

V kardiologii je ampicilin používán v kombinaci se sulbaktamem jako profylaktické antibiotikum jak při běžných výkonech, tak při výkonech s použitím mimotělního oběhu. Všechny kardiologické operace jsou vzhledem ke své technické náročnosti velkým zásahem do lidského organismu. Otevřený hrudník, kontakt krve s umělým povrchem hadicových setů přístroje pro mimotělní oběh, časté použití umělých materiálů (chlopně, cévní protězy apod.), vedená hypotermie, hemodiluce, srdeční zástava a časová náročnost operace přispívají ke zvýšenému riziku infekčních komplikací, které mohou být pro nemocného extrémně rizikové. Účinná antibiotická profylaxe je u nich nutností, přičemž volba použitých antibiotik je dána zvyklostmi pracoviště, vázanými většinou na lokální epidemiologickou situaci (5).

Některé kardiologické operace, při kterých není nutná srdeční zástava a otevření srdečních dutin, lze provést i bez použití mimotělního oběhu. Jedná se zejména o tzv. revaskularizace myokardu, při kterých je koronární anastomóza provedena na bijícím srdci s pomocí speciálního stabilizátoru. Eliminace přístroje pro mimotělní oběh může vést ke snížení zánětové odpovědi organismu, obvykle ale bývá technicky náročnější a lze provést pouze u pacientů s vhodným koronarografickým nálezem.

Při aortokoronární revaskularizaci myokardu se používá autologní štěp (vlastní žíla nemocného) k přemostění stenotických koronárních tepen. Tento štěp se obvykle odebírá z dolních končetin (bérec, stehno) a poté je našít na srdce a aortu. Vzhledem k další operační ráně a dalšímu kožnímu řezu zde existuje vyšší riziko bakteriální kontaminace, přenesené do oblasti mediastinu. Na kůži běžně se vyskytující stafylokoky jsou jedny z nejčastějších patogenů způsobujících peroperační infekční komplikace. Ampicilin v kombinaci se sulbaktamem je u těchto operací s výhodou používán pro svůj baktericidní účinek, široké antibakteriální spektrum a výhodné farmakokinetické vlastnosti.

Cílem práce bylo stanovit koncentraci ampicilinu v plazmě kardiologických pacientů podstupujících revaskularizaci myokardu bez použití extrakorporálního oběhu a výpočet jeho základních farmakokinetických parametrů. Ke stanovení koncentrace AMP byla využita vysokoučinná kapalinová chromatografie (HPLC) s UV VIS detekcí. Naše metoda vychází z již pu-

blikované literatury zabývající se stanovením koncentrací ampicilinu (2, 6), avšak byla provedena její optimalizace. K věcnému ověření správnosti naměřených dat byly provedeny výpočty základních individuálních farmakokinetických parametrů. Tato práce je první částí studie, která má za cíl popsat populační farmakokinetiku ampicilinu jako profylaktického antibiotika u pacientů podstupujících kardiologický operační výkon s použitím mimotělního oběhu.

Materiál a metody

Materiál

Sodná sůl ampicilinu byla zakoupena od firmy Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, USA). Jako interní standard byl použit cefalexin monohydrát (CEX) zakoupený od firmy Merck (Darmstadt, Německo). Acetonitril (ACN), methanol (MeOH) a voda (vše pro kapalinovou chromatografii) byly dodány od firmy VWR (Stříbrná Skalice, Česká republika). Dihydrogenfosforečnan draselný a 85% kyselina fosforečná byly zakoupeny od firmy Penta (Praha, Česká republika). Pro extrakci na pevné fázi (SPE) byly využity kolony Discovery DSC-18 od firmy Merck (Darmstadt, Německo). Pro odběr krve byly použity zkumavky VACUETTE 3 ml LH (Praha, Česká republika).

Pacienti a odběry vzorků

Do studie bylo zařazeno 20 pacientů (19 mužů a 1 žena) podstupujících kardiologický operační výkon – revaskularizaci myokardu bez použití mimotělního oběhu na bijícím srdci s použitím speciálního stabilizátoru. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1. Pacienti zařazení do studie vyjádřili svůj souhlas se zařazením a zpracováním dat v informovaném souhlasu, který byl součástí protokolu studie. Protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc 16. června 2016, č.j. 17-315-40A.

Před operačním výkonem byla zjištěna aktuální váha a výška pacientů a základní laboratorní parametry. Pro účely této práce byla použita aktuální hodnota plazmatické koncentrace kreatininu stanovená Oddělením klinické biochemie FN Olomouc a vypočtená hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) pomocí vzorce CKD-EPI. Zařazeným pacientům byla 60–30 minut před zahájením operačního výkonu aplikována i.v. bolusová dávka 3g přípravku Unasyn (2g AMP a 1g SUL). V předem stanovených intervalech (15, 30, 45, 60, 120, 180min po podání léčiva a v době ukončení operace) byly pacientovi odebrány 3 ml plné krve do vakuové zkumavky s lithium heparinem a odstaveny na led. Ihned po skončení operace byly vzorky přeneseny do laboratoře Ústavu farmakologie, kde byla odstředěním plné krve získána plazma.

Příprava roztoků

Zásobní roztoky AMP a CEX byly připraveny v koncentraci 1 000 mg/l, ze které byly následně ředěny do finálních koncentrací. Roztok CEX byl zředěn do finální koncentrace 30 mg/l a 240 mg/l. Přidáním příslušného objemu zásobního roztoku AMP ke kontrolní plazmě byly získány kalibrační vzorky. Kalibrační křivka pro AMP byla sestavena v rozsahu 2–18 mg/l a 10–300 mg/l.

Příprava vzorků

Ke 100 µl vzorku plazmy bylo přidáno 20 µl interního standardu o koncentraci 0,24 mg/ml, 50 µl 1 M kyseliny fosforečné a 50 µl vody. Po promíchání bylo 100 µl ze vzorku použito pro SPE extrakci. Nejprve byly kolony kondicionovány 1 ml 100% acetonitrilu a následně ekvilibrovány 1 ml vody. Poté bylo na kolonu nanášeno 100 µl vzorku a následně byla kolona promyta 2 ml vody. Pro eluci AMP a CEX byl zvolen 1 ml 70% acetonitrilu, zahřátého na 37 °C. Výsledný 1 ml

Tab. 1. Demografické a laboratorní charakteristiky pacientů (n = 20)

Parametr	Průměrná hodnota	Směrodatná odchylka
Věk (roky)	65	11
Výška (cm)	174	7
Váha (kg)	84	11
Plazmatická koncentrace kreatininu (µmol/l)	87	36
Odhadovaná glomerulární filtrace (ml/s.1,75 m ²)	1,19	0,3
Doba trvání operačního výkonu (min)	124	37