

UTJECAJ KOLISTINA NA BUBREŽNU FUNKCIJU KRITIČNIH BOLESNIKA

IVA GRGIĆ¹, DUBRAVKA IVIĆ^{1,2} i DINKO PAULIĆ³

¹Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, ²Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za intenzivno liječenje, Osijek i ³Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Odjel za mikrobiologiju, Osijek, Hrvatska

Cilj istraživanja: Utvrditi utjecaj kolistina na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika, učestalost i težinu bubrežnog oštećenja, čimbenike koji, uz kolistin, doprinose nastanku akutne bubrežne ozljede (ABO) te utjecaj potonje na klinički ishod. **Nacrtna studija:** Opservacijsko retrospektivno istraživanje. **Ispitanici i metode:** Istraživanjem je obuhvaćeno 58 bolesnika hospitaliziranih u JIL-u Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu tijekom dvogodišnjeg razdoblja. Kriterij uključivanja ciljana je terapijska primjena kolistina. Demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. **Rezultati:** Kolistin je bio primijenjen za liječenje mikrobiološki potvrđene infekcije. U više od 70 % bolesnika primijenjen je sustavno, a u 80 % slučajeva u kombinaciji s drugim antibioticima. Udarnu dozu primilo je pet ispitanika, medijan doze održavanja iznosio je 6, kumulativne doze 41 milijun IU, a medijan trajanja liječenja 7 dana. ABO je utvrđena kod 12 ispitanika, između 2. i 14. dana terapije, s ravnomjernom zastupljenošću stadija 1, 2 i 3. Nije potvrđeno da trajanje terapije, doza kolistina i prisutnost sepse značajno utječu na pojavnost ABO. Smrtnost u ispitanika s ABO iznosila je 75 %. **Zaključak:** U većine ispitanika kolistin je primijenjen sustavno u kombinaciji s drugim antibioticima, a u manjem broju slučajeva inhalacijski kao jedino antimikrobno sredstvo. Iako očigledni, porast koncentracije kreatinina, sniženje klirensa i glomerularne filtracije tijekom primjene kolistina nisu dosegli statističku značajnost. U ispitanika s poznatom ABO kolistin nije izazvao dodatno pogoršanje bubrežne funkcije. ABO nastala tijekom primjene kolistina vjerojatno je posljedica udruženog djelovanja više čimbenika među kojima valja istaknuti latentni poremećaj bubrežne funkcije u sklopu kritične bolesti.

Cljučne riječi: akutna ozljeda bubrega, kritična bolest, kolistin, štetni učinci, nefrotoksičnost

Adresa za dopisivanje: Dinko Paulić, dr. med.
Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije
31 000 Osijek
Drinska 8, Hrvatska
Tel: 0038531512021; faks: 0038531206807
E-pošta: dinkopaulic@gmail.com

UVOD

Kolistin (polimiksin E) je antibiotik iz skupine polimiksina, koji pokazuje dobro baktericidno djelovanje protiv rezistentnih gram-negativnih bakterija. U kliničkoj praksi korišten je `50-ih godina 20. stoljeća, da bi 70-ih primjena lijeka bila napuštena zbog nefrotoksičnosti kao ograničavajuće nuspojave, ali i prisutnosti alternativnih antibiotika na tržištu. Tijekom posljednjeg desetljeća kolistin se ponovno vraća u kliničku uporabu zbog visoke učestalosti bolničkih infekcija prouzročenih višestruko rezistentnim patogenima i to kao sredstvo zadnjeg izbora (1). Najčešće su indikacije za primjenu kolistina infekcije uzrokovane gram-negativnim bakterijama koje pokazuju rezistenciju na

ostale antibiotike, posebice *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*. Kolistin je na tržištu dostupan u dva različita oblika: kao kolistin sulfat (pripravak namijenjen isključivo za oralnu i topičku primjenu) i kolistin metanesulfonat (CMS) koji je namijenjen za sustavnu (intravensku, intramuskularnu) i intratekalnu primjenu te primjenu putem inhalacije (2). CMS i aktivni kolistin odlikuju se različitim farmakokinetičkim svojstvima. Poluvijek eliminacije ($t/2$) CMS-a iznosi prosječno 2 sata, dok je za kolistin poluvijek eliminacije 5 do 18 sati. Postoji značajna individualna varijabilnost u serumskoj koncentraciji kolistina, što između ostalog ovisi o režimu doziranja, a potonji mora biti takav da osigura puni terapijski učinak uz niski rizik toksičnosti. CMS se izlučuje glomerularnom

filtracijom, dok se kolistin većinom reapsorbira u tubulima i ne izlučuje putem bubrega. Oštećenje bubrega izazvano kolistinom nastaje na razini tubularnog epitela. Molekula lijeka dolazi u elektrostatsku interakciju sa staničnom membranom epitelnih stanica tubula uzrokujući poremećaj njenog integriteta, povećanje propusnosti, te posljedično ulazak iona, vode i same molekule u stanicu i curenje staničnog sadržaja u ekstracelularni prostor, što dovodi do lize stanice i akutne tubularne nekroze (3-5). Studije temeljene na kulturama stanica i na životinjskim modelima pokazale su da se molekule kolistina nakupljaju u bubrežnim tubularnim stanicama i uzrokuju promjene morfologije mitohondrija i membranskog potencijala stanice, te uzrokuju apoptozu i zaustavljanje staničnog ciklusa. Točni mehanizmi navedenih procesa, kao ni u kojoj se mjeri odvijaju u ljudskom organizmu, još nisu otkriveni (5). U pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom je izlučivanje CMS-a veće nego njegova pretvorba u kolistin, tako da samo 20 % primijenjene doze CMS-a prelazi u aktivni oblik lijeka. U pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom smanjenje izlučivanja CMS-a razmjerno je smanjenju klirensa kreatinina. Tako zbog većeg udjela primijenjenog CMS-a koji ostaje dostupan za pretvorbu u aktivni oblik raste serumska koncentracija kolistina (6). Poluvijek eliminacije također je produžen (7). Zbog toga je kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom važno pojedinačno prilagoditi dozu CMS-a. Bioraspoloživost kolistina nakon oralne primjene vrlo je slaba, pa se taj način primjene preporučuje samo za liječenje infekcija gastrointestinalnog sustava. Intravenski primijenjen kolistin slabo prodire u tkiva i transcelularne tekućine, osobito kroz krvno-moždanu barijeru. Procjenjuje se da koncentracija kolistina u cerebrospinalnoj tekućini dosegne samo 5 % do 25 % serumske koncentracije. Zbog toga se za liječenje meningitisa preporučuje intratekalna ili intraventrikulska primjena kolistina, a u liječenju pneumonije primjena (kolistina) u obliku inhalacijskog aerosola (2). Procijenjeno je da samo 9 % inhalacijski primijenjenog lijeka dospjeva u sustavnu cirkulaciju, a količina apsorpcije ovisi o stanju plućnog tkiva i vrsti uređaja za inhalaciju (nebulizatora), koji još uvijek nisu standardizirani (7-9). Vrijeme potrebno da intravenski primijenjen kolistin u plazmi dosegne svoju ciljnu ravnotežnu koncentraciju iznosi i do 48 sati, što može smanjiti uspjeh liječenja, dok se pri primjeni udarne doze od 9 milijuna IU ravnotežna koncentracija doseže već za 8 sati (9,10). Zbog toga Europska medicinska agencija (EMA) predlaže intravensku primjenu udarne doze (LD) od 9 milijuna IU, te nakon toga njenu prilagodbu ovisno o stanju bubrežne funkcije pacijenta. Dnevna doza može biti podijeljena u dvije ili tri doze. Za pacijente s klirensom kreatinina većim od 50 mL/min iznosi 9 milijuna IU, za one s klirensom kreatinina od 30 do 49 mL/min dnevna doza iznosi 5,5 do 7,5 milijuna IU, za one s klirensom kreatinina 10 do 29 mL/min iznosi

