna devas dažādu nieru funkcionālo stāvokļu gadījumā

GFĀ, ml/min.	Pēc Tsuji et al. 2019 [32]	Pēc zāļu ražotāja informācijas [48]	Šī pētījuma kritēriji pareizai kolistīna dozēšanai		
			Kolistīna dozēšana atbilst rekomendācijām	Kolistīna dozēšana neatbilst rekomendācijām	
Nieru aizstājterapija	Nav rekomendāciju	IHD: ne-HD dienā: 2,25 MV/dienā; HD dienā: 3 MV/dienā CRRT: kā pie normālas nieru funkcijas	IHD (GFĀ < 10 ml/min.): no 2,25 līdz 4,40 MV/dienā	2,25 MV/dienā (ne dialīzes dienā)	4,4 MV/dienā
			CRRT (ne hiperabsorbcijas filtrs) 9 MV/dienā CRRT (hiperabsorbcijas filtrs) 9–13,5 MV/dienā	9 MV/dienā	13,5 MV/dienā
0	3,95 MV/ dienā	Nav rekomendāciju, skat. Nieru aizstājterapiju	no 2,25 līdz 4,40 MV/dienā	2,25 MV/dienā (ne dialīzes dienā)	4,4 MV/dienā
5–10	4,40 MV/ dienā			4,5–5,5 MV/dienā	5,5 MV/dienā
10–20	4,85 MV/ dienā	5,5–7,5 MV/dienā		5,3 MV/dienā	7,5 MV/dienā
20–30	5,30 MV/ dienā				
30–40	5,90 MV/ dienā	7,4–9 MV/dienā		7,4 MV/dienā	9 MV/dienā
40–50	6,65 MV/ dienā				
50–60	7,40 MV/ dienā	8–9 MV/ dienā		8 MV/dienā	9 MV/dienā
60–70	8,35 MV/ dienā				
70–80	9 MV/ dienā	9 MV/dienā		9 MV/dienā	9 MV/dienā
80–90	10,3 MV/ dienā				
≥ 90	10,9 MV/ dienā	9–10 MV/dienā		9 MV/dienā	10 MV/dienā
> 108 (130)	Nav rekomendāciju				
Pastiprināts klīrenss	Nav rekomendāciju	9–12 MV/dienā Var izvērtēt 12 MV/dienā lietošanu	9–12 MV/dienā	9 MV/dienā	12 MV/dienā

Saīsinājumi: MV – miljons vienību, GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums.

RIFLE un AKIN nieru bojājuma klasifikācijas sistēmas kritiski slimiem pacientiem [52]

RIFLE kritēriji	Glomerulārās filtrācijas ātruma (GFĀ) kritēriji	Urīna izdales (UI) kritēriji
Risks (<i>risk</i>)	Seruma kreatinīns palielinās 1,5 reizes vai GFĀ samazinās > 25 %	UI < 0,5 ml/kg/stundā × 6 stundas
Bojājums (<i>injury</i>)	Seruma kreatinīns palielinās 2 reizes vai GFĀ samazinās > 50 %	UI < 0,5 ml/kg/stundā × 12 stundas
Mazspēja (<i>failure</i>)	Seruma kreatinīns palielinās 3 reizes vai GFĀ samazinās > 75 %, vai kreatinīns ir > 4 mg/dl (> 354 μmol/L)	UI < 0,3 ml/kg/stundā × 24 stundas vai anūrija × 12 stundas
Funkciju zudums (<i>loss</i>)	Pastāvīga akūta nieru mazspēja = pilnīgs nieru funkcijas zudums 4 nedēļu laikā	–
Pēdējās stadijas nieru slimība (<i>end-stage kidney disease</i>)	Nieru mazspēja ilgāk par 3 mēnešiem	–
AKIN kritēriji	Seruma kreatinīna kritēriji	Urīna izdales (UI) kritēriji
1. stadija	Seruma kreatinīna palielinājums ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,53 μmol/L) vai palielinājums ≥ 150–200 % (1,5–2 reizes) no bāzes līmeņa	UI < 0,5 ml/kg/stundā × 6 stundas
2. stadija	Seruma kreatinīna palielinājums > 200–300 % (> 2–3 reizes) no bāzes līmeņa	UI < 0,5 ml/kg/stundā × 12 stundas
3. stadija	Seruma kreatinīna palielinājums ≥ 300 % (> 3 reizes) no bāzes līmeņa vai seruma kreatinīns > 4 mg/dl (> 354 μmol/L) ar strauju palielinājumu par ≥ 0,5 mg/dl (44 μmol/L), vai nepieciešamība pēc nieru aizstājterapijas	UI < 0,3 ml/kg/stundā × 24 stundas vai anūrija × 12 stundas

