

# OPTIMALIZACJA PROFILAKTYCZNEGO DAWKOWANIA CEFAZOLINY W ZABIEGU POMOSTOWANIA AORTALNO-WIEŃCOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ FARMAKOKINETYCZNYCH

## Optimization of prophylactic cefazolin dosage in coronary artery bypass grafting surgery based on pharmacokinetic studies

dr n. med. Jolanta Bafeltowska<sup>1</sup>, mgr n. farm. Jolanta Pilarczyk<sup>1</sup>,  
Prof. dr hab. n. farm. inż. Ewa Buszman<sup>1</sup>,  
dr hab.n.med. Michał Krejca<sup>2</sup>,  
lek. med. Krzysztof Białek<sup>2</sup>, lek.med. Wojciech Czerwiński<sup>2</sup>,  
lek. med. Michał Guć<sup>2</sup>,  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. farm. inż. Ewa Buszman

<sup>2</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Bochenek

### STRESZCZENIE

Celem badań było wyznaczenie wartości parametrów farmakokinetycznych ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2}$ ) cefazoliny w surowicy krwi pacjentów ( $n=15$ ) podczas zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania cefazoliny profilaktycznie okołooperacyjnie na podstawie analizy wartości stężeń cefazoliny w próbkach surowicy krwi pobranych okołooperacyjnie zarówno w czasie krążenia pozaustrojowego (CPB) jak i po jego odłączeniu. Stężenie cefazoliny w próbkach surowicy krwi oznaczano metodą HPLC. Zastosowanie zweryfikowanego dawkowania zapewniło terapeutyczne stężenie cefazoliny w czasie trwania całego zabiegu CABG w odniesieniu do *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, a w czasie CPB także *Enterobacter* i *Serratia*. U niektórych pacjentów badanej grupy  $T_{1/2}$  cefazoliny w surowicy krwi był wydłużony zarówno w czasie CPB jak i po jego odłączeniu.

**Słowa kluczowe:** CABG, cefazolina, farmakokinetyka, profilaktyka antybiotykowa

### ABSTRACT

The aim of this study was to determine pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2}$ ) of cefazolin in patients' ( $n=15$ ) serum samples during coronary artery bypass grafting (CABG) procedure after modified cefazolin prophylactic dosing regimen both during cardiopulmonary bypass (CPB) and after CPB based on the values of cefazolin concentration in serum samples which were collected during the surgical procedure. HPLC method was used to cefazolin determination in serum samples. The administration of verified cefazolin dosage assured the therapeutic recommended range of cefazolin concentrations during CABG procedure for *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, during CPB also for *Enterobacter* and *Serratia*. In some patients of the examined group cefazolin  $T_{1/2}$  in serum was prolonged as well as during and after CPB.

**Key words:** CABG, cefazolin, pharmacokinetics, prophylactics of antibiotics

## Wstęp

Profilaktyka antybiotykowa stosowana w operacjach kardiologicznych jest powszechnie przyjętą metodą postępowania zapobiegawczego przyczyniającą się znacząco do zmniejszenia liczby infekcji [1,2]. Aktualnie prowadzone są badania, których celem jest ustalenie optymalnych schematów postępowania okołooperacyjnego prowadzących do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakażeń bakteryjnych. Ce-

lem nadrzędnym jest zapewnienie terapeutycznych stężeń antybiotyku przewyższających wartości stężeń minimalnych i bakterioobójczych patogennych bakterii w czasie trwania zabiegu oraz w okresie pooperacyjnym [1-6]. Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (coronary artery bypass grafting – CABG) jest jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów kardiologicznych. W leczeniu choroby wieńcowej stosowany jest u 98% pacjentów. Wystąpieniu powikłań infekcyjnych zabiegu CABG sprzyjają przede wszystkim