4,5 do 5,5 milijuna IU, a za one s klirensom kreatinina nižim od 10 mL/min iznosi 3,5 milijuna IU. FDA predlaže doziranje prema tjelesnoj težini. Za pacijente s klirensom kreatinina većim od 80 mL/min dnevna doza je 5 mg/kg, za one s klirensom kreatinina većim od 50 do 79 mL/min 3,8 mg/kg, za one s klirensom kreatinina od 30 do 49 mL/min 2,5 mg/kg, za one s klirensom kreatinina nižim od 30 mL/min 1 mg/kg. Pacijentima s klirensom kreatinina nižim od 10 mL/min nije preporučljivo primjenjivati terapiju kolistinom (10,11). Najčešća i najznačajnija nuspojava kolistina je nefrotoksičnost. Prema podacima iz literature, kolistinom izazvan poremećaj bubrežne funkcije javlja se u 11 % do 76 % kritično oboljelih (12). Širok raspon prikazane učestalosti ovisi o različito definiranim kriterijima za procjenu bubrežne funkcije među istraživačima (3). Kritično oboljeli pacijenti su općenito pod povećanim rizikom za nastanak akutne bubrežne ozljede, a čimbenici koji ga dodatno povećavaju tijekom primjene kolistina su: prethodno narušena bubrežna funkcija, težina osnovne bolesti i komorbiditeti, starija životna dob pacijenta, te primjena drugih nefrotoksičnih tvari uključujući antibiotike, nesteroidne protuupalne lijekove i radiokontrastna sredstva (12). Istraživanjima je uočeno da je nefrotoksičnost uzrokovana kolistinom značajno češća kod pacijenata starijih od 60 godina i pacijenata koji su imali nisku razinu glomerularne filtracije (GFR) ili visoku koncentraciju ureje ili kreatinina u serumu prije početka liječenja (13,14). Jedno je istraživanje pokazalo da davanje kolistina samog ili u kombinaciji s drugim ne-nefrotoksičnim antibiotikom uopće nije uzrokovalo povećanu incidenciju nefrotoksičnog učinka (2). Prema nekim studijama su hipertenzija, dijabetes melitus i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) također čimbenici koji pridonose oštećenju bubrežne funkcije tijekom primjene kolistina (12,15). Toksični učinak kolistina na bubrege razmjernan je primijenjenoj dozi, odnosno postignutoj serumskoj koncentraciji i trajanju izloženosti lijeku, a smatra se da se češće očituje kod pacijenata kod kojih je primijenjena udarna doza. Procijenjena prijelomna serumska koncentracija kolistina rizična za nastanak akutne bubrežne ozljede (ABO) je 2,5 mg/L, što je vrlo blizu minimalne inhibitorne koncentracije (MIK-a) koja iznosi 2 mg/L (15).

Organizacija KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2012. god. definirala je kriterije za klasificiranje ABO, kombinirajući dotad korištene kriterije RIFLE (*risk, injury, failure, loss of function and end-stage kidney disease*) i AKIN (*The Acute Kidney Injury Network*). Prema kriterijima KDIGO dijagnoza ABO podrazumijeva bar jedan od sljedećih uvjeta: porast koncentracije serumskog kreatinina za barem 26,5 $\mu\text{mol/L}$ u razdoblju od 48 sati, koncentracija kreatinina barem 1,5 puta veća u odnosu na početnu vrijednost prije 7 dana, i smanjeno izlučivanje urina na vrijedno-

sti niže od 0,5 mL/kg/h u razdoblju od 6 sati. Pritom postoje tri stadija ABO: *Stadij 1*, koji podrazumijeva porast koncentracije kreatinina za 1,5 do 1,9 puta u odnosu na početnu vrijednost (najmanje 26,5 $\mu\text{mol/L}$), ako je izlučivanje urina manje od 0,5 mL/kg/h u razdoblju od 6 do 12 sati, *Stadij 2*, koji podrazumijeva porast serumske koncentracije kreatinina za 2,0 do 2,9 puta u odnosu na početnu vrijednost, ako je izlučivanje urina manje od 0,5 mL/kg/h u razdoblju većem od 12 sati, i *Stadij 3*, koji podrazumijeva porast serumske koncentracije kreatinina za 3 puta u odnosu na početnu vrijednost ili na vrijednost od 353,6 $\mu\text{mol/L}$ u razdoblju većem od 24 sata, anuriju koja traje duže od 12 sati, potreba za bubrežnom nadomjesnom terapijom, ili, u pacijenata mlađih od 18 godina, smanjenje eGFR na vrijednost nižu od 35 mL/min/1,72m² (16).

Nefrotoksični lijekovi su česti uzrok ABO kod kritičnih pacijenata. Godine 2015. provedena je velika međunarodna presječna studija vođena KDIGO kriterijima, pod nazivom "Acute Kidney Injury-Epidemiologic Prospective Investigation" (AKI-EPI), namijenjena ispitivanju epidemiologije akutnog bubrežnog zatajenja u jedinicama intenzivnog liječenja. Obuhvaćena su 1802 kritično oboljela pacijenta, a rezultati studije pokazali su da je 57,3 % pacijenata liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja razvilo ABO te da je u 14,4 % pacijenata ABO bila uzrokovana lijekovima (DIKD, engl. *Drug-Induced Kidney Injury*) (15).

CILJ RADA

Istraživanjem smo pokušali utvrditi u kojoj mjeri primjena kolistina utječe na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika, kada se javlja i kojeg je stupnja (prema kriterijima KDIGO) ABO nastala za vrijeme liječenja kolistinom, koji su čimbenici odgovorni za pojavu ABO tijekom primjene tog antibiotika te kako ABO povezana s primjenom kolistina utječe na ishod liječenja kritičnih bolesnika.

