

limit, který má za následek středně závažné nebo závažné nežádoucí účinky, jako je nauzea, bolest břicha, zvracení, selhání ledvin a neutropenie. Pro zvýšení rizika neurotoxicity byla navržena maximální koncentrace vyšší než 50 mg/l (16). Na rozdíl od sérových koncentrací CMMG, kde bylo prokázáno, že hodnoty vyšší než 2,4 mg/l představují riziko neurotoxicity, však dosud nebylo dosaženo konsenzu ohledně referenčního rozmezí pro minimální a maximální sérové koncentrace ACV. Nicméně je důležité si také uvědomit, že interpretace koncentrací CMMG závisí na indikaci léčby. Zatímco vyšší koncentrace CMMG mohou být přijatelné pro léčbu herpetické encefalitidy, nižší koncentrace mohou být nepřijatelné pro profylaxi postherpetické neuralgie. Užitečnost léčby ACV u jednotlivých pacientů by proto měla být vyhodnocena s ohledem na účinnost a závažnost léčby oproti riziku nežádoucích účinků.

Individuální sledování sérových koncentrací ACV a CMMG v kombinaci s využitím Bayesovského populačního modelování je užitečným nástrojem pro úpravu dávky ACV, což napomáhá optimalizaci terapie, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy (5, 11–13, 16). Bohužel hodnoty vztahující se k možnému referenčnímu rozmezí jsou zejména u ACV uváděny v literatuře různými autory nekonzistentně (tab. 1) (8, 12, 16–23).

Vlastní výsledky z prospektivní studie (5)

Na našem pracovišti (Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava) jsme provedli prospektivní studii, ve které byly analyzovány

údaje od 27 pacientů léčených ACV v období od června 2019 do října 2021 na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. ACV byl podáván intravenózně, délka infuze byla 1 hodina. Pacienti byli většinou hospitalizováni na standardním oddělení, počáteční dávkování ACV a případná úprava dávky byla provedena na základě renálních funkcí pacientů a na uvážení ošetřujícího lékaře. Dle klinického stavu pacienta a rozhodnutí ošetřujícího lékaře byla provedena nitrožilní hydratace. Celkové sérové koncentrace ACV a CMMG byly analyzovány na našem pracovišti metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (24).

Vzorky krve byly odebírány mezi 4. a 10. dnem (medián 5 dní) po zahájení léčby před ranní dávkou („údolní“ koncentrace) a 1–40 min (medián 30 min) po ukončení infuze („maximální“ koncentrace). Pro statistické výpočty byla pro vzorky s koncentracemi nižšími než spodní mez kvantifikace (LLOQ) použita poloviční hodnota koncentrace LLOQ. Zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti (CL/F) byla vypočtena pro ACV následovně: $CL/F \text{ (l/kg)} = \text{denní dávka (mg/kg)} / \text{údolní koncentrace ACV v séru (mg/l)}$. Pacienti byli rozděleni do dvou podskupin podle hodnot odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR; pod a nad 1 ml/s/1,73 m²) stanovené v místní biochemické laboratoři (referenční rozmezí = 1,00–2,35 ml/s/1,73 m²) a získané z nemocničního informačního systému v době odběru vzorků koncentrace ACV. Věk, hmotnost a výška pacientů, dávkování ACV, hodnota CL/F a sérové koncentrace ACV a CMMG a jejich poměry byly porovnány mezi pacienty s normální a sníženou funkcí ledvin. Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového

kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru ke stanovení koncentrací ACV byly porovnány s údaji získanými před zahájením léčby ACV. Byl hodnocen vztah mezi koncentracemi ACV a CMMG a dávkou ACV, koncentrací kreatininu v séru, koncentrací močoviny v séru a eGFR. Také jsme analyzovali vztah mezi údolními a maximálními koncentracemi ACV a CMMG.

Pacienti v podskupině se sníženou funkcí ledvin byli výrazně starší, menší a s nižší tělesnou hmotností a dostávali významně nižší dávku ACV. Avšak i při podávání nižších dávek ACV byly údolní koncentrace ACV a obě koncentrace CMMG významně vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin. Poměr sérových koncentrací CMMG/ACV byl také vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin jak před (údolní koncentrace), tak po (maximální koncentrace) podání ACV. Ve studii nebyla nalezena žádná korelace mezi sérovými koncentracemi ACV a CMMG a denní dávkou ACV i dávkou na kilogram tělesné hmotnosti. Co se týká funkce ledvin, údolní i maximální koncentrace ACV vykazovaly významnou inverzní korelaci pouze s eGFR získanou v době odběru vzorků koncentrací ACV. Naproti tomu byla nalezena významná korelace mezi údolními koncentracemi CMMG a koncentracemi kreatininu v séru, koncentracemi močoviny v séru a eGFR shromážděnými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Byla také prokázána významná korelace mezi maximálními koncentracemi CMMG a koncentracemi močoviny v séru, stejně jako eGFR získanými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Jako známku nefrotoxicity jsme pozorovali zvýšení sérových koncentrací kreatininu o $\geq 40 \mu\text{mol/l}$

Tab. 1. Přehled literatury

Literatura	Diagnóza	ACV-C _{trough} (mg/l)	ACV-C _{max} (mg/l)	CMMG (mg/l)
Abdul-Aziz MH, a kol. (17)	kriticky nemocní pacienti	2,0–4,0		
Cies JJ, a kol. (18)	život-ohrožující HSV infekce u novorozenců	$\geq 3,0$		
Euler M, a kol. (19)	herpetická encefalitida	$< 2,3$	20,7	C _{trough} 0,48–1,44
Lycke J, a kol. (20)	roztřesená skleróza		0,4–2,0	
Yang HH, a kol. (21)	infekce herpes zoster	0,12–10,8		
Helldén A, a kol. (12)	herpetické infekce u dospělých pacientů			$< 2,4$
Abdalla, a kol. (16)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,56$ (HSV) $> 1,125$ (VZV)	25,0	
Schulz M, a kol. (22)	infekce herpes zoster	0,4–1,5	5,0–15,0	
Feldman S, a kol. (23)	infekce herpes zoster	$< 2,5$ –4,5		
Maximova N, a kol. (8)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,5$	$< 25,0$	

ACV – acyklovir; CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin; C_{trough} – údolní sérová koncentrace; C_{max} – maximální sérová koncentrace; HSV – herpes simplex virus; VZV – varicella-zoster virus (8, 12, 16–23)