Gadījumi ar pieejamiem vankomicīna terapeitiskā zāļu monitoringa datiem (n = 11)

COL_18													
GFĀ, ml/min.	113	129	145	142	143	146	146	147	–	–	–	136	–
Kolistīna devas	–	9MV, 3MVx2	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3
Vankomicīna devas	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx1	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2
Vankomicīna ievadīšanas laiks	10:00	13:00	16:00	13:00	14:00	10	17:00	11:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00
	23:00	1:00	3:00	1:00	2:00	–	5:00	22:00	18:00	18:00	18:00	18:00	18:00
Vankomicīna koncentrācijas pārņemšanas laiks	–	pirms 9:38	pirms 9:01	8:18	8:19	–	8:24	2:00	–	–	–	–	–
Vankomicīna koncentrācija	–	5,20	7,02	8,23	5,45	–	<0,24	15,87	–	–	–	–	–
Komentāri	–	Nav SS	subth	subth	subth	–	subth	NPPL	–	–	–	–	–
COL_80													
GFĀ, ml/min.	105	107	108	–	106	109	113	–	112	101	112	113	113
Kolistīna devas	3MVx3	3MVx3	3MVx3	stop	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Vankomicīna devas	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx1	0	1 gx2	0	1 gx2	0	1 gx1	1 gx1	1 gx1	STOP
Vankomicīna ievadīšanas laiks	14:00	15:00	15:00	14:00	–	15:00	–	19:00	–	19:00	11:00	14:00	–
	3:00	3:00	3:00	–	–	3:00	–	6:00	–	–	–	–	–
Vankomicīna koncentrācijas pārņemšanas laiks	–	8:40	8:10	–	8:10	8:20	8:00	8:15	8:20	Pirms 11:46	–	8:10	8:15
Vankomicīna koncentrācija	–	7,73	17,33	–	3,68	11,48	17,95	5,97	23,11	6,38	–	6,67	7,13
Komentāri	–	Nav SS	NPPL	–	subth	NPPL	NPPL	subth	NPPL	subth	–	subth	subth

3. pielikuma turpinājums

3. tabulas turpinājums

COL_64													
GFĀ, ml/min.	103	117	114	115	111	107	102	95	45	27			
Kolistīna devas	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	1MVx3	STOP			
Vankomicīna devas	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	STOP				
Vankomicīna ievadīšanas laiks	12:00	17:00	14:00	12:00	11:00	19:00	12:00	12:00					
	24:00	5:00	2:00	22:00	22:00	7:00	24:00	24:00					
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks		10:27	11:22	11:23		12:38			11:18	13:00	10:14	11:18	
Vankomicīna koncentrācija		7,89	12,51	10,27		9,46			31,48	18,68	16,18	13,08	
Komentāri		Nav SS	th	th		subth			tox	th	th	th	
COL_52													
GFĀ, ml/min.					108	105	108	100	108	80	37		35
Kolistīna devas										9 MU, 3 MVx2	3MVX3	3MVX2	3MVX3
Vankomicīna devas	1 gx1	1 gx2	1 gx1	1 gx2	1 gx2	1 gx1	1 gx2	1 gx1	1 gx2	1 gx1	STOP		
Vankomicīna ievadīšanas laiks	13:00	17:00	13:00	12:00	16:00	20:00	14-23	16:00	13:00	19:00			
		5:00		23:00	2:00				1:00				
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks		Pirms 9:51		8:30	8:25	8:30	8:30	7:00		8:10	8:10		
Vankomicīna koncentrācija		< 0,24		0,92	4,15	0,27	10,13	2,15		11,50	12,11		
Komentāri		Nav SS		subth	subth	subth	subth	subth		NPPL	subth	subth	