METODE

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna opservacijska studija. Ispitanici su bili odrasle osobe oba spola, starije od 18 godina, hospitalizirane u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek tijekom dvogodišnjeg razdoblja (2016. i 2017. godina). Kriterij uključivanja bio je terapijska primjena kolistina za ciljano liječenje klinički i mikrobiološki potvrđene infekcije izazvane visokorezistentnim bolničkim patogenom (*Acinetobacter baumannii*). Kriterij neuključivanja bio je teži

stupanj oštećenja bubrežne funkcije koji je zahtijevao bubrežno nadomjesno liječenje prije početka terapije kolistinom.

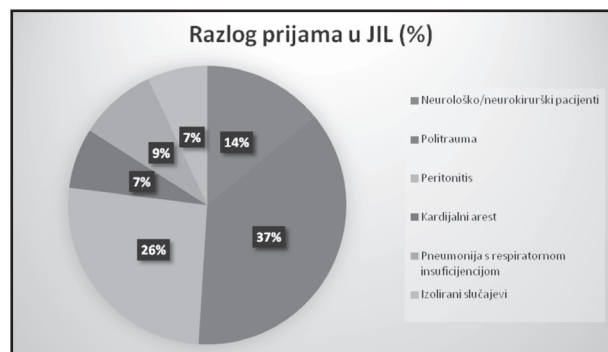
Obuhvaćeni su bolesnici u kojih se infekcija javila nakon dolaska u JIL, kao i oni u kojih je infekcija nastala ranije, ali je potvrđena kod prijama u JIL. Dijagnoza respiratornih infekcija povezanih sa strojnom ventilacijom postavljena je sukladno kriterijima CDC/NHSN (engl. *Center for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network*) (17). Dijagnoza sepse postavljena je na osnovi revidirane definicije prema kojoj je sepsa kliničko stanje poznatog infektivnog žarišta udruženog sa znacima organskog zatajenja (18). Dijagnoza sepse posredovane centralnim venskim kateterom (CVK) postavljena je sukladno kriterijima CDC/NHSN (17). Mikroorganizmi su izolirani iz uzoraka krvi, trahealnih aspirata i cerebrospinalnog likvora. Sojevi su identificirani konvencionalnim metodama kultivacije i biokemijske analize metabolizma bakterija, a testiranje osjetljivosti je učinjeno metodom disk difuzije za ampicilin/sulbaktam, trimetoprim/sulfametoksazol, meropenem, imipenem, amikacin, gentamicin, ciprofloksacin, dok je osjetljivost na kolistin ispitivana metodom mikrodilucije u bujonu. Interpretacija testa osjetljivosti određena je sukladno vrijedećim standardima Europskog odbora za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST), odnosno smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) za interpretaciju osjetljivosti na ampicilin/sulbaktam.

Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. Budući da ispitanici nisu aktivno sudjelovali u istraživanju, u potpunosti je zadržana tajnost njihovih osobnih podataka. Relevantni demografski i klinički podatci o ispitanicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježeni su dob, spol, osnovna bolest, težina kritičnog stanja i stupanj organske disfunkcije procijenjeni „*simplified acute physiology score*“ (SAPS II) i „*sequential organ failure assessment*“ (SOFA) skorom, vrsta infekcije, uzročni patogen, udarna doza kolistina, dnevna doza (mil IU i mg/kg), način primjene (intravenski, inhalacijom, intratekalno), kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima, istodobna primjena drugih potencijalno nefrotoksičnih tvari (antimikrobnici, diuretici, nesteroidni antireumatici, inhibitori angiotenzin-konvertaze), satna diureza, bazalna koncentracija serumskog kreatinina i klirens kreatinina (procjena pomoću Cockcroft-Gaultove formule) prije početka terapije (primjene kolistina), nakon 48 sati i 7 i 14 dana (21 dan) terapije, trajanje terapije te ishod liječenja. Potonji je uključivao bilježenje novonastale ABO (prema kriterijima KDIGO), znatno pogoršanje ranijeg poremećaja bubrežne funkcije te krajnji ishod liječenja u JIL-u.

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro- Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, a između tri i više Kruskal Wallisovim testom. Razlike varijabli između dva mjerenja testirane su Wilcoxonovim testom, između kontrola Friedmanovim testom. Analiza ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) se primijenila za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), te specifičnosti, osjetljivosti vrijednosti kreatinina u određivanju akutnog bubrežnog oštećenja. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na alfa = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018)*

REZULTATI

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja (1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017. godine) u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju i intenzivnu medicinu liječen je 1571 bolesnik. Istraživanje je provedeno na 58 ispitanika koji su zadovoljili ključni kriterij. Medijan dobi ispitanika bio je 62 godine (interkvartilnog raspona od 48 do 76 godina) s većim udjelom muškaraca nego žena (76 % prema 24 %). Ispitanici obuhvaćeni istraživanjem primljeni su u JIL zbog ugroženosti disanja i cirkulacije izazvane politraumom s kranio-cerebralnom ozljedom ili bez nje, zbog izolirane teške kranio-cerebralne ozljede, neurološko-neurokirurške bolesti, peritonitisa i drugih bolesnih stanja s očiglednom ili prijetećom ugroženošću temeljnih životnih funkcija (sl. 1).



Sl. 1. Podjela ispitanika prema razlogu prijama u JIL

Medijan vrijednosti skora SOFA je kod ispitanika u vrijeme prijama u JIL iznosio 7,5 (interkvartilnog raspona

od 6,75 do 10). Medijan vrijednosti skora SAPS II bila je kod ispitanika u vrijeme dolaska u JIL značajno viša od vrijednosti u vrijeme njihova premještanja iz JIL-a na bolnički odjel, dok je kod umrlih ta vrijednost (izlazni SAPS II skor) bila očekivano značajno viša u odnosu na inicijalnu (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) (tablica 1).

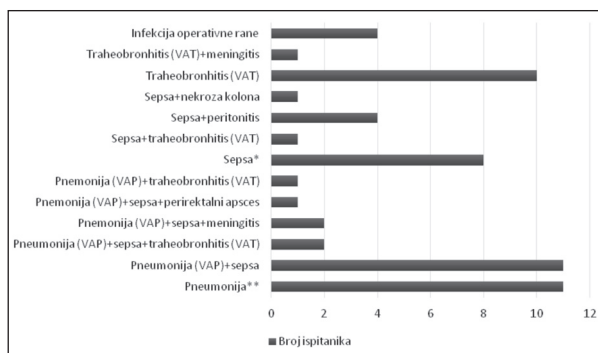
Tablica 1.

