



sledkem pak může být neúčelné snížení dávek antibiotika s cílem prevence na dávce závislých nežádoucích účinků.

Stabilitou CMS a kolistinu v klinicky relevantních koncentracích se zabýval Dudhani a kol. V jeho experimentu byly připraveny tři typy vzorků – kolistin v koncentraci 1,7 mg/l a CMS 2 mg/l a 30 mg/l v plazmě s pH 7,4; vzorky byly dále uchovávány při -20 °C, -70 °C a -80 °C (27). Koncentrace CMS v obou typech vzorků zůstávala při nižších teplotách stabilní po dobu 4 měsíců; ovšem při -20 °C docházelo k významné degradaci na kolistin – po dvou měsících uchovávání poklesla hodnota CMS o více než 26 % (v případě 2 mg/l) a současně se objevila měřitelná hladina de novo formovaného kolistinu (přibližně 0,4 mg/l); stabilita CMS ve vyšší koncentraci byla lepší. Co se týká stability kolistinu, tedy samotného analytu, na nějž je vázán farmakologický účinek, opět je zde zřejmá teplotní závislost – při -70 °C a -80 °C nepřesahuje degradace kolistinu po dobu 6–8 měsíců 7 %, zatímco při -20 °C byl obdobný rozsah degradace pozorován už po jednom měsíci. Podobná data publikoval Gobin a kolektiv (28). Na základě těchto výsledků je tedy zřejmé, že uchovávání vzorků při -20 °C není vhodné a i při uchovávání při -80 °C (resp. -70 °C) by analýza měla být provedena do 4 měsíců od odběru (27).

Praktickou otázkou je stabilita CMS a kolistinu v případě rozmrazení vzorku. Z dostupných dat vyplývá zachování stability při dvou (28), resp. třech (pouze kolistin) cyklech zmrazení/rozmrazení (29, 30). Obecně CMS je v roztoku méně stabilní než kolistin, proto by při zpracování vzorků, kde je přítomnost CMS očekávatelná, měl být počet rozmrazení minimalizován. To souvisí i s transportem vzorků do analytické laboratoře. Při ponechání vzorku plazmy s CMS při pokojové teplotě dochází v řádu jednotek hodin k významnému vzestupu koncentrací de novo formovaného kolistinu (28).

Za zmínku ještě stojí potenciál adsorpce kolistinu na některé plasty, především polystyren; naopak polypropylen vykazuje nižší riziko adsorpce (31). Příčinou jsou opět fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu, hlavně amfifilní charakter a pozitivní náboj jeho molekuly a rizikovým faktorem je práce se vzorkem v kapalném skupenství, počet expozic novým, nesaturovaným povrchům a koncentrace kolistinu (31). Jev adsorpce tak mohl a může sehrávat roli při určování MIC bakterií a stanovování PK/PD cílů a v kinetických studiích využívajících mikrodialýzu, či materiál získaný bronchoalveolární laváží. Při zpracovávání plazmy nebo séra preventují obsažené proteiny adsorpci kolistinu na plastové povrchy (31).

Metody stanovení kolistinu a kolistin methansulfonátu

Bylo publikováno mnoho metod pro kvantifikaci kolistinu v biologické matrici, zahrnující chromatografii na tenké vrstvě, imunologické či mikrobiologické metody nebo kapilární elektroforézu. Uvedené metody však postrádají citlivost a selektivitu a jsou časově náročné. Optimální analytická metoda by měla být rychlá, jednoduchá, přesná a dostatečně citlivá. Tyto podmínky v současnosti nejlépe splňuje spojení kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS), o čemž svědčí i nedávno publikované metodiky (32, 33). Kolistin, také známý jako polymyxin E, je komplexní směs několika složek, z nichž dvě hlavní jsou kolistin A (polymyxin E1) a kolistin B (polymyxin E2). Při měření koncentrací kolistinu jsou stanovovány právě tyto dvě hlavní složky (2). Jak již bylo zmíněno, kolistin je podáván ve formě CMS. Vzhledem k nestabilitě molekuly CMS je prodrug stanovován nepřímo kyselou hydrolýzou příslušných vzorků a následným stanovením kolistinu (28, 32).