

# Analytické metody pro stanovení cefazolinu

Vendula Kubíčková, Zuzana Rácová

Ústav farmakologie LF UP v Olomouci

Cefazolin je širokospektré antibiotikum používané zejména jako profylaktické zajištění pacientů při chirurgických výkonech. U specifických skupin pacientů se setkáváme s variabilitou farmakokinetiky oproti populačnímu průměru. K optimalizaci dávkovacích režimů je třeba využívat spolehlivé bioanalytické metody schopné rychlého stanovení vzorku. V současnosti nejvyužívanější metodou pro měření plazmatických koncentrací je kapalinová chromatografie s UV nebo MS detekcí. K pre-analytické přípravě vzorku lze využít proteinovou precipitaci a extrakci na pevné fázi. Při potřebě stanovení volné frakce lze využít rovnovážnou dialýzu či ultrafiltraci. Nežádoucí faktory, ovlivňující správnost stanovení, mohou být matricové efekty nebo nízká stabilita vzorku.

**Klíčová slova:** cefazolin, HPLC, LC-MS, volná a vázaná frakce léčiva.

## Analytical methods for the determination of cefazolin

Cefazolin is a broad-spectrum antibiotic used primarily as a prophylactic care for patients during surgery. In specific groups of patients, we encounter variability in pharmacokinetics from the population average. To optimize dosing regimens, reliable bioanalytical methods capable of rapid sample determination should be used. Currently, the most widely used method for measuring plasma concentrations is liquid chromatography with UV or MS detection. Protein precipitation and solid phase extraction can be used for pre-analytical sample preparation. Equilibrium dialysis or ultrafiltration can be used if the free fraction needs to be determined. Undesirable factors affecting the accuracy of the assay may be matrix effects or low sample stability.

**Key words:** cefazolin, HPLC, LC-MS, free and bound drug fraction.

## Úvod

Cefazolin je širokospektré, cefalosporinové antibiotikum první generace, které se v praxi užívá k iniciační léčbě akutních infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů. Své využití nachází i v oblasti chirurgie, kdy je podáván k profylaktickému zajištění, u kardiochirurgických pacientů, dále pak při ortopedických a cévních výkonech, kde hrozí pooperační infekce způsobená streptokoky a stafylokoky. Jeho výhodou spočívá v dlouhém biologickém poločasu, a tedy udržení účinné hladiny v krvi po dobu cca 6 hodin (není-li výkon spojen s velkým krvácením). Není vhodný k profylaxii u výkonů, kde je očekávána kontaminace střevními bakteriemi nebo výskyt methicilin-rezistentních stafylokoků (MRSA) (1, 2).

Stanovení koncentrací v biologickém materiálu je nezbytnou podmínkou studia farmakokinetiky každého antibiotika. Využívá se především při hledání optimálního dávkování u specifických populací pacientů, pro které nejsou dostačující běžně dostupné údaje o farmakokinetice, získané při klinickém hodnocení u zdravých dobrovolníků. Může jít například o kriticky nemocné, pacienty léčené některou z hemodialyzačních metod, děti nebo extrémně obézní jedince. V případě cefazolinu může být příkladem také výzkum optimálních dávkovacích režimů při jeho použití jako profylaktického antibiotika u kardiochirurgických výkonů s využitím mimotělního krevního oběhu (3). Stanovení plazmatických koncentrací cefazolinu může být také per-

spektivně využito při jeho terapeutickém monitorování (4). To zatím u  $\beta$ -laktamových antibiotik není součástí rutinní klinické praxe, avšak o jeho potřebě v určitých situacích se stále více diskutuje.

## Farmakologická charakteristika cefazolinu

Základ molekuly cefazolinu tvoří  $\beta$ -laktamový a dihydrothiazinový kruh. Právě  $\beta$ -laktamový kruh je nositelem baktericidního účinku, kterým je inhibice syntézy bakteriálních buněčných stěn (2).

Účinek cefazolinu je závislý na čase. Cílem terapie je tedy maximalizovat čas, po který je koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu, proti kterému