Punkt czasowy	Czas pobierania próbek surowicy krwi pacjentów	Stężenie cefazoliny w surowicy krwi [mg/l]
1	0,15 - 0,18 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> i po podłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	151,76±38,76 <sup>(3)</sup>
2	0,83 - 0,93 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> i 0,80 - 0,92 h po podłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	94,42±20,43
3	1,13 - 1,75 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> i 0,05 - 0,16 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	83,35±16,73
4	3,48 - 4,08 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> i 2,25 - 3,98 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	48,79±17,42
5	4,48 - 5,17 h po podaniu II dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup> i 3,12 - 4,98 h po odłączeniu CPB <sup>(2)</sup>	33,76±16,82 <sup>(4)</sup>
6	6,92 - 8,17 h po podaniu III dawki 1g cefazoliny i.v. <sup>(1)</sup>	16,53±11,05 <sup>(4)</sup>

Tabela I. Stężenie cefazoliny w surowicy krwi pacjentów w badanych punktach czasowych

<sup>(1)</sup> i.v. - podanie dożylnie<sup>(2)</sup> CPB - cardiopulmonary bypass – krążenie pozaustrojowe<sup>(3)</sup> C<sub>max</sub> - stężenie maksymalne<sup>(4)</sup> C<sub>min</sub> - stężenie minimalne

czynnikami związane z samą techniką operacyjną, a także obecność patogenów chorobotwórczych w organizmie pacjenta i w środowisku prowadzonego zabiegu [1,7,8]. Obszar operacji staje się drogą inwazji najczęściej dla takich szczepów jak: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia*. Wartości minimalnego stężenia hamującego (minimal inhibitory concentration – MIC) wzrost wymienionych patogenów wynoszą odpowiednio: 0,8; 0,5-4; 64; 12-64; 8-25; 100 µg/l [2-4,6]. Istotnym czynnikiem zwiększającym dodatkowo ryzyko infekcji jest konieczność stosowania krążenia pozaustrojowego (cardiopulmonary bypass – CPB). Zastosowanie CPB powoduje zmianę farmakokinetyki stosowanych leków, co ma szczególne znaczenie w prewencji antybiotykowej zabiegu CABG [1-3,7,8].

Powikłania infekcyjne operacji kardiologicznych stanowią poważny problem kliniczny, ich odsetek waha się w granicach 2,8-20,0%. Zakażenia pooperacyjne są przyczyną wydłużonej hospitalizacji pacjentów, a u 2% chorych prowadzą do śmierci [2-9]. Jednym z antybiotyków często stosowanych w profilaktyce zabiegów kardiologicznych jest cefazolina. O jej wyborze decyduje spektrum działania obejmujące patogeny będące najczęściej przyczyną zakażeń pooperacyjnych w kardiologii oraz zdolność penetracji m.in. do tkanki kostnej mostka. Aktualnie stosowane schematy dawkowania okołoperacyjnie cefazoliny w operacji CABG różnią się znacznie między sobą [1-4,7,8].

Celem pracy było oznaczenie wartości stężeń cefazoliny w badanych próbkach surowicy krwi pacjentów poddanych zabiegowi CABG po zastosowaniu zmodyfikowanego schematu dawkowania cefazoliny profilaktycznie okołoperacyjnie na podstawie analizy wyników wcześniej przeprowadzonych badań dotyczących wpływu krążenia pozaustrojowego na wahania stężeń leku w surowicy krwi [2]. Ponadto wyznaczono wartości parametrów farmakokinetycznych cefazoliny w czasie stosowania krążenia pozaustrojowego i po jego odłączeniu, oraz oceniono wartości stężeń cefazoliny w odniesieniu do MIC bakterii patogennych w okresie okołoperacyjnym

## Materiał i metody

Do badań wykorzystano surowicę krwi pacjentów, u których w okresie od grudnia 2005r. do marca 2007r. przeprowadzono zabieg CABG w I Katedrze i Klinice Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Badaniami objęto 15 pacjentów, w tym 13 mężczyzn i 2 kobiety w wieku od 45 do 76 lat, masa ciała wynosiła od 50,0 do 86,0 kg. Przed operacją wszyscy pacjenci zostali poddani podstawowym badaniom morfologicznym i biochemicznym, które pozwoliły wykluczyć jawną lub ukrytą niewydolność nerek, niewydolność wątroby, niedokrwistość lub cukrzycę. Schemat dawkowania cefazoliny zastosowany w badanej grupie pacjentów uwzględniał podanie: 1g cefazoliny dożylnie (i.v.) podczas indukcji anestezji; kolejnej dawki 1g cefazoliny i.v. po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego, oraz 1g cefazoliny i.v. po upływie 5h od wyłączenia aparatu płuco-serce. Krew do badań pobierano w 6 punktach czasowych. Uzyskaną surowicę przed analizą ilościową cefazoliny przechowywano w temp. -20°C. Stężenie cefazoliny w surowicy krwi pacjentów oznaczano metodą wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) w Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków Śląskiego Uniwersytetu Medycznego wg uprzednio dobranych warunków analizy chromatograficznej [9]. Charakter badań został zaakceptowany przez Terenową Komisję Etyki Badań Naukowych w Katowicach.

