



Aleksandra Bule (Aitullina)

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

Promocijas darba kopsavilkums 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



RĪGAS STRADIŅA  
UNIVERSITĀTE

Aleksandra Bule (Aitullina)

ORCID 0000-0003-2761-7636

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

Promocijas darba kopsavilkums 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

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītājas:

*Ph. D.* profesore **Angelika Krūmiņa**,  
RSU Infektoloģijas katedra, Latvija

*Ph. D.* profesore **Santa Purviņa**,  
RSU Farmakoloģijas katedra, Latvija

Oficiālie recenzenti:

*Dr. pharm.* docente **Inga Urtāne**,  
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

*Dr. med. vet.* profesors **Aivars Bērziņš**,  
Latvijas Biozinātņu un tehnoloģiju universitāte

*Ph. D.* asociētā profesore **Jana Lass**,  
Tartu Universitāte, Igaunija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts RSU Medicīnas bāzes zinātņu, tai skaitā farmācijas, promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 21. decembrī plkst. 15.00 Hipokrāta auditorijā, Dzirciema ielā 16, Rīgas Stradiņa universitātē, un attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:  
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretārs:

*Dr. pharm.* vadošais pētnieks **Konstantīns Logviss**

## Satura rādītājs

Darbā izmantotie saīsinājumi.....	4
Ievads.....	6
Darba mērķis .....	6
Darba uzdevumi .....	7
Darba hipotēzes.....	7
Darba novitāte .....	8
1. Materiāli un metodes.....	10
2. Rezultāti .....	18
2.1. Demogrāfiskie un klīniskie dati.....	18
2.2. Bakterioloģiskie dati.....	19
2.3. Kolistīna lietošanas gadījumu raksturojums .....	20
2.3.1. Kolistīna terapijas ilgums .....	22
2.3.2. Piesātinotā deva .....	24
2.3.3. Uzturošā deva.....	25
2.4. Ar kolistīnu asociēts akūts nieru bojājums .....	28
2.5. Potenciāli nefrotoksisku vielu lietošana vienlaikus ar kolistīnu .....	34
2.6. Vienfaktoru un multifaktoru kolistīna ANB loģistikas regresijas analīze.....	37
3. Diskusija .....	38
3.1. Pētījumu populācijas un kolistīna lietošanas prakses raksturojums....	38
3.2. Kolistīna nefrotoksicitātes incidence salīdzinājumā ar citiem pasaules reģioniem .....	43
3.3. Kolistīna nefrotoksicitātes potenciāli riska veicinoši un mazinoši faktori .....	45
3.4. Pētījuma ierobežojumi.....	50
Secinājumi .....	51
Praktiskās rekomendācijas.....	52
Publikācijas un ziņojumi par promocija darba tēmu .....	53
Literatūras saraksts .....	54
Pielikumi.....	59
1. pielikums.....	60

## Darbā izmantotie saīsinājumi

AKE-I	angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori
ANB	akūts nieru bojājums
ARB	angiotensīna receptoru blokatori
ARC	<i>augmented renal clearance</i> (pastiprināts nieru klīrenss)
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (hroniskas nieru slimības epidemioloģiskā sadarbība)
CMS	<i>colistimethate sodium</i> (nātrija kolistimetāts)
CRP	C reaktīvais proteīns
Css	<i>steady-state concentration</i> (stabila stāvokļa koncentrācija)
CVVH	<i>continuius veno-venous hemofiltration</i> (nepārtrauktā venovenozā hemofiltrācija)
CVK	centrālais venozais katetrs
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> (Eiropas Antibakteriālo līdzekļu jutības noteikšanas komiteja)
GFĀ	glomerulu filtrācijas ātrums
Gr-	gramnegatīvais
HNS	hroniska nieru slimība
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
HSM	hroniska sirds mazspēja
IAV	intensīvas aprūpes vienība
IHD	intermitējošā hemodialīze
IQR	<i>interquartile range</i> (starpkvartiļu intervāls)
ITP	intensīvās terapijas palāta
KBA	kolistīna bāzes aktivitāte

MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i> (minimālā inhibējošā koncentrācija)
MPV	mākslīga plaušu ventilācija
MV	miljons vienību
NAT	nieru aizstājterapija
NNAT	nepārtrauktā nieru aizstājterapija
NPL	nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis
PAH	primārā arteriālā hipertensija
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
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
TZM	terapeitiskais zāļu monitorings
TRI-SUL	trimetoprimis/sulfametaksazols

## Ievads

Kolistīns ir viens no pēdējās rindas antibakteriāliem līdzekļiem, ko lieto multirezistentu 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 variē dažādās valstīs, un zinātniskā interese par kolistīna farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu pēdējos gadu desmitos ir ļoti liela, turklāt pēdējos 10 gados populāras kolistīna izpētes tēmas ir kolistīna rezistence un alternatīvie antibakteriālie līdzekļi. Savukārt kolistīna nefrotoksicitātes riska un potenciāli protektīvie faktori joprojām tiek pētīti gan preklīniskajos, gan klīniskajos pētījumos.

Rezerves antibakteriālo līdzekļu neracionālai lietošanai, tostarp neatbilstošai 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 faktorus jau vairāk nekā 20 gadus [1]. 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 [2]. 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, tāpēc šī tēma Latvijā ir kļuvusi īpaši aktuāla tieši tagad.