3. pielikuma turpinājums

3. tabulas turpinājums

COL_84														
GFĀ, ml/min.	–	–	–	107	104	106	96	89	–	78	67	58	–	41
Kolistīna devas	–	–	–	–	9MV+3MVx2	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3
Vankomicīna devas	2 gx1	2 gx1	2 gx1	2 gx1	1 gx1	1 gx2	1 gx2	0	1 gx2	0	1 gx1	0	1 gx1	STOP
Vankomicīna ievadīšanas laiks	12:00	16:00	13:00	13:00	18:00	10:00	11:00	–	18:00	–	21:00	–	11:00	–
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks	–	–	–	–	–	22:00	23:00	–	6:00	–	–	–	–	–
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks	–	11:28	9:28	8:28	10:28	–	8:23	8:23	8:08	8:18	8:18	9:58	–	8:28
Vankomicīna koncentrācija	–	6,28	10,19	10,91	10,99	–	15,33	17,78	8,53	46,68	12,43	13,09	–	13,04
Komentāri	–	Nav SS	NPPL	NPPL	NPPL	–	th	th	subth	NPPL (maksimālā?)	th	th	–	th
COL_104														
GFĀ, ml/min.	149	156	156	156	156	161	154	156	140	154	154	140	154	154
Kolistīna devas	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3	3MVx3
Vankomicīna devas	1g	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx2	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	STOP
Vankomicīna ievadīšanas laiks	23:00	11,23	11,23	13, 2:30	15, 3	15, 3	16	16	14	11	14	–	–	–
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks	–	–	23:00	2:30	8:23	3:00	–	–	–	–	–	–	–	–
Vankomicīna koncentrācija	–	–	–	8:23	5,93	8:13	9,23	6,31	–	–	–	–	–	–
Komentāri	–	–	–	subth	subth	subth	subth	subth	subth	–	–	–	–	–

3. pielikuma turpinājums

3. tabulas turpinājums

COL_42														
GFĀ, ml/min.	82	79	46	46	46	–	–	–	–	–	–	–		
Kolistīna devas	9 MV + 3 MVx2	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	3 MVX3	LETĀLS IZNĀKUMS		
Vankomicīna devas	–	–	1 g x1	1 g x1	1 g x1	–	–	–	–	–	–	–		
Vankomicīna ievadīšanas laiks	–	–	12	12	15	–	–	–	–	–	–	–		
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks	–	–	–	–	12:29	–	–	–	–	–	–	–		
Vankomicīna koncentrācija	–	–	–	–	6,48	–	–	–	–	–	–	–		
Komentāri	–	–	–	–	Nav SS	–	–	–	–	–	–	–		
COL_16														
GFĀ, ml/min.	19	–	15	15	18	21	20	21	20	22	22	23	22	19
Kolistīna devas	–	–	–	–	3MV x2	3MUx3	3MUx3	3MUx3	3MUx2	3MUx2	3MUx2	3MUx2	3MUx2	3MUx 2
Vankomicīna devas	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	1 gx1	–	1 gx1	–	–	–	1 gx1	–	1 gx1
Vankomicīna ievadīšanas laiks	12:00	14:00	11:00	16:00	14:00	14:00	–	14:00	–	–	–	13:00	–	16:00
Vankomicīna koncentrācijas paņemšanas laiks	3:23	–	8:13	9:06	8:23	8:23	8:23	3:23	–	8:13	9:29	9:06	8:23	8:23
Vankomicīna koncentrācija	7,58	–	16,97	15,14	17,47	10,60	10,60	7,58	–	16,97	11,92	15,14	17,47	10,60
Komentāri	Nav SS	–	th	th	th	th?	subth?	subth	–	th	th	th	th?	subth?

