

a interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Úpravy dávkování jsou v současné době uváděny pouze pro poruchu funkce ledvin a existuje jen málo doporučení pro pacienty se zvýšenou renální funkcí. Zvýšená renální clearance s incidencí 16–80 % je častým jevem u kriticky nemocných pacientů a je charakterizována zvýšenou clearancí kreatininu a eliminací léčiv vylučovaných ledvinami. U těchto pacientů často neexistuje doporučení k úpravě dávkování tohoto typu léčiva (5).

Neurotoxicita vyvolaná ACV je málo známý a vzácný nežádoucí účinek, který se může vyskytnout hlavně u pacientů v pokročilém věku (> 65 let), s poruchou funkce ledvin (akutní nebo chronické selhání ledvin) a vysokými dávkami ACV. Clearance ACV je primárně renální a ACV dobře prochází hematoencefalickou bariérou; proto může pokles glomerulární filtrace zvýšit jeho koncentraci v mozkomíšním moku a vyústit v neurotoxicitu. Existují však kazuistiky popisující symptomy poškození CNS i u subjektů bez selhání ledvin. Predisponujícími faktory jsou dále souběžná léčba jinými neurotoxicitními léčivy a těžká onemocnění. Symptomy neurotoxicity byly také hlášeny u pacientů léčených ACV s různými malignitami a u příjemců transplantované kostní dřeně. Příznaky neurotoxicity byly pozorovány po intravenózní i perorální léčbě ACV. Navzdory skutečnosti, že mechanismus neurotoxicity ACV není zcela jasný, navrženou hypotézou je buněčná alterace prostřednictvím inhibice DNA polymerázy na mitochondriální úrovni. Nejcharakterističtější jsou neuropsychiatrické symptomy jako zmatenost, změněná úroveň vědomí, halucinace, závratě, ospalost, strnulost, kóma, agitovanost, dysartrie, třes a myoklonus (3, 11–13).

Helldén a kol. zaznamenali několik případů tzv. Cotardova syndromu jako nežádoucí lékové reakce na ACV a jeho proléčivo valaciklovir. Jules Cotard poprvé popsal svůj eponymní syndrom, vzácný psychiatrický stav se silnými myšlenkami na smrt, v 80. letech 19. století (14). Pacienti švédských autorů uváděli, že cítí své tělo jako neznámé, popisovali pocit odříznutí od okolního světa, měli úzkost, strach, nezřetelnou řeč a zrakové a sluchové

halucinace a věřili, že jsou mrtví. Měli také potíže s chůzí, křičeli a vypadali vyděšeně. Pocit smrti se objevoval opakovaně a pacienti byli přesvědčeni, že všichni kolem nich jsou nebezpeční. Po odeznění Cotardova syndromu následoval tzv. hemineglect syndrom, podobný syndromu mimozemské ruky. Cotardův syndrom je spojován s těžkým somatickým stresem a také s obecnými a lokalizovanými mozgovými patologiemi. Nález hlášený Heldenem a kol. přidávají nežádoucí reakci na antivirotikum jako další příčinu a poskytují vodítko k možnému neuropsychiatrickému původu syndromu. Lékaři by si měli být vědomi souvislosti mezi poruchami tělesného schématu a (val)aciklovirem (11–14). VZV je jedním z častějších virových agens způsobujících infekci CNS, která se může projevit jako aseptická meningitida, encefalitida, myelitida a vaskulopatie. ACV se používá k léčbě těchto infekcí, nicméně ACV může mít neurotoxické účinky, které mohou napodobovat projevy onemocnění CNS způsobené varicella zoster virem. Proto je u pacientů s infekcí VZV léčných ACV a neurologickými příznaky velmi obtížné provést správnou diferenciální diagnostiku neurotoxicity s ohledem na virovou encefalitidu. Přesné rozlišení mezi VZV encefalitidou a neurotoxicitou vyvolanou ACV je zvláště důležité vzhledem k různým strategiím léčby (15). Klinicky mohou být symptomy CNS způsobené léčbou ACV chybně interpretovány jako symptomy herpetické encefalitidy, což přispívá k rozhodnutí lékaře zvýšit dávku ACV spíše než ji snížit. Poškození pacienti s Cotardovým syndromem a renálním selháním by měli být pokud možno odesláni na dialyzační jednotku, nikoli na psychiatrické oddělení (11–14).

Neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména zmatenost, somnolence a halucinace, byly pozorovány jako nejčastější neurologické projevy neurotoxicity ACV, a to především u pacientů s poruchou funkce ledvin. Naproti tomu virová encefalitida je charakterizována přítomností horečky, bolesti hlavy, meningeálních symptomů, jako je ztuhlost krku a kranální neuropatie. Přítomnost pleocytózy a pozitivní polymerázová řetězová reakce (PCR) nebo protilátky proti VZV v mozkomíšním moku jsou také indikátory virové infekce. Na druhou stranu byly také dokumentovány

falešně pozitivní výsledky s panelem molekulární PCR (15). Neurotoxicita se objevuje po 3 dnech léčby a zcela odezní během 1–5 dnů po vysazení ACV v závislosti na tom, zda pacient podstupuje dialýzu, zatímco encefalitida se objevuje 7 dní po objevení se kožních lézí (3, 15). Ve srovnání s nefrotoxicitou byla neurotoxicita popsána v menší míře. Kombinovaná souběžná kombinace ACV indukované nefro- a neurotoxicity byla již také uvěřena (4).

Základem léčby ACV indukované toxicity je jeho vysazení, v některých případech může být nutná další eliminace dialýzou (3). Hemodialýza, hemofiltrace a hemodiafiltrace jsou mimotělní postupy, které jsou účinné při odstraňování ACV z důvodu jeho malé molekulové hmotnosti (225 Da), slabé vazby na plazmatické proteiny, malému distribučnímu objemu v ustáleném stavu a vysoké rozpustnosti ve vodě (4).

Farmakodynamika a terapeutické monitorování koncentrací ACV

ACV se vyznačuje časově závislým účinkem. Jeho účinnost při léčbě infekcí HSV a VZV je spojena s plochou pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) a dobou, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace ($T > IC_{50}$). Cílová hodnota $T > IC_{50}$, která byla navržena, je 50 % dávkovacího intervalu. Existuje však spor o to, který z těchto farmakodynamických parametrů je nejdůležitější pro predikci klinického úspěchu. Navzdory skutečnosti, že ACV je na trhu k dispozici již mnoho let a úspěšná léčba pacientů využívající plazmatické koncentrace ACV jako vodítko léčby byla prezentována již v 90. letech 20. století, stále existují omezené údaje spojující expozici ACV s klinickou účinností a toxicitou (5, 6).

Již dříve bylo prokázáno, že sérová koncentrace CMMG je vždy zvýšena u pacientů s neurotoxicitou indukovanou ACV, zejména u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin. Ve Švédsku se měření koncentrací CMMG používá jako marker ACV indukované toxicity od roku 1994 a pomohlo mnoha švédským lékařům rozlišit mezi ACV neurotoxicitou a symptomy infekční virové encefalitidy (6, 11–13). Maximální koncentrace ACV v plazmě nad 25 mg/l bývá uváděna jako