Medijan skora SOFA u vrijeme prijama u JIL i skora SAPS II u vrijeme prijama i otpusta iz JIL-a te smrti u JIL-u

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum	P*
Skor SOFA u vrijeme prijama u JIL	7,5 (6,75 – 10)	2 - 34	-
Skor SAPS II			
u vrijeme prijama u JIL	47 (34 – 57)	10 – 93	< 0,001
u vrijeme premještanja na odjel	26 (16 – 39)	6 – 51	
u vrijeme prijama u JIL	56 (45 – 67)	24 – 89	< 0,001
kod umrlih u JIL-u	86 (73 – 93)	57 - 101	

*Wilcoxonov test

Među infekcijama koje su zahtijevale terapiju kolistinom zabilježene su izolirana pneumonija (većinom VAP), pneumonija sa sepsom, izolirani traheobronhitis (VAT), primarna (CVK) sepsa. U dijelu ispitanika javile su se istodobno dvije ili više infekcija izazvanih istim uzročnikom (sl. 2).



Sl. 2. Zastupljenost infekcija koje su zahtijevale primjenu kolistina

Kod 57 (98,3 %) ispitanika uzročnik infekcije bio je *Acinetobacter baumannii*, dok je *Pseudomonas aeruginosa* izoliran kod jednog ispitanika. U većini slučajeva se radilo o multirezistentnom soju *Acinetobacter baumannii*, koji je bio osjetljiv samo na kolistin. Kod 12 bolesnika (21 %) mikroorganizam je, uz kolistin, bio osjetljiv i na ampicilin/sulbaktam, a rezistentan na sve ostale testirane antibiotike.

Većina ispitanika (42 od 58) primala je kolistin sustavno. Neki od tih ispitanika (21 od 42) primali su anti-

biotik istodobno intravenski i inhalacijom, dok je kod 16 ispitanika kolistin bio primijenjen samo inhalacijom. Udarnu dozu kolistina primilo je pet ispitanika (tablica 2).

Tablica 2.
 Podjela ispitanika prema načinu primjene kolistina

	Broj (%) ispitanika prema spolu			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Udarna doza kolistina	4 (9,1)	1 (7,0)	5 (8,6)	> 0,99
Način primjene				
Intravenski + inhalacija	17 (38,6)	4 (28,6)	21 (36)	0,69
Intravenski	16 (36,4)	5 (35,7)	21 (36)	
Inhalacija	11 (25)	5 (35,7)	16 (28)	
Ukupno	44 (100)	14 (100)	58 (100)	

*Fisherov egzakti test

Medijan trajanja terapije kolistinom iznosio je 7 dana (interkvartilnog raspona od 5 do 11 dana), s minimumom od jedan i maksimumom od 24 dana. Srednja vrijednost doze održavanja iznosila je 6 milijuna (interkvartilnog raspona od 3 do 9), minimalna doza održavanja 1 milijun, a maksimalna 13 milijuna. Medijan kumulativne doze kolistina iznosio je 41 milijun (interkvartilnog raspona od 20 do 84), najmanja kumulativna doza po pacijentu 6 milijuna, a najveća 288 milijuna.

U kombiniranoj antimikrobnoj terapiji, uz kolistin je najčešće bio primijenjen rifampicin kod 14 (24 %) ispitanika. Potom slijede ampicilin sa sulbaktamom kod 12 (21 %) i meropenem kod 11 (19 %) ispitanika, dok je po 10 (17 %) ispitanika istodobno s kolistinom primilo vankomicin, odnosno imipenem.

Dvadeset pet (43 %) ispitanika je uz kolistin primilo furosemid, sedam od 58 ispitanika paracetamolol, jedan je ispitanik koincidentno dobivao ramipril, a jedan je bio podvrgnut dijagnostičkoj pretrazi s primjenom radiološkog kontrastnog sredstva.

Anurija kao znak poremećaja bubrežne funkcije nastupila je kod četvorice, a oligurija kod šestorice ispitanika. Akutna bubrežna ozljeda razvila se kod 12 (21 %) ispitanika, s jednakom zastupljenošću *Stadija 1, 2 i 3* (po 4 u svakoj podskupini).

Prije početka primjene kolistina među ispitanicima nije bilo značajnih razlika u serumskoj koncentraciji albumina i tjelesnoj masi. Jedino su ispitanici s ranijim poremećajem bubrežne funkcije (9 od 58) prije početka terapije kolistinom imali značajno više vrijednosti serumске koncentracije kreatinina te značajno niži klirens kreatinina i glomerularnu filtraciju (Kruskal Wallisov test, $P = 0,01$) (tablica 3).

Tablica 3.

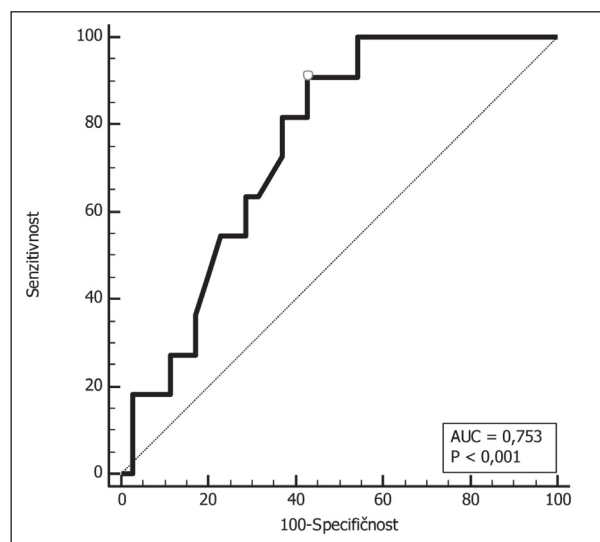
Tjelesna masa i vrijednosti serumске koncentracije albumina i kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularne filtracije prije početka terapije kolistinom

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na prisustvo akutne bubrežne ozljede			P*
	Bez ABO	s ABO	od prije ABO	
Albumini	23,6 (19,5 - 27,2)	19,4 (17,7 - 22,5)	22,2 (21,4 - 22,7)	0,22
Tjelesna masa [kg]	90 (70 - 90)	90 (90 - 90)	90 (90 - 90)	0,50
Kreatinin [$\mu\text{mol/L}$]	59 (45,5 - 80,5)	81 (66 - 118)	413 (289,5 - 452,5)	<0,001
Klirens kreatinina [mL/min]	123 (75,5 - 176,5)	92 (81 - 131)	21 (15,5 - 30,5)	<0,001
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73m^2]	117 (76 - 154)	82 (60 - 112)	13 (12,5 - 20)	<0,001

* Kruskal Wallisov test

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike u početnoj koncentraciji serumskog kreatinina ($\mu\text{mol/L}$) među ispitanicima s obzirom na razvoj akutnog bubrežnog oštećenja, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

Da bi se procijenila vrijednost koncentracije kreatinina upotrijebljena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s akutnim bubrežnim oštećenjem ili bez poremećaja bubrežne funkcije. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu bolesnika (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine (sl. 3 i tablica 4).



