

nebo 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou pouze u jednoho pacienta (4 % ze studijní skupiny). Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru koncentrací ACV nebyly statisticky odlišné od hodnot získaných před zahájením léčby ACV. Ve studii byl dále demonstrován 10násobný rozdíl ve zdánlivé clearance ACV mezi jednotlivými pacienty (3,1 až 30,4 l/kg).

Došli jsme k závěru, že široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Potvrdili jsme také, že sérové koncentrace potenciálně neurotoxického metabolitu CMMG významně korelují s markery renálních funkcí, zejména s hodnotami eGFR naměřenými během léčby ACV. Kromě výše uvedených výsledků jsme později analyzovali údaje získané od pacientů užívajících perorální ACV. Základní charakteristika obou studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný ACV) a podrobnosti o léčbě jsou uvedeny v tabulce 2; markery renál-

ních funkcí získané před první dávkou ACV a v době odběru vzorků koncentrace ACV, údolní a maximální sérové koncentrace ACV a CMMG a zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti jsou uvedeny v tabulce 3. Několik příkladů z rutinního terapeutického monitorování ACV prováděného na našem pracovišti jsou znázorněny v grafech 1–4. Pro farmakokinetickou analýzu byl použit software MWPharm 3.30; referenční rozmezí $ACV C_{trough} = 0,1–10,8 \text{ mg/l}$, $C_{max} \leq 20,3 \text{ mg/l}$, CMMG před i po podání $< 2,4 \text{ mg/l}$.

Závěr

ACV je účinným léčivem používaným k prevenci a léčbě infekcí způsobených HSV a VZV, avšak vykazuje vysokou intra- a interindividuální variabilitu týkající se farmakokinetických parametrů a léčebné odpovědi. Jeho rizikem je vysoký potenciál nefrotoxicity a neurotoxicity u pacientů se sníženou funkcí ledvin; proto je úprava dávky na základě renálních funkcí důležitá, a to zejména u pacientů s oligurií a podstupujících dialýzu. Příznaky neurotoxicity způsobené léčbou ACV

možou být chybně interpretovány jako příznaky herpetické encefalitidy. Přesné rozlišení mezi těmito dvěma příčinami neuropsychiatrických symptomů je zvláště důležité vzhledem k různým léčebným strategiím. Stanovení sérových koncentrací CMMG může pomoci odlišit neuropsychiatrické nežádoucí účinky ACV od příznaků jakékoli formy encefalitidy. V případě neurotoxicity vyvolané ACV hemodialýza účinně zmírňuje nežádoucí účinky ovlivňující CNS a snižuje sérové koncentrace ACV a CMMG.

Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Terapeutické monitorování ACV a CMMG, kombinující měření koncentrace obou látek v séru s využitím Bayesovského populačního modelování, může být užitečným nástrojem pro optimalizaci farmakoterapie tímto antivirotem, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO-FNOs/2019.

Tab. 2. Základní charakteristika studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný acyklovir) a podrobnosti o léčbě

	Den odběru	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	Výška (cm)	Dávka (mg/den)	Dávka (mg/kg/den)
Intravenózní podání (počet = 27)						
Medián rozmezí	5 4–10	76 14–93	74 55–118	170 150–195	2 250 650–2 700	29,2 9,6–32,1
Průměr ± SD	5 ± 2	70 ± 20	78 ± 16	169 ± 11	1 980 ± 529	25,6 ± 6,5
Perorální podání (počet = 7)						
Medián rozmezí	5 4–7	81 29–84	72 50–102	165 150–172	4 000 2 000–4 000	50,6 23,5–80,0
Průměr ± SD	5 ± 1	67 ± 21	75 ± 17	163 ± 8	3 486 ± 886	49,9 ± 20,0

Tab. 3. Koncentrace kreatininu v séru a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) získané před první dávkou acykloviru (čas „1“) a v době odběru vzorků koncentrace acykloviru (čas „2“); údolní (C_{trough}) a maximální (C_{max}) sérové koncentrace acykloviru (ACV) a 9-karboxymethoxymethylguaninu (CMMG) a jejich poměr; zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti (CL/F)

	Kreatinin 1 (μmol/l)	Kreatinin 2 (μmol/l)	eGFR 1 (ml/s/1,73 m ²)	eGFR 2 (ml/s/1,73 m ²)	ACV C_{trough} (mg/l)	ACV C_{max} (mg/l)	CMMG C_{trough} (mg/l)	CMMG C_{max} (mg/L)	CMMG/ACV poměr C_{trough}	CMMG/ACV poměr C_{max}	CL/F (l/kg)
Intravenózní podání											
Počet	27	27	27	27	26	25	26	25	26	25	26
Medián rozmezí	88 43–153	83 43–152	1,09 0,42–2,31	1,17 0,43–2,27	2,4 0,8–7,6	14,0 6,3–25,7	0,85 0,12–2,30	1,30 0,47–2,70	0,32 0,07–0,63	0,11 0,03–0,24	10,4 3,1–30,4
Průměr ± SD	91 ± 27	87 ± 25	1,14 ± 0,45	1,19 ± 0,45	3,0 ± 1,9	14,2 ± 5,0	0,89 ± 0,61	1,45 ± 0,71	0,31 ± 0,16	0,11 ± 0,05	11,4 ± 6,5
Perorální podání											
Počet	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
Medián rozmezí	69 48–221	65 49–185	1,19 0,38–2,13	1,36 0,47–2,12	1,7 0,4–3,8	2,1 0,6–2,8	0,47 0,03–1,40	0,35 0,06–0,79	0,30 0,08–0,42	0,16 0,10–0,28	38,6 13,1–69,4
Průměr ± SD	93 ± 59	83 ± 47	1,20 ± 0,56	1,29 ± 0,52	1,8 ± 1,2	2,0 ± 0,8	0,57 ± 0,47	0,38 ± 0,24	0,28 ± 0,14	0,17 ± 0,06	37,7 ± 22,4