

Fyzikálně-chemické vlastnosti kolistinu a jejich dopady do klinické praxe

Jitka Rychlíčková^{1,2}, Vendula Kubičková³

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

Kolistin je úzkospektré baktericidní antibiotikum ze skupiny lipopeptidů, účinné pouze proti gram-negativním patogenům. Pacientům je podáván ve formě proléčiva – kolistin methansulfonátu, jehož spontánní hydrolyzou dochází k uvolnění vlastního účinného kolistinu. Stabilita kolistin methansulfonátu je závislá na koncentraci, teplotě, pH i složení nosného roztoku. V klinické praxi pak jeho stabilita sehrává roli v případě inhalačního či intravenózního podávání; v případě terapeutického monitorování léčiv je zásadní správné uchovávání vzorků a zvolený typ zkumavek a laboratorních pomůcek. Cílem tohoto přehledového článku je upozornit na jednotlivé rizikové momenty používání kolistinu a jeho terapeutického monitorování.

Klíčová slova: kolistin, stabilita, nebulizace, adsorpce, LC-MS.

Physico-chemical properties of colistin and their impact on clinical practice

Colistin, a lipopeptide antibacterial agent, has a narrow-spectrum bactericidal activity only against gram-negative bacteria. It is administered as an inactive prodrug – colistin methanesulphonate, which is spontaneously converted to the active colistin. Its stability is concentration-, 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 mecha-

nismů rychlého antimikrobiálního účinku je destabilizace vnější membrány gram-negativních patogenů probíhající dvoustupňově (interakce pozitivně nabitých molekul 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 re-