

publice je aktuálně obchodován právě kolistin methansulfonát (neboli kolistimethát sodný; CMS) indikovaný pro intravenózní a inhalační podání. CMS je antimikrobiálně zcela neaktivní proléčivo vzniklé připojením pěti sulfomethylových skupin k primárním aminům molekuly kolistinu (viz obrázek 1) (1). Cílem této úpravy byla redukce toxicity kolistinu (6). Hydrolyzou CMS vznikají parciálně sulfomethylované metabolity, které rovněž nemají vlastní antimikrobiální účinek; až odštěpením všech pěti sulfomethylových jednotek je získán antimikrobiálně účinný kolistin. CMS má na rozdíl od kolistinu celkově negativní povrchový náboj a s každým odštěpeným sulfomethylovým substituentem se molekula stává kladněji nabitá, tedy za fyziologického pH.

### Stabilita CMS, její význam pro praxi a faktory ovlivňující stabilitu

CMS byl syntetizován s cílem redukce nežádoucích účinků kolistinu (nefrototoxicity, neurotoxicity, ototoxicity), resp. jeho dráždivosti v dýchacích cestách při nebulizaci (6, 7). Přeměna CMS na vlastní účinný kolistin je na jedné straně žádoucí, neboť jedině 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 kauzistika mladé pacientky s cystickou fibrózou, u níž došlo k rozvoji syndromu akutní dechové tísně (ARDS, acute respiratory distress

syndromu). 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 zkumavek/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 důvodem, proč se stabilitním datům a dalším fyzikálním 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 mezinárodních jednotek) CMS ředěných do 3 ml resp. 6 ml fyziologického roztoku (FR) pohybují kolem 26 mg/ml, tedy řádově 1 000× 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).

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

Obr. 1. Struktura kolistinu methansulfonátu (CMS)