## **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. Konstatēt kolistīna 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  $\leq 2$  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 [3], [4], [5], Austrumāzijā [6], [7], [8], Latīņamerikā [9], [10] un Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) [11], [12]. Mūsu pētījuma sākšanas brīdī starptautiski citējamajos 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 gadu 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 [13]. Citu nefrotoksīnu vienlaikus lietošana tiek pieskaitīta pie potenciāliem riska faktoriem, bet rezultāti no dažādiem pētījumiem nav homogēni. Ļoti reti ir definēts 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. Materiāli un metodes

**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  $\geq 18$  gadi;
- 3) stacionēšana PSKUS intensīvās terapijas vienībā vai intensīvās terapijas gultā (vispārējā reanimācija, kardiokirurgijas 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 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 sākta 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;
- uzņēmums ar konstatētu karbapenēmu rezistentu Gr- baktēriju (antibiogramma, materiāls, materiāla paņemšanas datums, minimālā inhibējošā koncentrācija (MIC), 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, diennakts urīns – visā kolistīna lietošanas laikā, ja šie dati ir pieejami;
- nieru aizstājterapija (NAT) – pārtraukta vai nepārtraukta;
- pacienta vispārējais stāvoklis – nepieciešamība pēc mākslīgas plaušu ventilācijas (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  $\geq 48$  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 µg/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.

### **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 (1.1. tabula).

1.1. tabula

#### **Pacientu sadalījums pēc nieru funkcionālā stāvokļa**

<b>1. grupa</b>	<b>2. grupa</b>	<b>3. grupa</b>	<b>4. grupa</b>
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

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

Nieru funkcija tika novērtēta, izmantojot *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formulu:

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

Scr ir seruma kreatinīns (mg/dL),  $\kappa$  ir vienāds ar 0,7 sievietēm un 0,9 vīriešiem,  $\alpha$  ir vienāds ar  $-0,329$  sievietēm un  $-0,411$  vīriešiem, min. nozīmē mazāku vērtību – Scr/ $\kappa$  vai 1, un max nozīmē lielāko vērtību – Scr/ $\kappa$  vai 1.

### **Analizēti racionālas kolistīna lietošanas parametri**

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

### **Bakterioloģiskā atbildes reakcija**

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

### **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 (1.2. tabula), izmantojot maksimālo seruma kreatinīna pieaugumu kolistīna terapijas laikā.

**Pacientu sadalījums pēc nieru funkcionālā stāvokļa izmaiņām  
kolistīna terapijas laikā**

Pacienti ar ANB kolistīna terapijas laikā			Pacienti <b>bez ANB</b> kolistīna terapijas laikā
RIFLE kritēriji pēc seruma kreatinīna līmeņa			
Risks ( <i>Risk</i> ), 1. pakāpe <b>Viegls ANB</b>	Bojājums ( <i>Injury</i> ), 2. pakāpe <b>Vidējs ANB</b>	Mazspēja ( <i>Failure</i> ), 3. pakāpe <b>Smags ANB</b>	
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 klirensu 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 sekojošiem 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.

## Statistiskā analīze

Dati ar normālu sadalījumu ir izteikti kā vidējā vērtība ar standarta deviāciju (SD) un datu ar nenormālo sadalījumu kā mediāna ar starpkvartīļu 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).

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.

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.

## **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 (4. pielikums).

## 2. Rezultāti

### 2.1. 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 makslīgas 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 gadījumi) 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 2.1. tabulā.

2.1. tabula

#### Pacientu demogrāfiskie un klīniskie dati (n = 111)

Raksturlielums	Vērtība
Dzimums: vīrieši, n (%)	71 (64 %)
Vecums, gadi mediāna (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) min.-max	63 (50; 73) 20–90
Hospitalizācijas ilgums, dienas mediāna (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ) min.-max	44 (28; 62) 10–204

## 2.1. tabulas turpinājums

Raksturlielums	Vērtība
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 dokumentētas 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 kolisfīna terapijas uzsākšanas, n (%)	19 (17,1 %)
Dokumentēta sepse vai septisks šoks	37 (33,3 %)

Saīsinājumi: HOPS- hroniskā obstruktīva plaušu slimība, HNS – hroniska nieru mazspēja, HSM – hroniska sirds mazspēja, PAH – primārā arteriālā hipertensija

## 2.2. Bakterioloģiskie dati

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

Deviņdesmit astoņos gadījumos (84 %) baktērija bija jutīga tikai uz kolisfīnu, bet dažos gadījumos tā bija jutīga arī uz ampicilīnu/sulbaktāmu (11 gadījumi jeb 9 %), aminoglikozīdiem (10 gadījumi jeb 9 %) un

trimetoprimu/sulfametoksazolu (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. Parējos 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.

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 apgrūtina 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. 86 (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.

### 2.3. Kolistīna lietošanas gadījumu raksturojums

Kolistīna lietošanas sākšanas hospitalizācijas dienas mediāna (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) 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 pacientam ar *A. baumannii* bakteriēmiju un ventrikulītu kolistīns tika ievadīts gan intravenozi, gan intratekāli. Nevienam pacientam kolistīns netika ievadīts inhalācijas veidā.

Divdesmit divos (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) ir apkopoti 2.2. tabulā.