Sl. 3. ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za koncentraciju serumskog kreatinina prije primjene kolistina s obzirom na pojavu akutne bubrežne ozljede

Tablica 4.
 Parametri ROC krivulje kreatinina prije terapije kolistinom s obzirom na pojavu akutne bubrežne ozljede

Parametri	površina ispod krivulje (AUC)	95-% interval pouzdanosti	senzitivnost	specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	P	Youden indeks
Kreatinin [μmol/L]	0,753	0,604 – 0,868	90,9	57,1	> 60	< 0,001	0,48

Nisu utvrđene značajne razlike u koncentraciji serumskog kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularnoj filtraciji pri usporedbi početnih vrijednosti tih para-

metara s vrijednostima mjerenja u tijeku terapije kolistinom (nakon 48 sati, 7, odnosno 14 dana i tri tjedna) (tablica 5).

Tablica 5.
 Koncentracija serumskog kreatinina, klirensa kreatinina i glomerularne filtracije tijekom razdoblja praćenja (od prije početka terapije do 21. dana)

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na terapiju kolistinom					P*
	Prije terapije	nakon 48 h	nakon 7 dana	nakon 14 dana	nakon 21 dan	
Bez akutne bubrežne ozljede						
Kreatinin [μmol/L]	59,5 (44,8 - 80,8)	63 (46,5 - 80,3)	61,5 (48,3 - 123)	76 (49 - 114)	-	0,62
Klirens kreatinina [mL/min]	117,5 (72,8 - 172,5)	120 (73,8 - 148,5)	104,5 (70,5 - 145,8)	97 (48,5 - 177)	-	0,62
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m ²]	112,5 (75 - 146,5)	118 (77 - 161)	110,5 (55,5 - 124,3)	93 (49 - 189)	-	0,61
S akutnom bubrežnom ozljedom						
Kreatinin [μmol/L]	79,5 (62,3 - 111,3)	175 (120,5 - 265)	129 (49 - 339)	102 (19,3 - 198,3)	110 (9 - 236)	0,85
Klirens kreatinina [mL/min]	100,5 (81,8 - 161,8)	57 (33,5 - 70)	37 (20 - 82)	56,5 (20,5 - 191,5)	34 (9 - 96)	0,12
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m ²]	88,5 (63,3 - 136)	38 (22 - 55,3)	21 (15 - 63)	38 (15,3 - 143,3)	29 (9 - 67)	0,13
Od prije akutna bubrežna ozljeda						
Kreatinin [μmol/L]	413 (289,5 - 452,5)	328,5 (225,8 - 475,3)	367 (230,5 - 376,5)	304 (n = 1)	-	0,82
Klirens kreatinina [mL/min]	21 (15,5 - 30,5)	24,5 (13,8 - 39,8)	27 (17 - 39)	30 (n = 1)	-	0,85
Glomerularna filtracija [mL/min/1,73 m ²]	13 (12,5 - 20)	18 (11,3 - 28)	16 (14,5 - 27)	20 (n = 1)	-	0,82

*Friedmanov test

Nije utvrđena značajna razlika u trajanju terapije, dozi održavanja i kumulativnoj dozi kolistina između ispitanika u kojih je nastupilo akutno bubrežno oštećenje

i onih kod kojih nije došlo do poremećaja bubrežne funkcije (tablica 6).

Tablica 6.
 Trajanje terapije, doza održavanja i kumulativna doza kolistina u odnosu na pojavu akutne bubrežne ozljede

	Medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na akutnu bubrežnu ozljedu			P*
	Bez ABO (n = 30)	ABO (n = 12)	Od prije ABO (n=9)	
Trajanje terapije	7 (5 – 10,2)	7,5 (5 – 12,8)	6 (3,5 – 8,5)	0,37
Doza održavanja	6 (3 – 9)	9 (3,75 – 12)	6 (2,5 – 9)	0,13
Kumulativna doza	33 (18 – 65)	54,5 (24,8 – 128,3)	24 (15 – 51)	0,14

*Kruskal Wallisov test

Nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti ABO među ispitanicima s utvrđenom sepsom, kojih je bilo 53 %, u odnosu na one bez znakova sepse. Akutna bu-

brežna ozljeda razvila se u osam septičnih i u četiri ispitanika bez znakova sepse (tablica 7).

Tablica 7.
 Raspodjela ispitanika sa sepsom u odnosu na pojavu akutne bubrežne ozljede

	Broj (%) ispitanika				P*
	bez ABO	ABO	Od prije ABO	Ukupno	
Nije prisutna sepsa	21/37	4/12	2/9	27 (47)	0,12
Prisutna sepsa	16/37	8/12	7/9	31 (53)	
Ukupno	37/37	12/12	9/9	58 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Bubrežno nadomjesno liječenje zahtijevala su tri ispitanika s utvrđenom akutnom bubrežnom ozljedom. Tri ispitanika s ABO premještena su na bolnički odjel, dok ih je 9 umrlo u JIL-u.

RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati djelovanje kolistina na bubrežnu funkciju kritičnih bolesnika. Pozornost je usmjerena na čimbenike koji potpomažu nastanak ABO tijekom terapije kolistinom s naglaskom na klinički status oboljelih prije početka terapije.

Istraživanjem je obuhvaćeno 58 ispitanika koji su zbog bolničke infekcije izazvane rezistentnim uzročnikom primali kolistin. Ispitanici su bili starije dobi (medijan 62 godine) s trostruko većom zastupljenošću muškaraca nego žena. Većina ih je primljena u JIL zbog očigledne ili prijeteće ugroženosti disanja i hemodinamske nestabilnosti u sklopu politraume, nakon kranio cerebralne ozljede ili neurološko-neurokirurške bolesti. U nekolicine ispitanika je razlog životne ugroženosti bila teška infekcija (pneumonija, peritonitis) potvrđena neposredno nakon prijama u JIL. Bolesnici koji nisu bili inficirani u vrijeme prijama u JIL razvijali su infekciju kasnije u tijeku liječenja.

U gotovo svih ispitanika (98,3 %) je infekcijska bolest koja je bila razlogom primjene kolistina uzrokovana visokorezistentnim *Acinetobacter baumannii*. Potonja je bakterija diljem svijeta raširen uzročnik nozokomialnih infekcija. Svrstan je u šest najopasnijih mikroorganizama od Američkog društva za infektivne bolesti (IDSA) i može se smatrati patogenom koji se najbolje prilagodio bolničkim uvjetima u 21. stoljeću (19,20). Činjenica koja opravdava zabrinutost zbog njegove raširenosti je rezistencija koju pokazuje na većinu dostupnih antibiotika (19).

Među infekcijskim bolestima koje su zahtijevale terapiju kolistinom u naših su ispitanika najviše bile zastupljene respiratorne infekcije s ukupnim udjelom (VAP i VAT) od 62 %. To su i prema navodima u literaturi najčešće infekcije koje uzrokuje *Acinetobacter baumannii*.