## Wyniki i omówienie

W badanej grupie 15 pacjentów w próbkach surowicy pobranych w kolejnych etapach zabiegu CABG oraz w okresie pooperacyjnym oznaczone wartości stężeń cefazoliny wynosiły od 151,76±38,76 do 16,53±11,05 mg/l. W Tabeli I zestawiono dane dotyczące czasu pobierania próbek surowicy krwi pacjentów do badań farmakokinetycznych, oraz wartości stężeń cefazoliny oznaczone w kolejnych punktach czasowych z uwzględnieniem stężeń maksymalnych (C<sub>max</sub>) i minimalnych (C<sub>min</sub>). W Tabeli II ujęto wartości stałej szybkości eliminacji (K<sub>el</sub>) i biologicznego okresu półtrwania (T<sub>1/2</sub>)

Grupa Badana	Parametry farmakokinetyczne cefazoliny w surowicy krwi po podaniu dożylnym II dawki			
	w czasie CPB(1)		po odłączeniu CPB(1)	
	Kel [h <sup>-1</sup> ] <sup>(2)</sup>	T <sub>1/2</sub> [h] <sup>(3)</sup>	Kel [h <sup>-1</sup> ] <sup>(2)</sup>	T <sub>1/2</sub> [h] <sup>(3)</sup>
Min	0,24955	0,91	0,23061	1,31
Max	0,79145	2,92	0,59603	3,00
Śr	0,54173	1,53	0,35930	2,10
SD <sup>(4)</sup>	0,21311	0,74	0,15347	0,71

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne cefazoliny w surowicy krwi pacjentów grupy badanej

(1) CPB - cardiopulmonary bypass, krążenie pozaustrojowe

(2) Kel - stała szybkości eliminacji

(3) T<sub>1/2</sub> - biologiczny okres półtrwania

(4) SD - standard deviation, odchylenie standardowe

cefazoliny w surowicy krwi pacjentów badanej grupy po podaniu drugiej dawki cefazoliny. Parametry wyznaczono w czasie krążenia pozaustrojowego i po odłączeniu CPB. Wyznaczone parametry farmakokinetyczne cefazoliny w surowicy krwi pacjentów grupy badanej po podaniu drugiej dawki 1g cefazoliny i.v. wynosiły odpowiednio: C<sub>max</sub> śr. 151,76±38,78 mg/l (**Tab.I.**, pkt czasowy 1.); C<sub>min</sub> śr. 33,76±16,82 mg/l (**Tab.I.**, pkt czasowy 5.); C<sub>min</sub> po podaniu trzeciej dawki 1g cefazoliny dożylnie śr. 16,53±11,05 mg/l (**Tab.I.**, pkt czasowy 6.); Kel w czasie CPB 0,54173±0,21311h<sup>-1</sup>, a T<sub>1/2</sub> 1,53±0,74h (**Tab.II.**). Po odłączeniu krążenia pozaustrojowego wymienione parametry wynosiły odpowiednio: K<sub>el</sub> 0,35930±0,15347h<sup>-1</sup>, a T<sub>1/2</sub> 2,10±0,71h (**Tab.II.**). Biologiczny okres półtrwania cefazoliny wg danych piśmiennictwa wynosi ok. 1,5h [6,8]. U 4 pacjentów T<sub>1/2</sub> był wydłużony w czasie stosowania CPB, po odłączeniu aparatu płuco-serce stwierdzono wydłużenie T<sub>1/2</sub> leku w surowicy krwi u 8 pacjentów.