2.2. tabula

**Kolistīna lietošanas epizožu raksturojums (n = 117)**

Parametrs	Vērtība
Kolistīna terapijas ilgums, dienas	
vidējais (SD)	14,5 (11,0)
min-max	3,0–58,0
mediāna (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	11,0 (7,0; 20,5)
Kolistīna terapijas ilguma grupas, n (%)	
3–6 dienas	25 (21,4 %)
7–14 dienas	49 (41,9 %)
virs 14 dienām	43 (36,8 %)

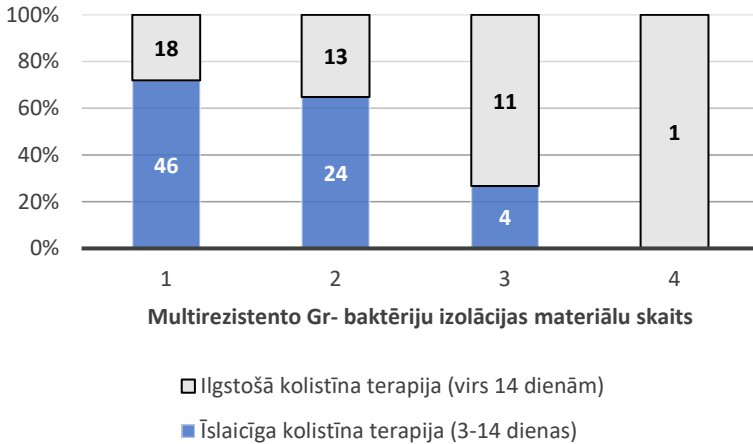
## 2.2. tabulas turpinājums

Parametrs	Vērtība
Kumulatīva kolistīna deva, MV vidējais (SD) min-max mediāna (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	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 %)

Sāīsinājumi: MV – miljons vienību, SD – standarta deviācija.

### 2.3.1. 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) (2.1. attēls).



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

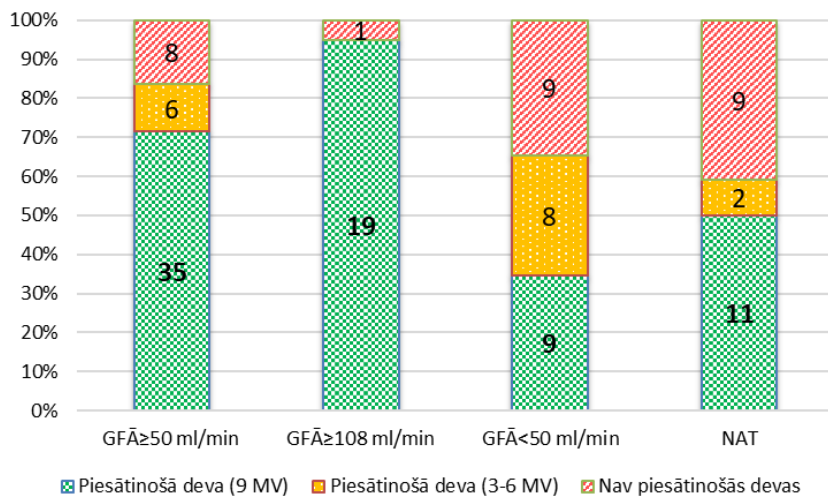
Karbapenēms tika biežāk pievienots ilgākam kolistīna ārstēšanas kursam, bet šī starpība nerasniedza statistiski ticamu atšķirību (67 % jeb 29/43 pret 50 % jeb 37/74 attiecīgi garas un īsas kolistīna terapijas kursa grupās,  $p = 0,067$ ).

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.



### 2.3.2. 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 ( $p = 0,013$ ) (2.2. attēls).



#### 2.2. attēls. Piesātinošā deva pacientiem ar dažādu bāzes nieru funkciju

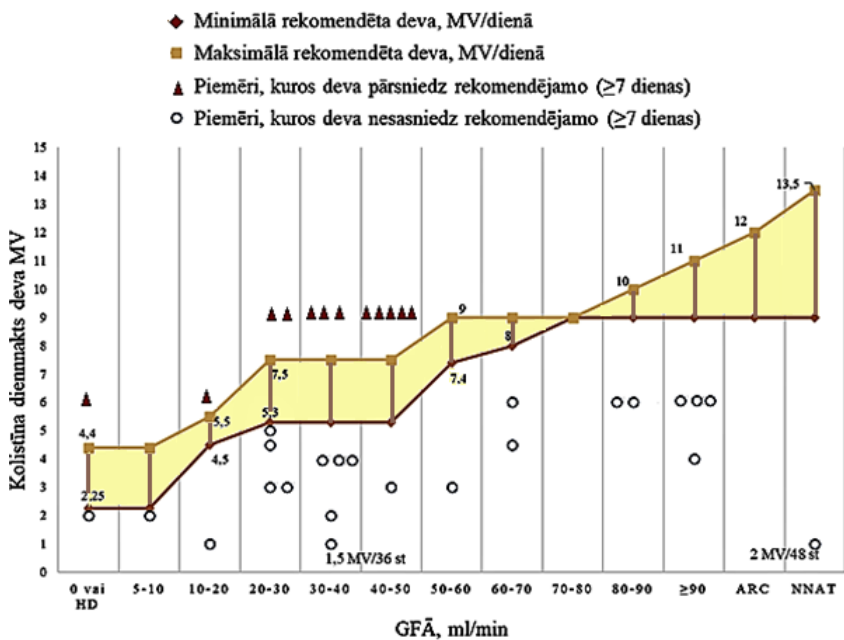
Saīsinājumi: GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums, NAT – nieru aizstājterapija.

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

### 2.3.3. 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 nesasniedza rekomendējamo devu, nevis pārsniedza. 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,  $p < 0,001$ ).

