



Stabilitou roztoku CMS pro nebulizaci se v návaznosti na doporučení FDA podmíněné případem rozvoje ARDS po podání premixu CMS zabývaly následující dvě práce. Obě práce používaly prakticky srovnatelnou koncentraci roztoku CMS – 77,5 mg/ml ve vodě a FR (11), resp. 75 mg/ml CMS ve sterilní vodě (12) a v obou pracích byla prokázána výborná stabilita CMS v roztoku s méně než 1 % formovaného kolistinu po celou dobu sledování – po dobu 24 hodin při 21 °C (12), resp. po dobu 1 roku při 4 °C a 25 °C v temnu (11). K oběma pracím je třeba ale podotknout, že koncentrace CMS byla vyšší než standardně používaná a že stabilita ve FR, který je oficiálně doporučovaný jako nosný roztok pro nebulizaci, je nižší (viz níže) (13). Přenositelnost těchto výsledků do praxe je tudíž limitovaná a i z hlediska mikrobiologické stability je žádoucí používat čerstvě upravené roztoky.

V rámci volby nosného roztoku je na místě vedle vlivu na stabilitu připomenout změny osmolality, které se odvíjejí od použitého roztoku a které mohou ovlivnit toleranci nebulizace. Dodd a kol. sledoval objektivně měřené změny plicních funkcí a subjektivní vjemy spojené s inhalačním podáním hypotonického (nosným roztokem sterilní voda), izotonického (voda a FR 1 : 1) a hypertonického roztoku (FR) CMS v dávce 2 MIU u dospělých pacientů s cystickou fibrózou. Po aplikaci všech roztoků došlo k podobnému poklesu FEV1 (forced expiratory volume in one second; usilovně vydechnutý objem za první sekundu), lišil se ale čas, kdy k maximálnímu poklesu došlo – nejrychlejší nástup změn byl pozorován u hypertonického roztoku, nejpomalejší pak u roztoku hypotonického; stejně tak byl hypertonický roztok pacienty nejméně preferovanou formou (14). Navozená bronchokonstrikce je dávana do souvislosti právě s tonicitou roztoku pro nebulizaci, nicméně nezapomínejme na detergenční vlastnosti molekuly

kolistinu, které mohou rovněž stát za degranulací mastocytů (15, 16). O to významněji ve vyšších dávkách.

S vyššími inhalačními dávkami CMS souvisí také praktické aspekty – objem komůrek pro nebulizační roztok, jenž je zpravidla limitován na 10 ml či ještě méně. Při doporučeném ředění 1 MIU CMS do 3 ml FR může aplikace vyšších dávek vyžadovat rozdělení aplikace jedné dávky do více bolusů, čímž se prodlužuje také čas aplikace ev. roste riziko podání nesprávné dávky. Řešením může být použití menšího objemu nosného roztoku; vyšší koncentrace nepředstavuje riziko z hlediska stability CMS, ale s rostoucí koncentrací CMS dochází ke změně fyzikálních vlastností roztoku (hlavně viskozity) a mění se tak i vlastnosti pro tvorbu aerosolu. Bihan a kol. porovnával standardní ředění 4 MIU CMS ve 12 ml (26 mg/ml) a experimentální ředění 4 MIU CMS v 6 ml FR (53 mg/ml), a to jak ve smyslu charakteru produkováných částic, tak ve smyslu změn farmakokinetiky. U koncentrovanějšího roztoku byla zpočátku pozorována větší velikost generovaných částic, nicméně stále v limitu, který umožňuje depozici v distálních dýchacích cestách. Také celková délka nebulizace byla významně kratší u koncentrovanějšího roztoku. Farmakokinetika CMS a kolistinu se naopak s ředěním nezměnila (13). S ohledem na velmi dobrou rozpustnost CMS, koncentrační závislost stability a obdobnou kinetiku může nižší objem nosného roztoku představovat praktické řešení pro účelné dávkování nebulizace.

Stabilita roztoku CMS pro intravenózní podání, důsledky pro klinickou praxi

Optimální dávkování intravenózního kolistinu je stále předmětem výzkumu. Doporučené udržovací dávky jsou u pacientů s normálními