Odnosząc dane dotyczące wartości stężeń cefazoliny w surowicy krwi pacjentów w kolejnych punktach czasowych 1. – 6. do wartości MIC następujących patogenów: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* oraz *Serratia* [2-4,6] stwierdzono, że zarówno w czasie stosowania CPB jak i po jego odłączeniu stężenie cefazoliny przekraczało wielokrotnie MIC *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* i *Escherichia coli*, przy czym w czasie CPB dodatkowo przekraczało MIC dla szczepów *Enterobacter* i *Serratia*. Wartości stężeń antybiotyku oznaczone w próbkach surowicy pobranych pod koniec przedziału dawkowania w okresie pooperacyjnym średnio nie przekraczały 16,53 mg/l stanowiąc zabezpieczenie przed *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*, częściowo *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis*. Należy rozważyć skrócenie przedziału czasowego obejmującego podawanie kolejnych dawek antybiotyku w okresie pooperacyjnym do 5 - 6h celem zapewnienia stężeń terapeutycznych w okresie narażenia na infekcję.

Zmiana farmakokinetyki leków w czasie operacji CABG jest konsekwencją wzrostu objętości krwi, rozcieńczenia surowicy, wiązania białek do elementów aparatu płuco-serce, oraz zastąpienia wiązania lek-białko przez wolne kwasy tłuszczowe, których gwałtowne uwalnianie następuje po po-

daniu heparyny [1-3,7]. Wydłużenie czasu trwania zabiegu i stosowania CPB oraz przeprowadzenie transfuzji krwi podczas operacji są kolejnymi czynnikami powodującymi zmianę farmakokinetyki stosowanych leków i determinującymi stopień narażenia pacjenta na infekcję [3]. By jednoznacznie potwierdzić skuteczność zastosowanego profilaktycznie schematu dawkowania cefazoliny w zabiegu CABG niezbędne jest kontynuowanie badań farmakokinetycznych w badanej populacji pacjentów.

## Wnioski

1. Modyfikacja schematu dawkowania cefazoliny zastosowanej profilaktycznie w zabiegu CABG polegająca na podaniu 1g cefazoliny dożylnie podczas indukcji anestezji, kolejnej dawki 1g cefazoliny i.v. po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego, oraz 1g cefazoliny i.v 5h po odłączeniu CPB zapewniła terapeutyczne stężenie cefazoliny w czasie trwania całego zabiegu w odniesieniu do *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, a w czasie CPB także dla *Enterobacter* i *Serratia*.
2. Podczas zabiegu CABG u niektórych pacjentów stwierdzono wydłużenie T<sub>1/2</sub> cefazoliny w surowicy krwi zarówno w czasie CPB jak i po jego odłączeniu.

## Piśmiennictwo

1. Eagle K.A. i wsp.: ACC/AHA Guidelines for coronary artery bypass graft surgery executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 1999; 100: 1464-1480.
2. Krejca M. i wsp.: Cefazolina w profilaktyce zabiegów kardiochirurgicznych - wpływ zastosowania krążenia pozaustrojowego na wahania stężeń leku w surowicy krwi. *Pol. Przegl. Chir./ Pol. J. Surg.* 2006; 78: 873-886.
3. Fellingner E.K., Leavit B.J., Herbert J.C.: Serum levels of prophylactic cefazolin during cardiopulmonary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 1187-90.

4. Finkelstein R. i wsp.: Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in setting of high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 1232: 326-332.
5. Salminen U.S. i wsp.: Ceftriaxon versus vancomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 287-290.
6. Slama T.G. i wsp.: Randomized comparison of cefamandole, cefazolin, and cefuroxime prophylaxis in open-heart surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; 29: 5: 744-747.
7. Caffarelli A.D. i wsp.: Plasma cefazolin levels during cardiovascular surgery: Effects of cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 1338-1343.
8. Zanetti G., Giardina R., Platt R.: Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7: 828-831.
9. Bafeltowska J. i wsp.: Zastosowanie ekstrakcji cieczy-ciało stałe (SPE) i techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) do oznaczania cefazoliny w surowicy krwi. XIX Naukowy Zjazd P.T.Farm., Wrocław 22-24 września 2004, Streszczenia Tom I: 250-251.

Badania finansowane przez Śląski Uniwersytet Medyczny