Prije početka terapije kolistinom među ispitanicima nije bilo značajnih razlika u tjelesnoj masi i serumskoj koncentraciji albumina; samo je u dijelu (9 od 58) ispitanika utvrđena povišena razina serumskog kreatinina što je upućivalo na raniji poremećaj bubrežne funkcije. Budući da su zadovoljavali ključni kriterij (poremećaj bubrežne funkcije bez potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem), ti su ispitanici obuhvaćeni istraživanjem.

U većine ispitanika kolistin je primijenjen sustavno (intravenski), a u onih s teškom respiratornom infekcijom (HAP ili VAP) te infekcijom središnjeg živčanog sustava istovremeno sustavno i lokalno (inhalacijom, intraventrikularno). Inhalacijom (intratrahealno) je primijenjen u bolesnika s traheobronhitisom (u većini slučajeva VAT). Inhalacijskom primjenom postižu se znatno više koncentracije kolistina u plućima u odnosu na koncentraciju u plazmi jer kod takvog načina primjene dolazi do minimalne apsorpcije u sustavnu cirkulaciju (9). Dostavom antibiotika izravno na mjesto infekcije povećava se njegova učinkovitost, a smanjuje mogućnost nuspojava (6). U multicentričnoj studiji namijenjenoj postinhalacijskoj farmakokinetici kolistina, Ratjen i sur. su uočili da su maksimalne koncentracije kolistina u sputumu nakon inhalacije bile najmanje 10 puta veće od očekivanih koncentracija prema pretpostavkama Britanskog društva za antimikrobnu kemoterapiju (BSAC) (21). Rezultati meta-analize učinjene 2014. godine pokazali su da je u pacijenata koji su primali kolistin inhalacijom i sustavno zabilježena viša stopa kliničkog izlječenja u odnosu na pacijente koji su ga primali samo intravenskim putem, bez značajnih razlika u smrtnosti i razviku nefrotoksičnosti (22).

Udarnu dozu kolistina primilo je samo pet ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem. Zbog pretjeranog straha od razvitka nuspojava i nedostatka jasnih smjernica o doziranju često se izbjegava primjena udarne doze. Studija koju su 2017. godine proveli Alp i sur. na 52 pacijenta oboljela od pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom (VAP) uzrokovanom *Acinetobacter baumannii*, pokazala je kako razlika u stopi izlječenja između pacijenata čije je liječenje započeto udarnom dozom kolistina i onih bez udarne doze nije značajna (56,7 % nasuprot 47,6 %). Nisu uočili značajnu razliku u duljini boravka u JIL-u i stopi mortaliteta, ali su utvrdili značajnu razliku u stopi ABO (50,0 % u skupini koja je primila udarnu dozu kolistina nasuprot 27,3 % u skupini koja ju nije primila). Pritom su utvrdili da je ABO bila češća i višeg stupnja u pacijenata čiji je skor SOFA bio veći od 7 (23).

Rigatto i sur. su također uočili znatno veću stopu ABO (prema kriterijima RIFLE) među pacijentima koji su primili udarnu dozu kolistina na početku liječenja u odnosu na pacijente koji su liječeni samo dozom održavanja (77,3 % nasuprot 23,7 %). Valja napomenuti da je daljnjom analizom utvrđeno da su pacijenti koji su primali udarnu dozu kolistina u toj studiji bili starije dobi, s više komorbiditeta i nižim klirensom kreatinina prije početka terapije, što je vjerojatno utjecalo na dobivene rezultate (24).

Navedeni se rezultati razlikuju od onih iz studije objavljene 2016. godine u kojoj su Elefritz i suradnici

pratili 72 kritična pacijenta na terapiji kolistinom. Tri-deset ih je primilo udarnu dozu od 5 mg/kg uz dozu održavanja od 7 mg/kg/dan, dok su preostala 42 pacijenta liječena samo dozom održavanja. Nije utvrđena statistički značajna razlika u stopama ABO između tih dviju skupina (u prvoj skupini razvilo je ABO 50 %, a u drugoj skupini 58 % pacijenata) (25).

Akutna bubrežna ozljeda utvrđena je kod 12 (21 %) ispitanika s podjednakom zastupljenošću *Stadija 1, 2 i 3*. Ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem nisu se prije početka primjene kolistina međusobno razlikovali po kliničkim obilježjima, uključujući serumsku koncentraciju albumina i tjelesnu masu. Međutim, u ispitanika kod kojih se naknadno razvila akutna bubrežna ozljeda, utvrđena je prije početka terapije kolistinom značajno viša vrijednost serumske koncentracije kreatinina (medijan 79,5 $\mu\text{mol/L}$ s interkvartilnim rasponom od 62,3 $\mu\text{mol/L}$ do 111,3 $\mu\text{mol/L}$) u usporedbi s onima kod kojih nije došlo do poremećaja bubrežne funkcije (medijan serumskog kreatinina 59 $\mu\text{mol/L}$, interkvartilnog raspona od 44,8 $\mu\text{mol/L}$ do 80 $\mu\text{mol/L}$). To ukazuje u prilog tvrdnji da terapija kolistinom doprinosi razvitku ABO kod onih pacijenata u kojih je bubrežna funkcija u određenoj mjeri već narušena, dok je manja vjerojatnost za nastanak ABO, ako je bubrežna funkcija potpuno očuvana.

Dobiveni rezultati podudaraju se s rezultatima istraživanja Lidie Dalfino i sur. prema kojima je, unatoč još višim dozama kolistina, ABO zabilježena u 18 % ispitanika, nije bila visokog stupnja i bila je reverzibilna. To je pokazano normalizacijom vrijednosti serumske koncentracije kreatinina unutar 10 dana od prestanka terapije (26). Na znatno češću pojavnost poremećaja bubrežne funkcije upozorava studija provedena 2015. godine prema kojoj je u skupini od 129 ispitanika liječenih nižim dozama kolistina nefrotoksičnost zabilježena u 48 % slučajeva. Pritom je opaženo da se nefrotoksičnost značajno češće javila kod ispitanika u kojih je utvrđena povišena koncentracija ureje u serumu na početku terapije, čak i u slučajevima kad je serumska koncentracija kreatinina bila u granicama normale (14). Rezultati opservacijske studije koju su proveli Pogue i sur. 2011. godine značajno se razlikuju od naših. Spomenuti autori navode da su uočili poremećaj bubrežne funkcije u 43 % pacijenata nakon primjene kolistina u prosječnoj dnevnoj dozi od 3-6 milijuna (27).

Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u trajanju terapije, dozi održavanja i kumulativnoj dozi kolistina između ispitanika u kojih je nastupio ABO i onih bez poremećaja bubrežne funkcije. Dobiveni su rezultati u skladu s rezultatima brojnih studija u kojima je pokazano da do poremećaja bubrežne funkcije dolazi samo nekoliko dana nakon početka terapije kolistinom (3,23,28). Mala je vjerojatnost da u tako kratkom raz-

oblju kumulativna doza naraste do te mjere da bi mogla biti uzrokom ABO. Nasuprot tomu, brojni izvještaji upućuju na činjenicu da je nefrotoksičnost kolistina povezana upravo s kumulativnom dozom i trajanjem terapije. Tako je studija Hartzella i sur. pokazala je da su pacijenti liječeni kolistinom duže od 14 dana imali 3,7 puta veću učestalost ABO (29). Matthew Falagas i sur. su na temelju rezultata studije provedene 2005. godine utvrdili da, iako terapija kolistinom dovodi do nastanka ABO u malog broja ispitanika (14,3%), postoji značajna povezanost između kumulativne doze kolistina i povećanja koncentracije kreatinina u serumu (30).

U većine ispitanika kolistin je primijenjen u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima. Na odabir drugog antibiotika utjecala je vrsta, odnosno težina i sijelo infekcije. U bolesnika s respiratornim infekcijama (VAT ili VAP) često je uz kolistin intratrahealno bio pridodan rifampicin. U više od petine ispitanika uz kolistin je primijenjen ampicilin sa sulbaktamom, a potom slijede meropenem, vankomicin i imipenem. Rifampicin nije nefrotoksičan, dok su ostali navedeni antibiotici nefrotoksični, odnosno zahtijevaju prilagodbu doze bubrežnoj funkciji pacijenta. U literaturi se nefrotoksičnost kolistina često uspoređuje s nefrotoksičnošću aminoglikozida. Prema rezultatima spomenute studije iz 2015. godine (Fatiha Temocina i sur.) kombinacija kolistina i aminoglikozida u terapiji značajno je povećala incidenciju nefrotoksičnosti u odnosu na terapiju koja je sadržavala samo kolistin (14). Rezultati sustavne analize koja je obuhvaćala 12 studija i više od 1000 pacijenata pokazuju da kolistin u monoterapiji nije uzrokovao značajniji poremećaj bubrežne funkcije u usporedbi s tobramicinom, karbapenemima, fluorokinolonima, piperacilin-tazobaktamom i visokim dozama ampicilin-sulbaktama (31).

Ryan Shields i sur. su na temelju rezultata provedene opservacijske studije zaključili da primjena vankomicina povećava rizik za nastanak ABO, ako se vankomicin primijeni unutar sedam dana od početka primjene kolistina (3). Monica Rocco i sur. su 2013. godine objavili rezultate istraživanja u kojem su uspoređivane tri skupine ispitanika, među kojima je prva primala samo kolistin, druga (istodobno) kolistin u kombinaciji s drugim nefrotoksičnim antibioticima (vankomicin, amikacin i gentamicin), a treća nefrotoksične antibiotike bez kolistina. Ukupna incidencija ABO bila je 40 %, bez statistički značajne razlike među navedenim skupinama. Valja napomenuti da su ispitanici koji su pritom razvili ABO bili značajno starije životne dobi, imali znatno veći skor SAPS II i veću stopu septičkog šoka u usporedbi s ispitanicima koji nisu razvili ABO. Navedeni rezultati pokazuju kako primjena kolistina u kritičnih pacijenata bez prethodne bubrežne bolesti ne povećava rizik za nastanak ABO u odnosu na druge nefrotoksične lijekove (32).

Zbog nedovoljnog broja ispitanika nismo uspjeli dokazati da postoji statistički značajna razlika u pojavnosti ABO među ispitanicima s utvrđenom sepsom u odnosu na one bez znakova sepsa. ABO se razvila u osam septičnih i u četiri ispitanika bez znakova sepsa. Sepsa je sama po sebi poznata kao jedan od glavnih čimbenika koji pridonose razvoju ABO. Često je u kritičnih pacijenata sa sepsom potrebno primijeniti antimikrobne lijekove od kojih su mnogi nefrotoksični. Rezultati opservacijske studije provedene u Italiji između 2009. i 2011. godine pokazuju da je septički šok najjači prediktor nastanka ABO (32).

Iako je istraživanje provedeno na malom broju ispitanika, a razdoblje praćenja vremenski ograničeno na tri tjedna, dobiveni rezultati ukazuju da kolistin rijetko dovodi do teškog i nepovratnog oštećenja bubrega. Stupanj nastale bubrežne ozljede ovisi o prijašnjem funkcijskom stanju organa. U bolesnika koji su prije uvođenja kolistina imali (procijenjeno prema serumskoj razini kreatinina, klirensu kreatinina i glomerularnoj filtraciji) normalnu bubrežnu funkciju, tijekom promatranog razdoblja nije došlo do značajnijih promjena u vrijednostima tih parametara ili su nastale promjene bile neznatne. U bolesnika s inicijalno povišenom razinom serumskog kreatinina došlo je do porasta koncentracije kreatinina i usporedno s time sniženja klirensa kreatinina i glomerularne filtracije, što je klinički prepoznato kao ABO. Iako u ispitanika ranije oštećenih bubrega s visokom serumskom razinom i sniženim klirensom kreatinina primjena kolistina nije izazvala statistički značajne promjene u vrijednostima parametra bubrežne funkcije, vjerojatno je udruženo s drugim čimbenicima doprinijela pogoršanju njihova kliničkog statusa. Trojica ispitanika u kojih je utvrđena ABO podvrgnuta su bubrežnom nadomjesnom liječenju. Umrlo je čak 75 % ispitanika s utvrđenom ABO, a smrtni ishod bio je posljedica višeorganskog zatajenja. ABO nastala tijekom primjene kolistina vjerojatno je posljedica udruženog djelovanja više čimbenika među kojima valja istaknuti latentni poremećaj bubrežne funkcije u sklopu kritične bolesti.

Istraživanje je opterećeno svim nedostatcima svojstvenim retrospektivnom pristupu, odnosno korištenju ranije prikupljenih podataka. Budući da mjerenja pojedinih relevantnih parametara (koncentracije kreatinina u serumu) nisu učinjena u zadanim vremenskim razmacima, nego na indicaciju kliničara koji je u to vrijeme nadzirao bolesnika, dio podataka nedostaje ili je nepotpun, što se odrazilo na valjanost dobivenih rezultata. Nedovoljan broj ispitanika može biti razlogom nemogućnosti doseganja značajnosti razlike pri statističkoj obradi podataka. Buduće bi istraživanje trebalo biti prospektivno i obuhvatiti veći broj ispitanika s uvođenjem kontrolne skupine - bolesnici kod kojih bi u liječenju infekcije multirezistentnim sojem

Acinetobacter baumannii bili primijenjeni drugi antibiotici, npr. karbapenemi, tigeciklin ili kombinacije koje ne uključuju kolistin, ako bi to bilo sukladno testu osjetljivosti.

