

Seznam zkratk:

8-OH-ACV – 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxy-methyl) guanin
 ACV – acyklovir
 ADH – alkohol dehydrogenáza
 ALDH – aldehyd dehydrogenáza
 AUC – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase
 C_{max} – maximální sérová koncentrace
 C_{trough} – údolní sérová koncentrace
 CL/F – zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti
 CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin
 CNS – centrální nervový systém
 eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace
 HSV – herpes simplex virus
 LLoQ – spodní mez kvantifikace
 NUDT15 – nukleotidová difosfatáza
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 T_{IC50} – doba, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace
 VZV – varicella-zoster virus

Úvod

Lidské herpesviry, jako je virus herpes simplex typu 1 a 2 (HSV1 a 2), virus varicella-zoster (VZV) a cytomegalovirus patří mezi celosvětově nejběžnější patogeny. Zůstávají v těle hostitele po celý život, s klinickými projevy od asymptomatických, mírných a samoodeznívajících až po těžké a život ohrožující. Herpesviry mohou způsobit přetrvávající kožní léze, závažné orgánové infekce (ezofagitida, meningitida, závažné neurologické následky, zápal plic a zánět jater) a diseminované onemocnění u imunokompromitovaných hostitelů (příjemci solidních orgánů, příjemci transplantovaných krvetvorných buněk, jedinci infikovaní virem imunodeficiency) a jsou také zodpovědné za vrozenou infekci a/nebo neonatální infekci (1).

Éra antivirových léčiv začala s jododeoxyuridinem, který se v roce 1963 stal prvním antivirovým léčivem používaným lokálně k léčbě keratitidy vyvolané virem herpes simplex. Acyklovir (ACV) byl objeven na počátku 70. let 20. století a poprvé byl schválen pro použití v roce 1982. Patří mezi nukleosidová analoga, která tlumí výskyt symptomů, vylučování virů a frekvenci propuknutí příznaků. Tato léčiva mohou být použita jako supresivní terapie, preemptivní

terapie a profylaxe přizpůsobená riziku onemocnění. ACV je syntetický acyklický analog guaninu, v současnosti dostupný v topických, perorálních a intravenózních formách, který je používán po celém světě k prevenci a léčbě infekcí způsobených herpetickými viry, jako jsou HSV a VZV (1). Intracelulárně dochází k jeho fosforylaci virovými kinázami na monofosfátové metabolity, které jsou dále přeměněny na trifosfátové nukleotidy. Ty jsou aktivní formou ACV, která inhibuje virovou DNA polymerázu, a je tak přímo zodpovědná za antivirové účinky ACV. Nukleotid difosfatáza NUDT15 inaktivuje tyto metabolity jejich přeměnou z trifosfátových na monofosfátové nukleotidy, a proto je ztráta NUDT15 spojena s vyšší koncentrací aktivních metabolitů a zvýšenou účinností léčiva in vitro a in vivo. Asociace genotypu NUDT15 s účinností ACV je vysoce relevantní, proto genetický polymorfismus NUDT15 může přispívat k interindividuální variabilitě terapeutických účinků ACV (2).

Farmakokinetika ACV

Po perorálním podání má ACV velmi nízkou biologickou dostupnost, a to asi 15–30 % podané dávky (3). Orální valaciclovir je pro léčivo, které podléhá prvnímu průchodu střevním a/nebo hepatálním metabolismem za vzniku aktivní části acykloviru a L-valinu s vysokou biologickou dostupností, která je několikrát vyšší než u perorálního ACV (4). Vazba ACV na proteiny je v rozmezí 9 % až 33 %. Distribuční objem molekuly ACV je velký a umožňuje dobrou penetraci do tkání, včetně centrálního nervového systému (CNS), čímž dosahuje vysoké koncentrace v mozkomíšním moku (3). U lidí je ACV podroben minimálnímu metabolismu. Přibližně 5–15 % ACV je metabolizováno v játrech alkoholdehydrogenázou (ADH) na ACV-aldehyd, který je následně metabolizován přes aldehyddehydrogenázu (ALDH) na hlavní metabolit 9-(karboxymethoxymethyl) guanin (CMMG). Aldehydoxidáza metabolizuje ACV na 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanin (8-OH-ACV). U pacientů bez selhání ledvin se 62,1–91,0 % intravenózního ACV vylučuje močí v nezměněné formě, 8,5–14,1 % jako CMMG a méně než 0,2 % jako metabolit 8-OH-ACV. Hlavní cestou eliminace ACV je renální exkrece, která zahrnuje glomerulární

filtraci a aktivní tubulární sekreci. U pacientů s renálním selháním závisí eliminace ACV více na metabolické dráze, která obvykle představuje malý podíl eliminace ACV. Stupeň této závislosti se zvyšuje s klesající funkcí ledvin, kdy se větší část dávky ACV vylučuje močí jako CMMG (5, 6). ACV má biologický poločas 2 až 3 h u jedinců s normální funkcí ledvin a 20 h u pacientů s terminálním renálním onemocněním (7).

ACV se vyznačuje vysokou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, která je patrná zejména u mladších pacientů a souvisí se změnami renálních funkcí během prvních měsíců po narození a tělesnou hmotností napříč věkem. Kromě toho může být za další příčinu variability farmakokinetiky a klinického výsledku léčby považován genetický stav pacienta. Genetický polymorfismus byl prokázán nejen u NUDT15 (2, 8), ale také u metabolizujících enzymů ADH a ALDH (9). Významná variabilita farmakokinetiky ACV však byla prokázána nejen mezi pacienty, ale i v rámci jednotlivých pacientů léčených ACV (8).

Nežádoucí účinky ACV

ACV je často používán a vyznačuje se dobrou obecnou tolerancí. Navzdory svému příznivému bezpečnostnímu profilu však může způsobit systémové nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita a neurotoxicita (3).

Renální intratubulární ukládání krystalů ACV nebo jeho přímá tubulární toxicita jsou hlavními mechanismy nefrotoxicity u pacientů léčených intravenózním ACV. Naproti tomu perorální použití ACV není spojeno se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Po zavedení ACV do klinické praxe byla ACV indukovaná nefrotoxicita hlášena u 10–48 % pacientů; v posledních letech však incidence klesla na 18–21 %, což může souviset s úpravou dávky, pomalou infuzí ACV a adekvátní intravenózní hydratací pacienta. Preexistující onemocnění ledvin, vyšší věk, obezita, hypertenze, delší trvání léčby a současné užívání nefrotoxických léčiv jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity vyvolané ACV. Monitorování funkce ledvin a úprava dávky ACV je nezbytná u pacientů s poruchou funkce ledvin, aby se zabránilo riziku kumulace vedoucí ke koncentraci toxického léčiva a jeho metabolitu (6, 10). Na druhou stranu je důležité si uvědomit, že široká intra-