Gadījumi, kuros kolistīna deva bija neatbilstoša rekomendācijām to lietot 7 dienas un ilgāk, ir atspoguļoti 2.3. 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, kas saņēma ļoti nelielu kolistīna devu (1 MV/dienā) 14 dienu laikā. Dīvos 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).



### 2.3. attēls. Rekomendēto devu diapazons un ilgstošu neatbilstošu devu piemēri ( $\geq 7$ 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 (2.3. tabula).

**Kolistīna lietošanas analīze pacientiem  
ar dažādu bāzes nieru funkcionālo 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.

Ņemot 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 kumulatīva deva, ilgāks kolistīna lietošanas laiks, kā arī uzturošā deva parasti atbilst rekomendācijām (2.4. 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 ◊

## 2.4. tabulas turpinājums

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 kumulatīva 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.

## 2.4. Ar kolistīnu asociēts akūts nieru bojājums

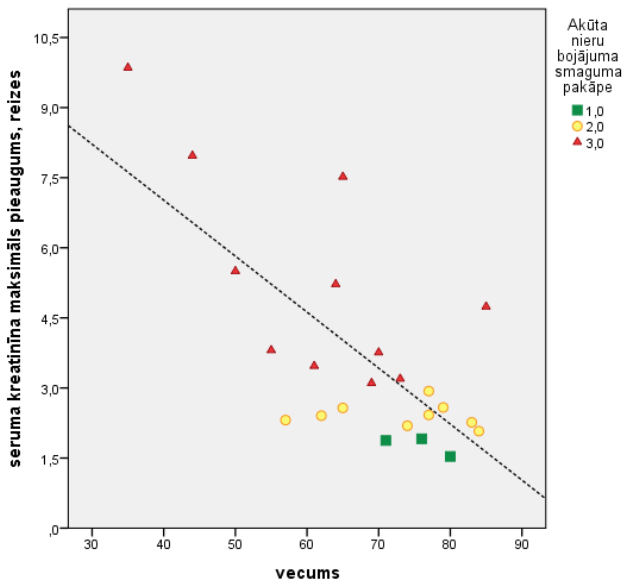
No kolistīna asociēta akūta nieru bojājuma analīzes tika izslēgti 23 gadījumi, kuros pacienti saņēma nieru aizstājterapiju kolistīna sākšanas dienā, sešas atkārtotas kolistīna lietošanas epizodes vienas hospitalizācijas laikā, un divi gadījumi, kuros nieru funkcija pasliktinājās pirmo 24 stundu laikā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

Divdesmit četros 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.

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.

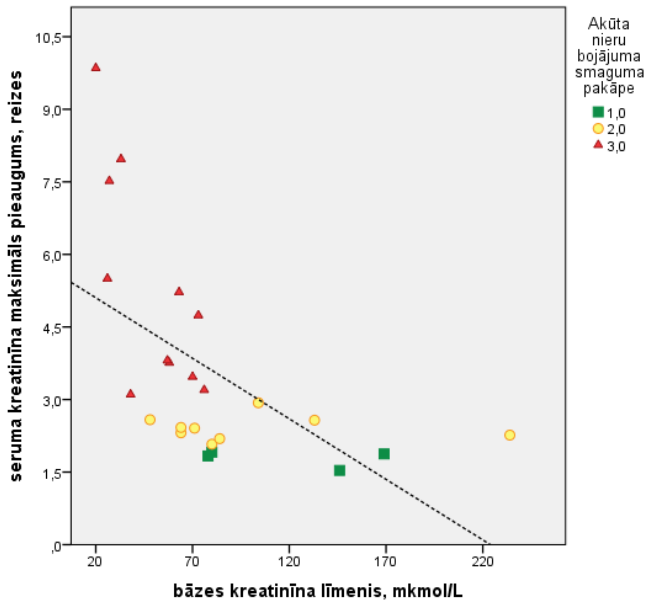
Kolistīna terapijas dienas mediāna (Q1; Q3), kad tika sasniegts visaugstākais seruma kreatinīna līmenis, bija 12,0 (6,0; 24,5). Klasificējot ANB gadījumus pēc visaugstākā seruma kreatinīna līmeņa, konstatēts, ka visbiežāk pacientiem bija smags vai vidēji smags ANB: 17 % (4/24) pacientu bija viegls ANB (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,  $p = 0,134$ )

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  $-0,783$ ,  $p < 0,001$ ) (2.5. un 3.8. attēls). Ir jāpiebilst, ka arī tika konstatēta pozitīva korelācija starp pacienta vecumu un bāzes kreatinīna līmeni (Spīrmena korelācijas koeficients 0,629,  $p < 0,001$ ).



#### 2.4. attēls. Korelācijas 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).



## 2.5. attēls. Korelācijas 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 nesasniedza statistisku ticamību ( $p = 0,056$ , Vilkoksona rangu tests).

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



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  $\geq 3$  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 inducētā ANB dēļ. Astoņos gadījumos, kad bija pieejama informācija par nieru funkcionālā stāvokļa uzlabošanu pēc kolistīna atcelšanas, nieru funkcijas atgriezās bāzes līmenī pēc  $8 \pm 3$  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 m<sup>2</sup> 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. Pacienti 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 (2.5. un 2.6. tabula).