3. pielikuma turpinājums

3. tabulas turpinājums

COL 83														
Nepārtraukta nieru aizstājterapija														
GFĀ, ml/min.			3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3
Kolisīna devas	–	–	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3	3 MVx3
Vankomicīna devas	1 gx2	1 gx2	1 gx2	0	0	0	0	0	1 gx2	0	1 gx2	1 gx2	STOP	–
Vankomicīna ievadīšanas laiks	11:00	16:00	11:00	–	–	–	–	–	10:00	–	12:00	16:00	–	–
	23:00	1:00	22:00	–	–	–	–	–	22:00	–	24:00	4:00	–	–
Vankomicīna koncentrācijas pāņemšanas laiks	–	–	8:33	–	–	–	–	–	–	8:23	8:18 6,76	9:28	8:13	9:18
Vankomicīna koncentrācija	–	–	13,59	–	–	–	–	–	–	26,03	6,76	12,84	30,17	18,20
Komentāri	–	–	th	–	–	–	–	–	–	tox	–	–	tox	tox
COL 90														
GFĀ, ml/min.				IHD no 11 līdz 20:00					IHD no 10 līdz 17:00					
Kolisīna devas	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2	3 MUx2
Vankomicīna devas	1 gx1	0	1 gx1	1 gx1	1 gx1	0	0	0	0	0	0	1 gx1	0	STOP
Vankomicīna ievadīšanas laiks	12:00	–	14:00	14:30	14:30	10	–	–	–	–	–	21:00	–	–
Vankomicīna koncentrācijas pāņemšanas laiks	–	8:10	8:24	Pirms 9:28	3:00	–	–	–	8:12	2:13	–	–	8:13	–
Vankomicīna koncentrācija	–	20,89	10,87	16,70	20,1	–	–	–	34,86	22,83	–	–	47,28	–
Komentāri	–	tox	th	th	NPPL	–	–	–	tox	tox	–	–	tox	–

Saisījumi: GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums, IHD – intermitējošā hemodialīze, NPPL – nepareizs parauga paņemšanas laiks, perf – nepārtraukta infūzija ar perfuzoru, SS – *steady state* (stāvoklis ar stabilu koncentrāciju asins plazmā), subth – subterapeitiskā koncentrācija, th – terapeitiskā, tox – toksiskā koncentrācija.

Kolistīna nefrotoksicitātes incidence kritiski slimiem pacientiem: datu atlase**Iekļaušanas kritēriji:**

- 1) kohortu pētījums vai RKP ar intravenozu kolistīna terapiju multirezistentu sistēmisko Gr-infekciju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem;
- 2) pētījums tika sākts 2000. gadā vai vēlāk;
- 3) pētījuma rezultātos tika ziņots par kolistīna nefrotoksicitātes incidenci pētījuma grupā.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) Mazāk nekā 70 % no iekļautajiem pacientiem ir kritiski slimi/IAV/ar dokumentētu sepsi;
- 2) Pētījumā pacientu skaits ir mazāks par 40;
- 3) Pētījuma grupas atšķiras pēc kolistīna dozēšanas režīma vai vienā no grupām ar kolistīna terapiju bija pievienots potenciāli nefrotoksisks vai nefroprotektīvs līdzeklis (eksperimentālajiem pētījumiem).

91 pētījums atbilst iekļaušanas kritērijiem

- 25 pētījumi tika izslēgti, jo tajos tika iekļauti mazāk nekā 40 pacientu ar kolistīna terapiju
- 12 pētījumi tika izslēgti, jo pētījuma grupas bija atšķirīgas pēc kolistīna dozēšanas/ citu vielu pievienošanas
- 16 pētījumi tika izslēgti, jo mazāk nekā 70 % no pētījumā iekļautajiem pacientiem bija kritiski slimi vai pētījumā netika norādīts kritiski slimo pacientu skaits

38 pētījumi tika analizēti

ASV (n = 6)

Latīņamerika (n = 4)

Austrumāzija un Dienvidāzija (n = 9)

Vidusjūras reģions (n = 19)

Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 48 / 05.10.2017.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
8. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	
9. Docents Kristaps Cirčenis	Dr.med.	

Pieteikuma iesniedzējs: Aleksandra Aitullina un Dmitrijs Kustovs
Farmācijas fakultāte**Pētījuma nosaukums:** "Kolistīna farmakokinētika un nefrotoksicitātes analīze kritiski slimiem pacientiem ar multirezistentu Gram negatīvu baktēriju infekciju un Kolistīna farmakokinētikas izmaiņas mijiedarbībā ar paralēli lietotām zālēm pacientiem ar multirezistentu Gram negatīvu baktēriju infekciju terapijas laikā."**Iesniegšanas datums:** 29.09.2017.**Pētījuma protokols:** Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem, bez kāda apdraudējuma veselībai, drošībai un dzīvībai, klīniski-analītisku darbu – atbilstošas analīzes ar pacientu medicīniskās dokumentācijas (rezultātu) izpēti, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.**Izskaidrošanas formulārs:** ir**Piekrišana piedalīties pētījumā:** ir**Komitejas lēmums:** piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers Tituls: Dr. miss., prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 05.10.2017.