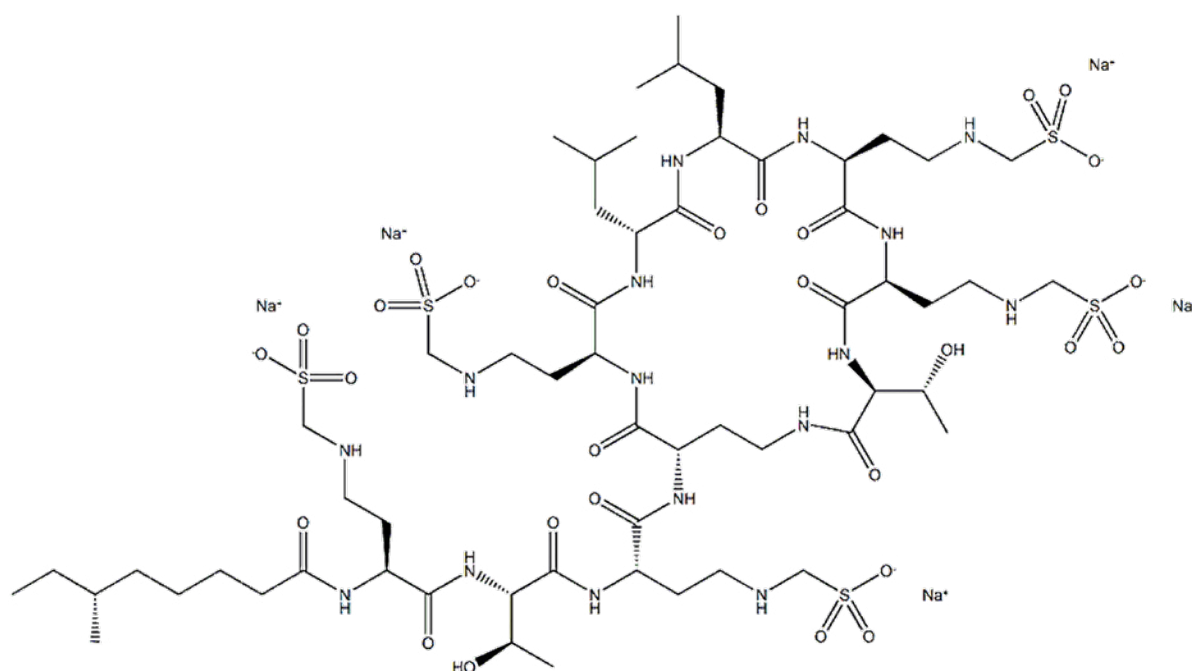


Obr. 1. Struktura kolistin methansulfonátu (CMS)

jedné straně žádoucí, neboť jediné tak můžeme využít antimikrobiálního účinku; na druhé straně ale předčasná aktivace proléčiva kompromituje výše uvedený záměr redukce nežádoucích účinků, případně stojí za dalšími problémy. Příkladem může být kazuistika mladé pacientky s cystickou fibrózou, u níž došlo k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS, acute respiratory distress syndrome). Jako pravděpodobná příčina byl identifikován lékárnou připravený premix CMS určený k nebulizaci, ve kterém došlo s ohledem na délku uchovávání před vlastním použitím (uvedeno 5 týdnů) ke spontánní hydrolyze CMS na kolistin (8). FDA pak vydala doporučení k používání pouze čerstvě upravených roztoků. Dalším příkladem je potřeba ověřování stability CMS v infuzním roztoku jednak v kontextu potenciálního použití kontinuální infuze v nemocničním prostředí, jednak pro případ ambulantní antibiotické terapie, kdy je pacient

vybaven premixem infuzního roztoku CMS například v elastomerické pumpě. V neposlední řadě nezapomínejme na riziko in vitro degradace CMS a falešný nárůst koncentrací kolistinu ve vzorcích odebraných pro jeho stanovení. Rizikové jsou pochopitelně vzorky, kde je přítomnost CMS očekávatelná s ohledem na jeho biologický poločas, a také vzorky, které nejsou analyzovány ihned po odběru.

Přeměna CMS na kolistin probíhá ve vodných roztocích spontánně, hydrolyzou. Její rychlost se odvíjí od celé řady faktorů – koncentrace CMS v roztoku, složení a pH roztoku, teplota prostředí, případně i materiál zku-mavek/infuzních obalů. Právě závislost stability CMS na koncentraci a zcela rozdílné koncentrace roztoků CMS ve třech výše nastíněných klinických situacích (roztok pro nebulizaci, infuzní roztok a vzorky plazmy) jsou důvo-dem, proč se stabilitním datům a dalším fyzikálními vlastnostem budeme nadále věnovat v návaznosti na konkrétní účel použití.

Stabilita a další fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku CMS pro inhalační podání, důsledky pro klinickou praxi

Inhalační podání CMS je dlouhodobě zavedeno v léčbě infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou, nicméně postupně získává na popularitě i v terapii ventilátorových pneumonií způsobených multirezistentními gram-negativními patogeny. Koncentrace roztoků pro nebulizaci se při obvyklém dávkování 1–2 MIU (miliony meziná-rodních jednotek) CMS ředěných do 3 ml resp. 6 ml fyziologického roztoku (FR) pohybují kolem 26 mg/ml, tedy řádově 1 000x výše než koncentrace plazmatické. Existují ale práce popisující podání vyšších dávek: 4 MIU po 8 hodinách (ředění nespecifikováno), 5 MIU po 8 hodinách (40 mg/ml CMS ve vodě pro injekci) (9, 10).