



renálními funkcemi 9–10,9 MIU denně rozdělené do dvou resp. třech dávek; u kriticky nemocných je pak doporučována sytící dávka 9 MIU (17, 18). Dávka je pak obvykle rekonstituovaná do 50 ml FR (v perfuzorové stříkačce). Koncentrace roztoků CMS pro intravenózní podání je tak přibližně 4,8–14,4 mg/ml (řádově 1000× výše než koncentrace plazmatické, násobně nižší než v roztocích pro nebulizaci). Kolistin je také (hlavně v zahraničí) připravován lékárnou pro ambulantní/domácí použití do elastomerických pump či do infuzních vaků (zpravidla s větším objemem než perfuzorová stříkačka) a pro odložené použití.

Stabilitní data CMS pro infuzní podání jsou dostupná, nicméně dostatečně nereflektují rozptyl koncentrací, materiálů infuzních obalů a faktorů vnějšího prostředí, které v klinické praxi podání CMS doprovázejí. Wallace a kol. testuje stabilitu CMS v koncentraci 4 mg/ml ve FR i v 5% glukóze v infuzním vaku uchovávaném v temnu při teplotě 4 °C a 21 °C. V obou nosných roztocích dochází k postupnému nárůstu koncentrací kolistinu; během 48 hodin spontánně konvertují přibližně 4 % CMS při vyšší teplotě, zatímco při nižší teplotě je to pouze 0,3 % (11). Během 12–24 hodin po naředění, tedy v časech, které kopírují potenciální délku jedné infuze při kontinuálním podání, degradují na kolistin při pokojové teplotě přibližně 2–3 % (11). Abdulla a kol. a Post a kol. sledovali stabilitu CMS v elastomerických pumpách pro ambulantní pacienty, tedy v odlišném materiálu a současně při nižších koncentracích – 0,8 mg/ml (19), resp. 0,8 mg/ml, 1,6 mg/ml a 2,4 mg/ml (20). Nicméně Post a kol. díky použití gradientu koncentrací dokazuje vztah stability a koncentrace – k největší konverzi CMS docházelo u roztoku s nejnižší koncentrací (3,7 % CMS hydrolyzovalo v průběhu 8denního uchovávání při 20 °C a na světle vs. 2,6 % a 2,3 % u vyšších koncentrací). V práci Posta a kol. byla ale ještě navíc sledována

stabilita CMS v infuzním vaku (2 MIU CMS ve 100 ml FR; 1,6 mg/ml) (20). Právě zde docházelo k nejnižší degradaci CMS v průběhu 8denního sledování v porovnání se všemi koncentracemi použitými v elastomerických pumpách (při 4 °C resp. 20 °C byl podíl formovaného kolistinu 1,7 % resp. 2,1 %) (20).

Pro klinickou praxi mají stabilitní data význam především v případě potenciálního použití kontinuálních infuzí. Tento způsob podání prozatím nemá silnou oporu v publikacích (21, 22), nicméně teoretický předpoklad založený na farmakokineticko-farmakodynamické (PK/PD) a bezpečnostní charakteristice kolistinu by tento způsob podání opodstatňoval. Na druhé straně nebyl v tomto omezeném souboru pozorován protektivní efekt kontinuálních infuzí ve smyslu redukce nefrotoxicity ani lepšího terapeutického efektu (22). Stejně tak lze pouze spekulovat o klinických dopadech nitrožilního podání vzniklého kolistinu.

Stabilita CMS ve vzorcích pro terapeutické monitorování, důsledky pro klinickou praxi

Plazmatické koncentrace CMS se pohybují v rozmezí 0–50 mg/l; z dostupných dat jsou píkové koncentrace zpravidla 10–20 mg/l (23, 24). Nicméně je třeba mít na paměti, že CMS je pouze proléčivo a vlastní antimikrobiální efekt je vázaný na kolistin. Plazmatické koncentrace kolistinu se v dostupné literatuře pohybují v širokém rozmezí 0–13 mg/l (24–26), nicméně cílová průměrná koncentrace v ustáleném stavu cSS, average by měla odpovídat přibližně 2 mg/l (17). Problematická může být in vitro degradace CMS na kolistin v průběhu uchovávání vzorků před analýzou, která pak vede k falešně vyšším detekovaným hodnotám. Logickým dů-