2.5. 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 bāzes funkcionāls stāvoklis –1	1. grupa: normāla nieru funkcija	15 (63 %)	29 (46 %)	0,304 #
	2. grupa: pastiprināts klīrens	5 (21 %)	14 (22 %)	
	3. grupa: pavājināta nieru funkcija	4 (17 %)	20 (32 %)	
Nieru bāzes funkcionāls stāvoklis –2	1. grupa: normāla nieru funkcija	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, µmol/L (mediāna, Q1; Q3)	126 (89; 181)	94 (63; 184)	0,163 ◇
	CRP līmenis terapijas beigās, µmol/L (mediāna, Q1; Q3)	136 (58; 195)	65 (42; 111)	<b>0,014</b> ◇
	Bāzes seruma kreatinīna līmenis, µmol/L (mediāna, Q1; Q3)	71 (53; 82)	89 (57; 149)	<b>0,049</b> ◇
	Seruma kreatinīna līmenis terapijas beigās, µmol/L (mediāna, Q1; Q3)	201 (148; 263)	81 (49; 132)	<b>0,001</b> ◇
Dokumentēta sepse vai septisks šoks		9 (38 %)	16 (25 %)	0,265 #
Kardiopulmonālā reanimācija šīs hospitalizēšanas reizē		2 (8 %)	14 (22 %)	0,135 #
28 dienu mirstība no kolistīna lietošanas sākumā		6 (25 %)	22 (35 %)	0,376 #

# Hi kvadrāta tests, ◇ Manna–Vitnija U tests.

Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums, CRP – C reaktīvais proteīns, HOPS – hroniska obstruktīva plaušu slimība, PAH – primāra arteriāla hipertensija.

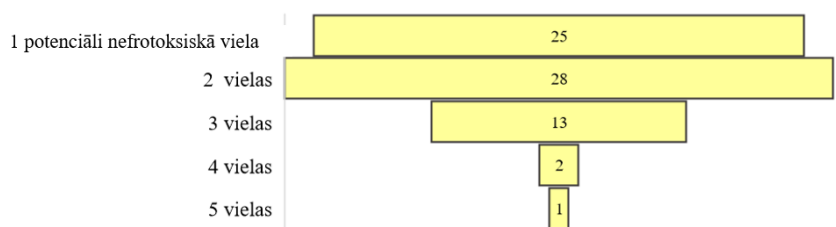
**Kolistīna lietošanas raksturojums ANB grupā un grupā bez ANB**

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	68 (36–116)	75 (48–129)	0,342 ◇
(mediāna, Q1; Q3)	7 (3–16)	10 (7–18)	0,066 ◇
Kolistīna terapijas ilgums līdz iznākumam*, MV	21 (88 %)	39 (62 %)	<b>0,021 #</b>
(mediāna (Q1; Q3))	0 (0–3,5)	0 (0–4)	0,594 ◇
Piesātinošā deva 9 MV, n (%)	1.5 (0–5)	0 (0)	<b>&lt; 0,001 ◇</b>
Mediānais ilgums potenciāli subterapeitiskai kolistīna dozēšanai, dienas (Q1; Q3)	4 (2–14)	7 (3–13)	0,890 ◇

\* Iznākums – ANB vai kolistīna terapijas beigām pacientiem bez ANB. Saīsinājumi: ANB – akūts nieru bojājums, MV – miljons vienību.

## 2.5. 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 (2.6. attēls).



2.6. 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 nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (19/87 jeb 22 %). No NPL biežākais medikaments bija parenterāla zemas devas diklofenaka infūzija ( $\leq 3$  mg/stundā) hipertermijas mazināšanai (14 gadījumi).

No potenciāli nefrotoksiskiem antibakteriāliem līdzekļiem pacienti paralēli kolistīnam saņēma vankomicīnu (11 gadījumi). Tam bija pieejams TZM. Diemžēl pacientiem ar GFĀ virs 50 ml/min. vankomicīna lietošanas sākumā bija grūti sasniegt terapeitisko zāļu koncentrāciju (6 gadījumos no 9 ir zināms, ka koncentrācija lielākoties bija subterapeitiska). Pie tam tika konstatēti gadījumi ar iespējamo nepareizo parauga paņemšanas laiku, kas varētu negatīvi ietekmēt rezultātu interpretāciju (4 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,  $p = 0,041$ ). 2.7. tabulā ir apkopota informācija par potenciāli nefrotoksisku medikamentu, kā arī antibakteriālo līdzekļu lietošanu pacientiem ar un bez ANB kolistīna terapijas laikā.

2.7. 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
<b>Antibakteriālais līdzeklis, ko lieto vienlaikus ar kolistīnu</b>			
<b>Vankomicīns</b>			
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 kopēja kumulatīva deva, g (Q1; Q3)*	17 (16–18)	11 (10–14)	0,329 ◇

