

FEV<sub>1</sub> (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 produkovaných 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 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 elastomerních 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 elastomerních 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 uchování 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 elastomerních pumpách (při 4 °C resp. 20 °C byl podíl formovaného kolistinu 1,7% resp. 2,1%) (20).

Pro klinickou praxi mají stabilní 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  $c_{SS, average}$  by měla odpovídat přibližně 2 mg/l (17). Problematická může být *in vitro* degradace CMS na kolistin v průběhu uchování vzorků před analýzou, která pak vede k falešně vyšším detekovaným hodnotám. Logickým důsledkem 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 uchování 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 tep-