ZAKLJUČAK

Kolistin je u većine ispitanika primijenjen sustavno u dozi održavanja, najčešće u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima. Kolistin nije pokazao nefrotoksičnost u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. U ispitanika s inicijalno višom razinom serumskog kreatinina je tijekom terapije kolistinom došlo do pogoršanja bubrežne funkcije, što upućuje na njihovu predisponiranost za razvoj ABO. Potonja je utvrđena kod 21 % ispitanika s podjednakim omjerima pojavnosti stadija 1,2 i 3 prema klasifikaciji KDIGO. Znaci poremećaja bubrežne funkcije javili su se između drugog i 14. dana terapije. Nismo uspjeli dokazati je li sepsa značajno utjecala na pojavnost ABO tijekom primjene kolistina. Nije evaluirano u kojoj su mjeri druge nefrotoksične tvari, primijenjene istodobno s kolistinom, mogle doprinijeti nastanku ABO. Smrtni ishod bio je češći u bolesnika u kojih se razvila ABO.

ZAHVALA

Studiju su podržali Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josip Juraj Strossmayer, Klinički bolnički centar Osijek i Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske Županije.

LITERATURA

1. Owen R, Li J, Nation R, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(3): 473-7.
2. Loho T, Dharmayanti A. Colistin: an Antibiotic and Its Role in Multiresistant Gram-negative Infections. *Acta Med Indones* 2015; 47(2): 159-68.
3. Shields RK, Anand R, Clarke LG i sur. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173286
4. Rashizal Sazli MR, Syed Mohamed AF, Wan Mazuan WM, Ling SM, Mahmud A, Amin Nordin S. Colistin-associated nephrotoxicity among patients in intensive care units (ICU) of hospitals in Selangor. *Med J Malaysia* 2017; 72(2): 100-5.
5. Tran TB, Velkov T, Nation RL i sur. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(6): 592-7.

6. Landersdorfer C, Nation R. Colistin: How should It Be Dosed for the Critically Ill? *Semin Respir Critic Care Med* 2015; 36(01): 126-35.
7. Dijkman AC, Wilms EB, Kamerling IM i sur. Colistin: Revival of an Old Polymyxin Antibiotic. *The Drug Monit* 2015; 37(4): 419-27.
8. Boisson M, Jacobs M, Grégoire N i sur. Comparison of Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate (CMS) and Colistin after Aerosol Delivery and Intravenous Administration of CMS in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(12): 7331-9.
9. Santini M, Kotarski V. Liječenje sepsa i pneumonije prozročeni multirezistentnim gram-negativnim bakterijama. *Medicus* 2016; 25(1): 57-63.
10. Tešović G. Primjena starih antibiotika u liječenju multirezistentnih bakterija u pedijatriji. *Paediatr Croat* 2017; 61(1): 212-19.
11. Nation RL, Garonzik SM, Li J i sur. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016; 62: 552-8.
12. Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S. Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(12): 984-9.
13. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(4): 707-21.
14. Temocin F, Erdinc S, Tulek N, Demirelli M, Bulut C, Ertem G. Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity. *Jpn J Infect Dis* 2015; 68(4): 318-20.
15. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23(6): 484-90.
16. International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 19-36.
17. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. Available at https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmanual_2017.pdf
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2016; 315(8): 801-10.
19. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(7): 1607-15.
20. Ko KS, Choi Y, Lee JY. Old drug, new findings: colistin resistance and dependence of *Acinetobacter baumannii*. *Precision and Future Medicine* 2017;1(4): 159-67.
21. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D i sur. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 306-11.
22. Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(6): 477-85.
23. Alp E, Eren E, Elay G, Cevahir F, Esmoğlu A, Rello J. Efficacy of loading dose of colistin in *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infez Med* 2017; 25(4): 311-9.
24. Rigatto MH, Oliveira MS, Perdigão-Neto LV, Levin AS, Carrilho CM, Tanita MT. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4): 2443-9.
25. Elefritz JL, Bauer KA, Jones C, Mangino JE, Porter K, Murphy CV. Efficacy and Safety of a Colistin Loading Dose, High-Dose Maintenance Regimen in Critically Ill Patients With Multidrug-Resistant Gram-Negative Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2017; 32(8): 487-93.
26. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A i sur. High-Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is This the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1720-6.
27. Pogue JM, Lee J, Marchaim D i sur. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53(9): 879-84.
28. Gul S, Kuscu F, Aydemir H i sur. Risk Factors for Colistin-Associated Acute Kidney Injury: A Multicenter Study from Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2016; 69(2): 109-12.
29. Hartzell JD, Neff R, Ake J i sur. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1724-8.
30. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6): 504-7.
31. Poulikakos 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(10): 1675-85.
32. Rocco M, Montini L, Alessandri E i sur. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2013; 17(4): R174.

SUMMARY

THE IMPACT OF COLISTIN ON RENAL FUNCTION IN CRITICAL PATIENTS

I. GRGIĆ¹, D. IVIĆ^{1,2} and D. PAULIĆ³

¹Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, ²Osijek University Hospital Centre, Department of Intensive Care and ³Institute of Public Health of Osijek-Baranja County, Microbiology Department, Osijek, Croatia

Objective: The aim of this research was to assess the influence of colistin on renal function in critical patients, the frequency and severity of renal dysfunction, factors that, along with colistin, contribute to the onset of acute kidney injury (AKI), and the effects of AKI on clinical outcome. **Study design:** Observational retrospective study. **Participants and Methods:** The study included 58 patients hospitalized at the Intensive Care Unit of the Department of Anesthesiology and Intensive Care over a two-year period. The inclusion criterion was targeted therapeutic use of colistin. Demographic and clinical data on patients were collected from their medical records. **Results:** Colistin was used for targeted treatment of microbiologically confirmed infections. In more than 70% of patients, it was administered systematically, and in 80% of cases in combination with other antibiotics. Five patients received a loading dose of colistin, the median maintenance dose was 6 million IU, the cumulative dose was 41 million IU, and median duration of treatment was 7 days. AKI was established in 12 subjects between the 2nd and 14th day of therapy, with a uniform representation of injuries of the 1st, 2nd and 3rd degree. The duration of therapy, doses of colistin and sepsis were not proven to significantly affect the incidence of AKI. The mortality rate in AKI patients was 75%. **Conclusion:** In most subjects, colistin was administered systematically in combination with other antibiotics, and in few cases inhaled as the only antimicrobial agent. Although apparent, the increase of creatinine concentration, reduction of clearance and glomerular filtration during the administration of colistin did not reach statistical significance. In the subjects with known AKI, colistin did not induce further aggravation of renal function. AKI resulting from the use of colistin is probably a consequence of the combined effect of several factors, one of which is latent renal dysfunction as part of the critical illness.

Key words: acute kidney injury, critical illness, colistin, adverse effects, nephrotoxicity