## 2.7. tabulas turpinājums

Zāles un to lietošanas raksturojums	Pacienti ar ANB n = 25	Pacienti bez ANB n = 63	p vērtība
<b>Antibakteriāls līdzeklis, ko lieto vienlaikus ar kolistīnu</b>			
<b>Karbapenēms</b> (meropenēms vai imipenēms) n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	9 (37 %) 9 (5–10)	39 (62 %) 9 (5–16)	<b>0,041 #</b> 0,603 ◇
<b>Piperacilīns/tazobaktāms</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	4 (17 %) 7 (5,5–10,5)	12 (19 %) 5,5 (4–10,5)	0,911 # 0,377 ◇
<b>Fosfomicīns</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	0 NP	2 (3 %) 12 (8–15)	0,387 # NP
Karbapenēms un/vai piperacilīns/tazobaktāms un/vai fosfomicīns, n (%)	12 (50 %)	48 (76 %)	<b>0,081 #</b>
<b>Citi potenciāli nefrotoksiski līdzekļi, kas tika lietoti kopā ar kolistīnu</b>			
<b>Cilpas diurētisks līdzeklis</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	13 (54 %) 7 (6–13)	34 (54 %) 7 (5–12)	0,987 # 0,502 ◇
<b>NPL</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	4 (17 %) 6 (5–10)	7 (11 %) 6 (4,5–9,5)	0,400 # 0,958 ◇
<b>AKE-I</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	2 (8 %) 19 (8–29)	5 (8 %) 6 (5–8)	0,952 # 0,190 ◇
<b>Kontrastviela, n (%)</b>	6 (25 %)	9 (14 %)	0,237 #
<b>Vazopresors</b> n (%) mediānais kopējais lietošanas ilgums, dienas (Q1; Q3)*	13 (54 %) 6 (5–10)	26 (41 %) 5 (4–10)	0,280 # 0,308 ◇
<b>Vienlaikus lietoto nefrotoksīnu skaits</b>			
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 – angiotenzīna-konvertējošā enzīma inhibitors, NP – nav piemērots, NPL – nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis.

## 2.6. Vienfaktoru un multifaktoru kolistīna ANB loģistikas regresijas analīze

Analizējot potenciālus kolistīna izraisīta ANB riska faktorus, izmantojot vienfaktora loģistikās 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 loģistikās regresijas analīzi, ir redzams, ka piesātinošā deva kā riska faktors saglabājas, bet karbapenēmu protektīvais efekts neapstiprinājās (2.8. tabula).

2.8. tabula

### Akūtas nieru mazspējas riska faktori: loģistikas regresijas analīze

Faktors	Vienfaktoru analīze			Multifaktoru analīze		
	Odds Ratio	p vērtība	TI	Odds Ratio	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 rekomendētai 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. Diskusija

#### 3.1. 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 reģionos ir sastopama karbapenēmu rezistentā *A. baumannii* [14].

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 [15], [16]. Diemžēl mūsu pētījumā tas bija sarežģīti, jo pamatindikācija kolistīna lietošanai bija ar MPV saistīta pneimonija, bet atkārtotu trahejas aspirāta uzņēmumu 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 [17].

Karbapenēmu rezistentas Gr- baktērijas šajā pētījumā bija multirezistentas, bet retos gadījumos tās bija jutīgas ne tikai uz kolistīnu, bet arī uz aminoglikozīdiem vai ampicilīnu/sulbaktāmu. Šīs abas antibakteriālo līdzekļu grupas ir teorētiskas kolistīna alternatīvas, bet ir jāņem vērā, ka aminoglikozīdi ir potenciāli nefrotoksiski, bet ampicilīns/sulbaktāms jālieto lielās devās, kā arī tas ir kontraindicēts, ja ir alerģija uz penicilīniem [18]. 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 rezistentu 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 multirezistentu 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 [19]. Ir zināms, ka kolistīns diezgan slikti izplatās plaušu audos, kas var vismaz daļēji izskaidrot ilgāko un sarežģītāko pneimonijas ārstēšanu ar kolistīnu [20], [21]. Teorētiski varētu apsvērt kolistīna inhalāciju pievienošanu pie intravenozas kolistīna terapijas ar MPV saistītu pneimoniju gadījumā, kas ir rekomendēts 2019. gadā izdotās rekomendācijās [22]. 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 [23].

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) [24]. 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 [25]. 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) [26]. 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 klīrenss 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 [22].

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 polimiksinu antibakteriālo līdzekļu lietošanas starptautiskajās vadlīnijās [22]. 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 (GFĀ < 60 ml/min./m<sup>2</sup> ilgāk par 3 mēnešiem) tika konstatēts, ka vidējās

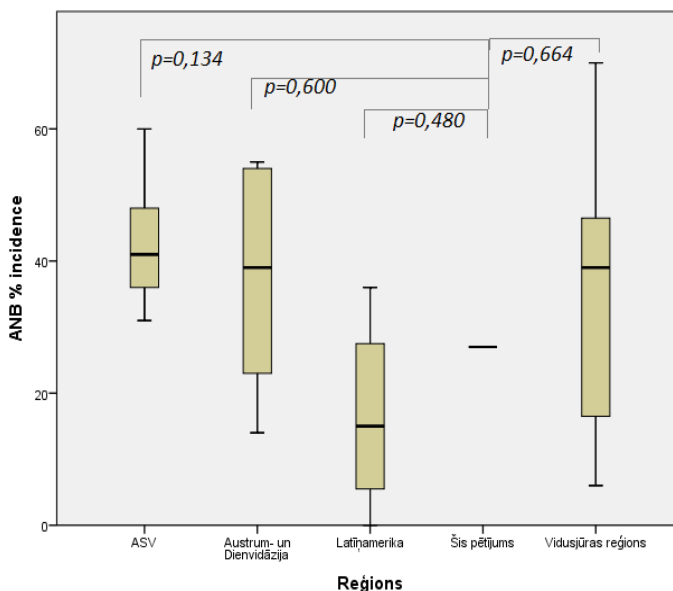
kolistīna devas šai pacientu grupai bija gandrīz divreiz mazākas par rekomendēto (3,36 pret 6,07 MV/dienā,  $p < 0,001$ ). Arī vidējā stabila stāvokļa kolistīna koncentrācija (Css) bija zem 2 mg/L lielākajai pacientu daļai (83,3 %) ar vidējo Css 0,9 (0,2–2,9) mg/L. Klīniskā izārstēšana tika sasniegta 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)  $p = 0,1$ ) [27]. Mūsu pētījumā pacientiem ar pavājināto 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 [28]. 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.

