

zejména hypoalbuminemií. V důsledku toho se zvyšuje důraz na stanovení účinné hladiny antibiotika u léků s vysokou vazbou, jako je právě cefazolin, který se váže průměrně z 80 % (27).

Ultrafiltrace je rychlá a jednoduchá metoda pro stanovení volné koncentrace léčiva. Ve dvoudílné ultrafiltrační zkumavce přechází volná frakce přes filtr do spodní části zkumavky, zatímco vázaná frakce je zachytávána. Tato metoda však může být náchylná k nespecifické adsorpci léčiva na filtr (15). Popisovány jsou také rozdíly mezi měřeními při změně experimentálních podmínek, jako je pH nebo teplota vzorku. U cefazolinu se volná frakce zvyšuje s teplotou i pH, přičemž teplotní optimum pro stanovení je 37 °C a pH 7,45. Odstředivá síla má vliv spíše na množství přefiltrovaného vzorku (28).

Za zlatý standard je považována metoda rovnovážné dialýzy. Tato metoda je časově i finančně náročnější než již zmíněná ultrafiltrace. Volná frakce léčiva se zde oddělí od vázané prostoupením přes semipermeabilní membránu, fungující jako molekulární síto. Hlavní nevýhodou je dlouhá doba, potřebná k dosažení rovnováhy, typicky několik hodin (ultrafiltrace v řádu desítek minut), a pro méně stabilní antibiotika to může představovat problém (28, 29).

Faktory ovlivňující výsledek stanovení

Matricové efekty

Spojení LC-MS představuje velmi účinnou a atraktivní metodu pro kvantitativní i kvalitativní analýzu. Vysoká selektivita LC-MS umožňuje jednodušší preanalytické zpracování vzorku, a tedy urychlení celé metody. Jelikož nejčastěji využívaná precipitace neodstraní ze vzorku všechny příměsi, setkáváme se často s tzv. matricovým efektem. Matricové efekty mohou ovlivnit správnost,

přesnost, limit kvantifikace a limit detekce dané metody. Tyto efekty byly popsány ve všech běžně analyzovaných biologických vzorcích. Příčinou vzniku matricových efektů jsou organické i anorganické sloučeniny pocházející z analyzovaného vzorku, chromatografického systému, spotřebních materiálů nebo z látek použitých v preanalytické fázi. Matricové efekty jsou nepředvídatelné a liší se vzorek od vzorku. Můžeme je však snížit optimalizací preanalytického zpracování a chromatografické separace, vhodným nastavením podmínek ionizace, používáním izotopově značeného vnitřního standardu, který se eluuje ve stejném retenčním čase jako analyzovaná látka, či pracovat v nízkých koncentracích, kde jsou matricové efekty významně nižší (14, 26).

Stabilita vzorku

Betalaktamová antibiotika jsou obecně považována za velmi nestabilní. Odebrané vzorky pro stanovení koncentrace antibiotika by měly být do laboratoře transportovány co nejrychleji a vzorek by měl být co nejdříve zpracován nebo řádně uchován při -70 °C (13).

Cefazolin je v plazmě při laboratorní teplotě stabilní 72 h, stejnou stabilitu vykazuje v plazmě při 4 °C. Pokud plazmu uchováváme při -70 °C, je cefazolin stabilní 6 měsíců. V plné krvi při laboratorní teplotě je popisována stabilita 6 h. V případě zásobního roztoku o koncentraci 5 mg/ml je cefazolin stabilní 12 měsíců. V autosampleru při 4 °C je stabilní 24 h (30).

Cefazolin tedy vykazuje přijatelnou stabilitu, může být přepravován při laboratorní teplotě, případně na ledu a nevyžaduje bezprostřední stanovení. Ovšem je potřeba dbát na použití vhodné odběrové zkumavky, jak již bylo zmíněno výše.

Plazmatický albumin

U léčiv vysoce vázaných na plazmatické bílkoviny je pravděpodobné, že změny ve va-

zebnosti budou z pohledu farmakokinetiky terapeuticky významné. V případě, že se rozhodneme stanovit volnou frakci léčiva, měli bychom brát v potaz měnící se koncentrace albuminu u některých skupin pacientů (31).

S hypoalbuminemií se můžeme setkat u podvyživených pacientů, pacientů s popáleninami, kriticky nemocných nebo u pacientů s nefrotickým syndromem (15, 31).

Dalším faktorem, který může ovlivnit vazbu cefazolinu, je jeho vytěšňování z vazebného místa na albuminu. Může být vytěšňován buď endogenními látkami, jako je bilirubin a volné mastné kyseliny, nebo léčivými jako furosemid, klofibrát, fenylobutazon, kyselina valproová, kyselina salicylová nebo sulfamethoxazol (32).

Závěr

Cefazolin je širokospektrý cefalosporin využívaný zejména jako profylaktické zajištění kardiokirurgických pacientů. Ve snaze optimalizovat dávkovací režimy a maximalizovat terapeutické účinky je vhodná indikace personalizované farmakoterapie. Terapeutické monitorování léčiv je významnou složkou personalizované medicíny. Základem správně provedeného TDM je analytické stanovení vzorku v biologické matrici. Ačkoliv doposud nejrozšířenější analytickou metodou pro stanovení cefazolinu je kapalinová chromatografie s UV-Vis detekcí, v budoucnu se budeme častěji setkávat s hmotnostní detekcí, která je dnes zlatým standardem při analýze léčivých látek. Stále častější bude také měření volné frakce léčiva, zejména u kriticky nemocných pacientů. Právě u nich se setkáváme s vysokou variabilitou a nepředvídatelností koncentrace volné frakce léčiva, jež může ovlivnit správnost terapie.

*Podpořeno z programového projektu
Ministerstva zdravotnictví ČR
s reg. č. 17-31540A a IGA_LF_2021_013.*

LITERATURA

- Grayson ML, Cosgrove S, Crowe SM, et al. Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edition. Boca Raton: CRC Press, 2018. ISBN 9781498747950.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-271-0636-3.
- Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Overcoming Barriers To Optimal Drug Dosing During ECMO In Criti-

- cally Ill Adult Patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019; 15: 103–112.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování léčiv – review. Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 47–55.
- Adembri J, Ristori R, Chelazzi C, Arrigucci S, Cassetta MI, De Gaudio AR, Novelli A. Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. J Thorac Car-

- diov Sur, 2010; 2: 471–475.

- Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. Infection. 2005; 33(2): 3–14.
- Nicolau DP, Quintiliani R. Choosing between the new cephalosporin antibiotics: a pharmacodynamic approach. Pharmacoeconomics. 1994; 5(2): 34–39.