



temperature-, and pH-dependent; moreover, the type of the carrier solution also plays a role. The stability of the colistin prodrug solutions has several implications for clinical practice, whether in intravenous or inhalation administration. Appropriate storage and properly selected type of test tubes and laboratory equipment are essential in therapeutic drug monitoring procedures. The aim of this paper is to emphasize several aspects for safe and effective colistin use and therapeutic monitoring.

**Key words:** colistin, stability, nebulization, adsorption, LC-MS.

## Úvod

Lipopeptidová antibiotika, polymyxin B a kolistin, představují výjimečně účinná antibiotika v terapii infekcí způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny jako *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*. Aktuálně se jejich použití v klinické praxi, navzdory jejich stáří, stává čím dál častější – především s ohledem na vývoj rezistence a chybějící nová léčiva. Mechanismus účinku kolistinu (resp. obou polymyxinů) stále není zcela objasněn. Jedním z předpokládaných mechanismů rychlého antimikrobiálního účinku je destabilizace vnější membrány gram-negativních patogenů probíhající dvoustupňově (interakce pozitivně nabitě molekuly kolistinu s negativně nabitou membránou, kompetitivní odstranění dvojmocných iontů z povrchových lipopolysacharidů vnější membrány gram-negativních bakterií a její destabilizace), leč nezávisle na metabolické aktivitě bakterie (1, 2). Vedle tohoto efektu kolistinu stojí další teorie – neutralizace bakteriálních endotoxinů, indukovaná fúze vnější a vnitřní membrány bakterií spojená se ztrátou její funkce, nebo oxidační stres (3–5). Nicméně většina zmíněných mechanismů úzce souvisí s fyzikálně-chemickými vlastnostmi molekuly kolistinu.

Z chemického hlediska je kolistin pozitivně nabitá amfifilní lipopeptidová molekula sestávající z několika částí – cyklický heptapeptid spojený

tripeptidovým můstkem s mastnou kyselinou (1). Odtud tedy zařazení mezi lipopeptidová (někdy i polypeptidová) antibiotika (2). Nejznámější a v praxi používané soli kolistinu jsou dvě následující – kolistin sulfát a kolistin methansulfonát. V České republice je aktuálně obchodován právě kolistin methansulfonát (neboli kolistimethát sodný; CMS) indikovaný pro intravenózní a inhalační podání. CMS je antimikrobiálně zcela neaktivní pro léčivo vzniklé připojením pěti sulfomethylových skupin k primárním aminům molekuly kolistinu (viz obrázek 1) (1). Cílem této úpravy byla redukce toxicity kolistinu (6). Hydrolýzou CMS vznikají parciálně sulfomethylované metabolity, které rovněž nemají vlastní antimikrobiální účinek; až odštěpením všech pěti sulfomethylových jednotek je získán antimikrobiálně účinný kolistin. CMS má na rozdíl od kolistinu celkově negativní povrchový náboj a s každým odštěpeným sulfomethylovým substituentem se molekula stává kladněji nabitá, tedy za fyziologického pH.

## Stabilita CMS, její význam pro praxi a faktory ovlivňující stabilitu

CMS byl syntetizován s cílem redukce nežádoucích účinků kolistinu (nephrotoxicity, neurotoxicity, ototoxicity), resp. jeho dráždivosti v dýchacích cestách při nebulizaci (6, 7). Přeměna CMS na vlastní účinný kolistin je na