### **3.2. Kolistīna nefrotoksicitātes incidence salīdzinājumā ar citiem pasaules reģioniem**

Akūtas nieru mazspējas incidence šajā pētījumā sasniedza 27 %, kas atbilst 2019. gadā publicētai metaanalīzei [29]. 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 (3.1. attēls). Bet šeit ir jāpiemin arī visai liela kolistīna izraisīta ANB prevalences izkliede katrā reģionā.



**3.1. attēls. Mediāna kolistīna asociētās 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 [3], [30], [31], [32].

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*)) [33], [12], [34], [30], [35]. Tātad kolistīna inducēta ANB incidence un gaita šajā pētījumā ir ļoti tuva datiem, kas ir publicēti citos pasaules reģionos.

### **3.3. Kolistīna nefrotoksicitātes potenciāli riska 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;  $p = 0,001$ ) [5]. 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 [36]. 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 [22], 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 (3.1. tabula). Ļoti reti ir skaidri definēts vienlaicīgas lietošanas ilgums, kas neapšaubāmi arī varētu ietekmēt rezultātus.

3.1. tabula

**Potenciālo nefrotoksīnu lomu kolistīna ANB attīstībā  
no dažādiem pētījumu centriem**

Reference	[37]	[12]	[38]	[33]	[39]	[6]	[32]	[3]	[34]	–
Valsts	ASV	ASV	ASV	ASV	DK	DK	IT	IT	T	LV
Pētījumu gadi (20....)	03–07	05–09	06–08	07–09	06–08	11–14	10–11	12–14	10–14	15–18
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 nefro- toksīns		○		○				○		○
≥ 2 nefro- toksīni		○		●		○		○		○
≥ 3 nefro- toksīni		●						○		○
Aminoglikozīdi	○	○	○	○	○, ◆		○	○	○	
Glikopeptīdi	○	○	○	○	○	○		○		○
NPL	○			○	●, ◆	○				○
Kontrastviela	○		○	●	○	○	●	○	○	○
Cilpas diurētiki	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Vazopresors	○	○	●	○					●	○
AKE-I/ARB			○	○	○	○			○	

## 3.1. tabulas turpinājums

Reference	[37]	[12]	[38]	[33]	[39]	[6]	[32]	[3]	[34]	–
Rifampicīns/ rifampīns		•				○				
TRI-SUL									○	
Mannīts					○	○	○			
Pretsēnīšu līdzekļi				○	○	○			•	
IV īmūnglobulīns					○	○				
Valprojskābe					○					
Vienlaicīgas nefrotoksīnu lietošanas ilgums	ND	ND	ND	≥ 1 deva	ND	ND	ND	ND	ND	≥ 48 h

Pēdējā kolonnā atspoguļoti dati no mūsu pētījuma. Saīsinājumi: AKE-I – angiotenzīna-konvertējošā enzīma inhibitors, ARB – angiotenzīna receptora blokators, ANB – akūts nieru bojājums, DK – Dienvidkoreja, IT – Itālija, ND – nav definēts, NPL – nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, LV – Latvija (šis pētījums), R – retrospektīvs (novērojuma) pētījums, P – prospektīvs (novērojuma) pētījums, T – Turcija, TRI-SUL – trimetoprimis/sulfametaksazols. Ziņots par statistiski ievērojamu asociāciju starp šo līdzekļa lietošanu un kolistīnu (•); lielākās vienlaikus lietoto nefrotoksīnu devas asociējas ar augstāko ANB risku (♦); pētīta asociācija starp šo līdzekļa lietošanu un kolistīnu, bet netika konstatēts statistiski nozīmīgs ANB riska palielinājums (○).

Mūsu pētījumā visbiežākais vienlaikus lietotais nefrotoksīns bija cilpas diurētiskais līdzeklis (furosemīds vai torasemīds), kas ir bieži lietota zāļu grupa kritiski slimiem pacientiem ar šķidruma pārslodzi. Divos ASV veiktos retrospektīvos kohortu pētījumos vienlaikus cilpas diurētisko līdzekļu lietošana ar kolistīnu asociējas ar augstāku ANB risku [12], [38]. Citos pētījumos šī sakarība netika apstiprināta [3], [39], [32]. 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 bija NPL. Analizējot pētījumus, kuros tika ziņots par vienlaikus lietotiem nefrotoksīniem ar kolistīnu, ir atrasti tādi, kuros NPL nelietoja vispār [3], [38] vai lietoja ļoti reti [6], [40]. Vienā pētījumā tika secināts, ka vienlaikus NPL un kolistīna lietošana



palielina nefrotoksicitātes risku [39]. Pētījumos, kuros NPL arī lietoja diezgan bieži (vismaz 10 % gadījumu), netika pierādīts, ka NPL palielina šo risku [30], [37]. Mūsu pētījumā arī netika pierādīts, ka NPL palielina nefrotoksicitātes risku. Turklāt pētījuma centrā NPL tiek lietots hipertermijas mazināšanai kā zemas devas diklofenaka nepārtraukta infūzija. Šī dozēšana balstās uz *Cormio et al.* (2007) pētījumu [41]. Diennakts diklofenaka deva nepārsniedz 75 mg, kas ir puse no maksimālās atļautās diklofenaka diennakts devas. Mūsu pētījums parāda: 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 [42], [43]. 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 [3], [33], [39], [37]. Savukārt citi pētnieki apgalvo, ka vankomicīns var palielināt kolistīna i nefrotoksicitāti [44], [45], [46]. 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 šķidruma statusa izmaiņu dēļ dažreiz ir apgrūtināti sasniegt terapeitisko koncentrāciju hidrofilām zālēm ar šauru terapeitisko diapazonu, tostarp vankomicīnam [47].

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. gads, n = 198) karbapenēmu arī biežāk lietoja pacientiem bez kolistīna izraisīta ANB nekā

pacientiem ar kolistīna izraisītu ANB (50 % pret 35 %,  $p = 0,052$ ) [5]. 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 neatīstījās ANB (87 %, salīdzinot ar 62 %,  $p = 0,027$ ). Piesātinošā augsta kolistīna deva 9 MV ir rekomendēta kritiski slimajiem pacientiem. Tā palīdz sasniegt vēlamo koncentrāciju ātrāk [22]. 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 [48]. 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 [22]. 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 [24].

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 [49]. 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.

### 3.4. 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) [50]. 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 tīrēšanu 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 līdzekļa 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 parādīsies un izplatīsies 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 neasociējas 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.

## Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

### Publikācija par pētījuma tēmu starptautiski recenzētā izdevumā:

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.

### Konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

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.,** Purvina, 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. Rīga, **2018**, 193.
4. **Aitullina, A.,** Prilina, A., Purvina, 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 9<sup>th</sup>–11<sup>th</sup>, 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. Rīga, **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. 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.
3. 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.
4. 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]. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2006;12:1227–30.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. Nation RL, Maria MH, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: Dosing and other strategies to reduce toxicity. *Antibiotics*. 2019;8.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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]. Springer US; 2019;9:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-44965-y>
20. 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.
21. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;43:S89–94.
22. 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.
23. Karaiskos I, Friberg LE, Pontikis K, Ionnidis K, Tsagakari 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.



24. Bellos I, Pergialiotis V, Frountzas M, Kontzoglou K, Daskalakis G, Perrea DN. OUP accepted manuscript. *J Antimicrob Chemother.* 2020;
25. Ashley, Caroline; Currie A, editor. *The Renal Drug Handbook.* third. Radcliffe Publ. Oxford, New York; 2009.
26. 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>
27. 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.
28. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;7:539–43.
29. 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]. Elsevier Inc; 2019;94:41–9.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Doshi NM, Mount KL, Murphy C V. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31:1257–64.
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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]. International Society for Infectious Diseases; 2020;93:9–14.
41. Cormio M, Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocrit Care*. 2007;6:82–9.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect*. 2011;62:187–90.
46. 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.
47. Bakke V, Sporsen 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.
48. 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.
49. Gontijo AVL, Cavalieri AVG. Individualized optimization of colistin loading doses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2022;50:11–20.

50. Lange DW De. Glomerular hyperfiltration of antibiotics. *Netherlands J Crit Care*. 2013;10–4.
51. 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>

## **Pielikumi**

**Rekomendētas kolistīna diennakts devas  
dažādu nieru funkcionālo stāvokļu gadījumā**

GFĀ, ml/min.	Pēc <i>Tsuji</i> et al. 2019 [22]	Pēc zāļu ražotāja informācijas [51]	Šī pētījuma kritēriji pareizai kolistīna dozēšanai		
			Kolistīna dozēšana <u>atbilst</u> rekomendācijām	Kolistīna dozēšana <u>neatbilst</u> rekomendācijām	
				Mazāk par	Vairāk par
NAT	NP	IHD: ne-HD dienā: 2,25 MV HD-dienā: 3MV	IHD (GFĀ < 10 ml/min.): no 2,25 līdz 4,40 MV	2,25 MV ( <i>ne HD dienā</i> )	4,4 MV
		NNAT: kā pie normālas nieru funkcijas	NNAT 9 MV NNAT (hiperabsorpcijas filtrs) 9–13,5 MV	9 MV	13,5 MV
0	3,95 MV	Nav rekomendāciju, skat. NAT	no 2,25 līdz 4,40 MV	2,25 MV ( <i>ne HDs dienā</i> )	4,4 MV
5–10	4,40 MV				
10–20	4,85 MV	4,5–5,5 MV	4,5–5,5 MV	4,5 MV	5,5 MV
20–30	5,30 MV	5,5–7,5 MV	5,3–7,5 MV	5,3 MV	7,5 MV
30–40	5,90 MV				
40–50	6,65 MV				
50–60	7,40 MV				
60–70	8,35 MV	9 MV	7,4–9 MV	7,4 MV	9 MV
70–80	9 MV		8–9 MV	8 MV	9 MV
80–90	10,3 MV		9 MV	9 MV	9 MV
≥ 90	10,9 MV		9–10 MV	9 MV	10 MV
			9–11 MV	9 MV	11 MV
> 108 (130) ARC	NP	9 MV Var izvērtēt 12 MV	9–12 MV	9 MV	12 MV

Saīsinājumi: ARC – pastiprināts renāls klīrenss (*augmented renal clearance*) HD – hemodialīze, IHD – intermitējošā HD, MV -miljon vienību, NAT – nepārtraukta nieru aizstājterapija, NNAT – nepārtraukta nieru aizstājterapija, NP – nav pieejams/ nav rekomendāciju, GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums