

Wirusy z rodziny *Herpesviridae* (wirus opryszczki – HSV, wirus ospy wietrznej i półpaśca – VZV, wirus cytomegalii – HCMV) są powszechnie występującymi patogenami człowieka. Ocenia się, że ok. 50–80 proc. dorosłej populacji jest zakażonych HSV-1, a 60–90 proc. – HCMV. Zakażenia spowodowane przez wirusy z tej rodziny u osób bez zaburzeń odporności przebiegają zwykle bezobjawowo. Natomiast stanowią one szczególnie trudny problem kliniczny u chorych z upośledzoną odpornością, których liczba stale się zwiększa z powodu dynamicznego rozwoju chemio- i radioterapii przeciwnowotworowej, transplantologii oraz rosnącej liczby zakażonych HIV. Zakażenia wirusowe mają zwykle u tych chorych ciężki – często groźny dla życia przebieg. Leki przeciwwirusowe, jak acyklowir (ACV), gancyklowir (GCV) czy foskarnet (PFA) są szeroko stosowane w praktyce klinicznej u osób z obniżoną odpornością. Ich zastosowanie jest niekiedy ograniczone z powodu działań niepożądanych. Ponadto przewlekłe stosowanie leków przeciwwirusowych, szczególnie w monoterapii, może prowadzić do stopniowego narastania oporności. Z tego powodu stale poszukiwane są nowe leki o wyższej aktywności przeciwwirusowej, a jednocześnie mniejszej toksyczności i lepszej biodostępności. Opracowanie to zawiera wiadomości dotyczące nowych leków przeciwwirusowych, zarówno już stosowanych w praktyce klinicznej, jak i pozostających jeszcze w fazie badań klinicznych stosowanych przeciwko:

- ▶ wirusom opryszczki (HSV 1 i 2) oraz wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – pencyklowir, famcyklowir, walacyklowir, briwudyna,
- ▶ ludzkiemu wirusowi cytomegalii (HCMV) – walgancyklowir, fomirwisen, cidofowir, maribawir, to-meglowir.

Słowa kluczowe: upośledzenie odporności, *Herpesviridae*, *Picornaviridae*, wirusy grypy typu A i B.

Nowe leki przeciwwirusowe

New antiviral compounds

Elżbieta Wiater, Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Wirusy z rodziny *Herpesviridae*, tj. HSV, VZV, HCMV, są powszechnie występującymi patogenami człowieka. Ocenia się, że ok. 50–80 proc. dorosłej populacji jest zakażonych HSV-1 [1] i 60–90 proc. populacji wirusem HCMV [2]. U osób bez zaburzeń odporności zakażenia te (zarówno pierwotne, jak i nawrotowe) przebiegają zwykle bezobjawowo. Istotnym i ciągle nierozwiązanym problemem klinicznym pozostają zakażenia wirusowe u chorych z niedoborami odporności. Po pierwsze – z uwagi na stale wzrastającą liczbę chorych z upośledzoną odpornością, tj. zakażonych wirusem HIV, poddanych intensywnemu leczeniu chemio- i radioterapeutycznemu oraz chorych po przeszczepieniu narządów, którzy są przewlekłe leczeni immunosupresyjnie. Po drugie – z uwagi na pełnoobjawowy charakter tych zakażeń, ciężki – często groźny dla życia przebieg. Śródmiąższowe zapalenie płuc o etiologii HCMV u chorych po autotransplantacji własnych komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej (auto-PBSCT) może powodować śmiertelność rzędu 30–70 proc. [2]. Ponadto profilaktyczne stosowanie leków przeciwwirusowych przewlekłe (często w monoterapii) prowadzi do stopniowo narastającej oporności wirusów, którą ocenia się obecnie na 4–7 proc. [3, 4].

Poszukiwania nowych leków przeciwwirusowych uzasadniają ograniczone możliwości ich stosowania z powodu działań niepożądanych,

jak: mielotoksyczność w przebiegu leczenia gancyklowirem (GCV), czy jego niewielka biodostępność po podaniu doustnym (stąd konieczność stosowania drogą dożylną), czy nefrotoksyczność foskarnetu (PFA) [5].

Najliczniejszą grupę obecnie stosowanych w praktyce klinicznej leków przeciwwirusowych stanowią syntetyczne analogi naturalnych nukleozydów. Większość z nich to proleki, które stają się aktywne w wyniku fosforylacji katalizowanej przez odpowiednie (swoiste dla poszczególnych wirusów) kinazy białkowe. Trójfosforany syntetycznych analogów nukleozydów, jak ACV, GCV hamują wirusową polimerazę DNA, konkurując z trójfosforanami naturalnych nukleozydów zatrzymują ich wbudowywanie do wirusowego DNA [1, 5].

Miejscem uchwytu dla foskarnetu jest również polimeraza DNA, ale jest on jej bezpośrednim inhibitorem, kompetycyjnie blokując miejsce wiążące pirofosforan [5].

Najprostszą i najszybszą drogą poszukiwania nowych leków przeciwwirusowych o większej aktywności i biodostępności, a jednocześnie mniejszej toksyczności jest opracowanie nowych form recepturowych już znanych preparatów. Przykładem tego mogą być walacyklowir i walgancyklowir, które powstały w wyniku połączenia cząsteczek macierzystych leków (tj. ACV i GCV) z waliną, co znacznie poprawiło lipofilność tych związków i zdecydowanie poprawiło ich biodostępność po podaniu doustnym [5].

The viruses from Herpesviridae family (*Herpes simplex virus* – HSV, *Varicella-zoster virus* – VZV and *Human cytomegalovirus* – HCMV) are common human pathogens. It is estimated that about 50-80% of adult population is infected by HSV-1 and 60-90% by HCMV. In the immunocompetent host, infections caused by Herpesviridae family viruses are usually asymptomatic. However, they create very serious and difficult clinical problems in immunocompromised patients. Frequencies of viral infections are constantly increasing because of the dynamic development of the anticancer chemo- and radiotherapy, the organ transplantation and the increasing number of HIV-positive patients. The antiviral drugs such as acyclovir (ACV), ganciclovir (GCV) and foscarnet (PFU) which are currently available in clinical practice in patients with impaired cellular immune functions have limited clinical usefulness. Drug resistance is growing as a result of long-term therapy especially in the case of prophylactic antiviral therapy. All these considerations justify the research for new antiviral agents that are less toxic, more effective and orally bioavailable. This article deals with new antiviral compounds, which are already in clinical practice or are the subject of clinical trials;

- ▶ *Herpes virus simplex* (HSV 1 and 2) and *varicella-zoster virus* (VZV) – penciclovir, famciclovir, valacyclovir;
- ▶ *Human cytomegalovirus* (HCMV) – valganciclovir, foscarnet, cidofovir.

Key words: immunodeficiency, Herpesviridae family, Picornaviridae family, influenza virus A and B.

Obecnie, wychodząc od dokładnego poznania i zrozumienia poszczególnych etapów replikacji wirusa, poszukuje się nowych związków hamujących ten proces na różnych etapach oraz w miarę możliwości niebędących substratami dla analogicznych enzymów komórkowych. Przykładem mogą być benzamidazolowe analogi nukleozydów (będące w fazie badań klinicznych), które oddziałując z terminazą wirusa cytomegalii (produkt 2 genów: UL88 i UL56) hamują pakowanie kontamerycznych fragmentów DNA w kapsydy. Z uwagi na to, że hamują one późny etap dojrzewania wirusowego DNA, który nie ma miejsca w normalnych eukariotycznych komórkach – zastosowanie ich prawdopodobnie nie wywierałoby dużego wpływu na procesy komórkowe [5].

Drugim źródłem poszukiwania nowych leków przeciwwirusowych jest wykorzystanie wiedzy o strukturze genomu poszczególnych wirusów, co zaowocowało wykorzystaniem w terapii przeciwwirusowej antysensowych oligonukleotydów. Są to krótkie, syntetyczne sekwencje kwasów nukleinowych, komplementarne do określonego fragmentu DNA lub RNA, które w wyniku hybrydyzacji do docelowego genu blokują jego ekspresję. W ten sposób hamują translację mRNA, czyli syntezę określonego białka kodowanego przez ten fragment. Jeśli będzie to białko niezbędne w procesie replikacji wirusa, to konsekwencją będzie zahamowanie tego procesu. Przykładem może być fomivirsen [5].

Trzecim kierunkiem poszukiwań jest poznanie struktury przestrzennej poszczególnych wirusów na poziomie atomowym za pomocą krystalografii rentgenowskiej i projektowanie potencjalnych inhibitorów. W ten sposób został zsyntetyzowany plekonaril. Na powierzchni cząsteczki rhinovirusa zlokalizowano miejsce wiążące receptora komórkowego, tzw. powierzchnię zwaną *kanionem*. Plekonaril, wiążąc się z hydrofobową kieszenią w *kanionie* stabilizuje wirusowy kapsyd, zapobiegając odplaszczaniu wirusa [7].

Poniżej przedstawiono krótki przegląd nowych leków stosowanych

w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusy z rodziny *Herpes*, zarówno stosowanych w praktyce klinicznej, jak i pozostających w fazie badań klinicznych, łącznie z ich zakresem działania przeciwwirusowego (tabela), potencjalnymi zastosowaniami klinicznymi, właściwościami farmakokinetycznymi.

LEKI STOSOWANE W ZAKAŻENIACH HSV I VZV

WALACYKLOWIR (Valaciclovirum, VACV – Valtex, Zelitrex) – L-valinian 9-(2-hydroksyetyloksymetylo)guanina to prolek, ester acyklowiru (ACV). VACV w efekcie pierwszego przejścia przez wątrobę jest szybko metabolizowany do ACV i L-waliny. Następnie jest przekształcany do mono-, dwu- i trójfosforanu ACV, który z kolei wybiórczo hamuje syntezę wirusowego DNA wirusów z rodziny *Herpes* (polimeraza DNA) [7]. Jest skuteczny w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirusy HSV-1 i HSV-2, VZV, HCMV i EBV. Biodostępność VACV po podaniu doustnym jest ok. 4 razy większa niż ACV stosowanego również doustnie [2] (VACV w dawce 1 g odpowiada ACV 5 mg/kg m.c.) [9]. $T_{1/2}$ wynosi ok. 30 min [10]. W przeciwieństwie do ACV, VACV tylko w 1 proc. jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej.

Wskazania:

- ▶ zakażenia VZV, gdzie VACV istotnie skraca czas trwania neuralgii, jeśli zostanie podany przed upływem 48 godz. od momentu pojawienia się pierwszych objawów zakażenia (zalecane dawkowanie: 3 g/dobę doustnie w 3 dawkach podzielonych przez 7 dni) [1];
- ▶ pierwotne zakażenie HSV-2 (dawkowanie: 1 000 mg doustnie w 2 dawkach podzielonych przez 5–10 dni) [1];
- ▶ zapobieganie nawrotom zakażenia HSV-2 u chorych z zaburzeniami odporności (dawkowanie: 500 mg doustnie, 1–2 razy dziennie przez ok. 6 mies.) [1];
- ▶ profilaktyka zakażeń HCMV u chorych po transplantacji nerek [11] i przeszczepieniu szpiku kostnego [12].

Tab. Zakres działania przeciwwirusowego poszczególnych leków
Table. Spectrum of antiviral action of particular compounds

Nazwa leku	HSV-1	HSV-2	VZV	HCMV	EBV	HRV
Valacyklowir	+	+	+	+	+	
Famcyklowir	+	+	+			
Pencyklowir	+	+	+			
Brivudine	+	++				
Valgancykliwir				+		
Fomivirsen				+		
Cidofovir				+		
Maribavir				+	+	
Tomeglovir				+		

W badaniach Winstona i wsp. zakażenia CMV stwierdzono u 12 proc. biorców przeszczepu szpiku kostnego leczonych VACV w dawce 2 g/dobę w porównaniu do 19 proc. leczonych gancyklowirem (GCV) dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. 2 razy dziennie [13].

Działania niepożądane po leczeniu VACV są podobne do obserwowanych po leczeniu ACV, tj. zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwracalne zaburzenia neurologiczne u chorych z niewydolnością nerek (tj. pobudzenie, drżenia, senność).

FAMCYKLOWIR (Famvir) – to lek prekursorowy, ester pencyklowiru. Jest szybko metabolizowany do pencyklowiru w wątrobie i w ścianie jelita na drodze deacetylacji. W zakażonych komórkach kinaza tymidynowa przekształca pencyklowir do trójfosforanu, który zostaje wbudowany do wirusowego DNA, hamując jego replikację [14]. Wykazuje aktywność przeciwwirusową w odniesieniu do następujących wirusów: VZV, HSV-1 i HSV-2. Wysokie stężenie leku w zakażonych komórkach, w odróżnieniu od acyklowiru, utrzymuje się znacznie dłużej niż w surowicy (tym samym skuteczniej łagodzi nerwobóle) [15]. Biodostępność famcyklowiru po podaniu doustnym sięga 77 proc. $T_{1/2}$ wynosi ok. 2 godz. W 20 proc. wiąże się z białkami surowicy. Jego eliminacja odbywa się głównie przez nerki w mechanizmie przesączania i czynnego wydzielenia kanalikowego. Dlatego konieczna jest mo-

dyfikacja dawki leku u chorych ze współistniejącą niewydolnością nerek.

Wskazania:

- ▶ półpasiec (skuteczniej niż ACV redukuje ból) [15],
- ▶ nawracające zakażenia HSV-2 (dawkowanie: 2 razy 125 mg dziennie przez 5 dni) [1],
- ▶ zapobieganie nawrotom zakażenia HSV-2 (dawkowanie: 2 razy 250 mg dziennie przez ok. 6 mies.) [1],
- ▶ pierwotna infekcja i zapobieganie nawrotom opryszczki zwykłej.

Działania niepożądane:

- ▶ bóle i zawroty głowy (szczególnie u osób w starszym wieku),
- ▶ nudności, wymioty, biegunka.

PENCYKLOWIR (Danavir, Vectavir) – mechanizm działania i aktywność przeciwbakteryjna są identyczne, jak w przypadku Famcyklowiru. Lek ten praktycznie nie wchłania się z przewodu pokarmowego (biodostępność po podaniu doustnym wynosi ok. 1,5 proc.). Stosowany miejscowo nie przechodzi do surowicy, a stosowany dożylnie jest szybko eliminowany przez nerki (94 proc.) w postaci niezmięnionej.

Wskazania:

- ▶ zakażenia HSV-1 i 2,
- ▶ jest stosowany miejscowo w opryszczce wargowej.

Stosowany zewnętrznie może powodować rumień.

BRIVUDINE – analog tymidyny [(E)-5-(2-bromowinylo)2'deoksyurydy-

na], który zostaje wbudowany do wirusowego DNA, hamując tym samym replikację wirusa (polimeraza DNA). Wykazuje wysoką i wybiórczą aktywność przeciwko wirusom: VZV i HSV-1 [16], w tym zdecydowanie wyższą aktywność przeciw VZV w porównaniu do podawanych doustnie ACV, VACV i famcyklowiru [17].

Jest stosowana w nawrotowych zakażeniach VZV u osób immunokompetentnych, gdzie skutecznie łagodzi ból. W dawce 125 mg raz dziennie jest równie skuteczna w łagodzeniu i skróceniu czasu trwania objawów zakażenia, jak famcyklowir w dawce 250 mg podawany 3 razy dziennie [18] oraz ACV w dawce 800 mg doustnie podawany 5 razy dziennie. Według Rabasseda i wsp. w analogicznej dawce skuteczniej niż ACV hamuje powstawanie nowych wykwitów skórnych oraz skraca czas trwania popółpaścowej neuralgii [19].

W badaniu Wassilewa i wsp. na 608 chorych z zakażeniem VZV, brivudina w porównaniu do ACV statystycznie zmniejszyła częstość popółpaścowej neuralgii (32,7 proc. vs 43,5 proc., $p=0,006$) przy zbliżonym średnim czasie jej trwania (173 dni vs 164 dni, $p=0,270$) [20].

Również inne badanie u 1 227 chorych bez zaburzeń odporności z zakażeniem VZV potwierdziło większą skuteczność brivudiny w porównaniu do ACV w zakończeniu tworzenia nowych pęcherzyków, czyli parametru korelującego z zakończeniem procesu replikacji wirusa [16].

Podobnie jak ACV może powodować bóle głowy oraz zaburzenia żo-

ładkowo-jelitowe [19], ale w przeciwieństwie do ACV nie wykazuje działania nefrotoksycznego [17].

LEKI STOSOWANE W ZAKAŻENIACH CMV

WALGANCYKLOWIR (Valganciklovir, VGCV – Valcyte, Valtrex) – L-valinian-9-(1,3-dihydroksy-2-prpoksymetylo)guanina to lek prekursorowy. VGCV jest szybko metabolizowany do GCV, a następnie ulega fosforylacji. Trójfosforan GCV kompetycyjnie hamuje syntezę wirusowego DNA, będąc substratem dla wirusowej polimerazy DNA [8]. Charakteryzuje się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym i jest ona ok. 10 razy większa niż biodostępność GCV [21, 22]. Dawka dobowo 900 mg doustnie w dwóch dawkach podzielonych odpowiada dawce 5 mg/kg m.c. *i.v.* GCV [10, 23].

Jest stosowany w profilaktyce późnych zakażeń CMV u biorców przeszczepów szpiku kostnego [24–26] i wątroby [11, 26, 27] oraz w leczeniu początkowym i podtrzymującym zakażenia siatkówki o etiologii HCMV u chorych HIV-pozytywnych [22, 28], gdzie jest równie skuteczny, co GCV podawany drogą dożylną [29]. Zalecane dawkowanie u chorych z prawidłową czynnością nerek to 900 mg/dawkę 2 razy dziennie w leczeniu początkowym i 900 mg/dobę w leczeniu podtrzymującym [29].

W retrospektywnym badaniu Akalina i wsp., obejmującym 129 biorców przeszczepu nerek i/lub trzustki, VGCV stosowany w dawce 450 mg/dobę doustnie był równie skuteczny, jak GCV w dawce 1 g *i.v.* [30].

Działania niepożądane są zbliżone do obserwowanych po stosowaniu GCV (jedynie częściej może powodować biegunkę i kandydozę jamy ustnej) [23].

FOMIWRSEN (Fomivirsen, ISIS 2922 – Vitravene) – trójfosforanowy antysensowy analog oligonukleotydu komplementarny do regionu IE2 mRNA genomu HCMV [8, 14, 22]. Ulegając hybrydyzacji z wymienionym fragmentem blokuje proces translacji wirusa. Jest więc jedynym ze stosowanych leków wykazujących aktywność przeciwko HCMV, który

nie ingeruje w proces wytwarzania wirusowego DNA.

Znalazł zastosowanie w leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii HCMV [6] w postaci bezpośrednich iniekcji do gałki ocznej (dawkowanie: 330 mcg w dniu 1. i 15., następnie raz w mies.) [31]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane po stosowaniu fomiwirsenu to zapalenie gałki ocznej, zwłaszcza między 2. a 4. tyg. leczenia [32] oraz przejściowy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwykle poddający się leczeniu kortykosteroidami [31].

CIDOFOWIR (Cidofovir, CDV – Vistide, Forvade) – analog monofosforanu nukleozydu [(S)-1-(3-hydroksy-2-fosforylometoksypropyl) cytozyna], który nie wymaga pierwszego etapu fosforylacji wewnątrzkomórkowej – hamuje więc replikację wirusów nieposiadających kinaz [2]. Aktywny metabolit CDV – difosforan, jest konkurencyjnym inhibitorem wirusowych polimeraz DNA [22]. Wykazuje skuteczność wobec wirusów DNA, takich jak herpes-, adeno-, polyoma-, papiloma- oraz poxwirusów [12, 14].

Znalazł zastosowanie w leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii HCMV [6, 22], leczeniu i profilaktyce zakażeń wywołanych przez poxwirusy [33] oraz w leczeniu zakażeń wywołanych HCMV opornym na ACV [34]. Najczęściej jest stosowany w dawce 5 mg/kg m.c., raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co drugi tydzień [5].

Z uwagi na nefrotoksyczność [14] jest stosowany w osłonie probenecidu i wymaga odpowiedniego nawodnienia [14].

HDP-CIDOFOWIR (HPMPC) jest lipidowym prolekiem podawanym drogą doustną (akoksyalilo cydofovir) [22]. W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro*, HDP-cidofovir skuteczniej niż CDV hamował replikację wirusów, zarówno szczepów laboratoryjnych, jak i klinicznych, w tym również opornych na GCV. W przyszłości być może okaże się skuteczny w doustnym leczeniu zakażenia herpes- i poxwirusami [5].

MARIBAWIR [(benzamidawir – 1263W94) – 5,6-dichloro-2-(isopropy-

lamino)-1, beta-2-ribofuranosyl-1-H-benzimidazol]) hamuje syntezę DNA poprzez wirusową kinazę białkową UL97 [5]. Jest aktywny wobec większości szczepów laboratoryjnych i klinicznych wirusów HCMV (w tym również opornych na GCV) [5] i EBV [27]. Dobrze wchłania się po podaniu doustnym osiągając maksymalne stężenie we krwi po 1–3 godz. od podania. $T_{1/2}$ wynosi 3–5 godz. Metabolizowany jest za pośrednictwem cytochromu P 450, ale nie wykazuje interakcji z inhibitorami proteaz wirusa HIV. W 97 proc. wiąże się z białkami surowicy (albuminy) [35]. Zalecane dawkowanie maribawiru to 200–1 600 mg/dobę. Może powodować zaburzenia smaku i bóle głowy. Badania I i II fazy u HIV-pozytywnych mężczyzn z bezobjawowym zakażeniem HCMV wykazały skuteczność maribawiru w redukcji ilości wirusa w nasieniu [5, 27].

TOMEGLOWIR (BAY-384766) – nowy, nienukleotydowy inhibitor późnej fazy replikacji HCMV, który hamuje dojrzewanie cząstek wirusowych [27]. Zapobiega pakowaniu poligenowych odcinków kontamerycznego wirusowego DNA.

W warunkach *in vitro* tomeglowir okazał się czynny wobec laboratoryjnych i klinicznych szczepów HCMV, w tym również opornych na GCV [27, 36]. W badaniach na zdrowych ochotnikach wykazano, że bezpieczną, możliwą dawką leku jest 2 000 mg/dobę [27, 47].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, praktycznie każdy z wyżej wymienionych leków ma szansę na wykorzystanie w określonych, specyficznych sytuacjach klinicznych, pozwalających na wykorzystanie jego profilu i zalet. Przykładem może być wykorzystanie famciciklowiru i briwudyny w łagodzeniu dolegliwości bólowych związanych z półpaścem, gdzie oba te leki wykazują zdecydowanie większą skuteczność w porównaniu z acyklowirem [15, 19, 20]. Walgancycyklowir może być podawany *p.o.* i nie wymaga modyfikacji dawki przy niewydolności nerek, a w świetle ostatnich badań wydaje się równie skuteczny co gancycyklowir w profilaktyce infekcji HCMV u bior-

ców przeszczepów narządowych [13]. Szczególnie obiecujący wydaje się być cydofowir, nie tylko z uwagi na niezwykle wygodne dawkowanie (tj. początkowo raz w tygodniu, a następnie co drugi tydzień) [5], ale przede wszystkim z uwagi na zakres działania przeciwwirusowego, obejmujący szczepy HCMV odporne na acyklowir [34]. Jednak najbardziej prawdopodobne wydaje się to, że w niedalekiej przyszłości walgancyklowir (stosowany *p.o.*) zastąpi gancyklowir zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu infekcji HCMV u chorych z upośledzoną odpornością [30].

PIŚMIENNICTWO

- Wysocki J, Salmon-Słowińska D. Zakażenia wirusem Herpes Simplex – postacie kliniczne i ich leczenie. *Zakażenia* 2003; 3: 62-7.
- Leśnikowki Z, Paradowska E, Przepiórkiewicz M, et al. *Drugs against human cytomegalovirus*. *Pol Merk Lek* 2002 Sep; 13: 242-9.
- Morfin F, Thouvent D. *Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs*. *J Clin Virol* 2003; 26: 29-37.
- Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. *Herpes simplex virus resistance to aciclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy*. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 114-28.
- De Clercq E. *New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1079-83.
- Khare MD, Sharland M. *Cytomegalovirus treatment options in immunocompromised patients*. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1247-57.
- Snell NJC. *New treatment for viral respiratory tract infections – opportunities and problems*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 251-9.
- Zerr DM, Frenkel LM. *Advances in antiviral therapy*. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 21-7.
- Hoglund M, Lungman P, Weller S. *Comparable aciclovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciclovir in immunocompromised cancer patients*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 866-1.
- De Clercq E. *New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1079-83.
- Nichols WG, Boeckh M. *Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections*. *J Clin Virol* 2000; 16: 25-40.
- De Clercq E. *Highlights in the development of new antiviral agents*. *Mini Rev Med Chem* 2002; 2: 163-75.
- Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, et al. *Randomized comparison of oral valaciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 749-57.
- Naesens L, De Clercq E. *Recent developments in herpesvirus therapy*. *Herpes* 2001; 8: 12-6.
- Stott GA. *Famciclovir: a new systemic antiviral agent for herpesvirus infections*. *Am Fam Physician* 1997; 55: 2501-4.
- Wassilew SW, Wutzler P, Brivudin Herpes Zoster study group. *Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: result of a randomized, double-blind, multicenter study*. *Antiviral Res* 2003; 59: 49-56.
- Gross G, Schofer H, Wassilew S, et al. *Herpes zoster guideline of the German Dermatology society*. *J Clin Virol* 2003; 26: 277-89.
- Lilie HM, Wassilew S. *The role of antiviral in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster*. *Drugs Aging* 2003; 20: 561-70.
- Rabasseda X. *Brivudine: a herpes virostatic with rapid activity and once-daily dosing*. *Drugs Today* 2003; 39: 359-71.
- Wassilew SW, Wutzler P, Brivudin Herpes Zoster study group. *Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia*. *Antiviral Res* 2003; 59: 57-60.
- Reusser P. *Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts*. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1745-53.
- Hoffman VF, Skiest DJ. *Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis*. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 207-20.
- Curran M, Noble S. *Valganciclovir*. *Drugs* 2001; 61: 1145-50.
- Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, et al. *Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 543-58.
- Reusser P. *Challenges and options in the management of viral infections after stem cell transplantation*. *Support Care Cancer* 2002; 10: 197-203.
- Reusser P. *Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts*. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1745-53.
- Emery VC, Hassan AF. *Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus*. *Drugs* 2002; 62: 1853-9.
- Cocohoba JM, McNicholl IR. *Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics*. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1075-9.
- Segarra-Newnham M, Salazar MI. *Valganciclovir: a new oral alternative cytomegalovirus retinitis in human Immunodeficiency virus-seropositive individuals*. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1124-8.
- Akalin E, Sehgal V, Ames S, et al. *Cytomegalovirus disease in high-risk transplant recipients despite ganciclovir or valganciclovir prophylaxis*. *Am J Transplant* 2003; 396: 731-5.
- Perry CM, Balfour JA. *Fomivirsen*. *Drugs* 1999; 57: 375-80.
- Geary RS, Henry SP. *Fomivirsen: clinical pharmacology and potential drug interaction*. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 255-60.
- De Clercq E. *Cidofovir in the treatment of poxvirus infections*. *Antiviral Res* 2002; 55: 1-13.
- Morfin F, Thouvent D. *Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs*. *J Clin Virol* 2003; 26: 29-37.
- Wang LH, Peck RW, Yin Y, et al. *Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1334-42.
- Hallenberg S, Trappe J, Buerger I. *Mechanism of antiviral action of BAY-38-4766 – a novel non-nucleosidic inhibitor of human cytomegalovirus replication*. *Proceedings of the 39th ICAAC* 1999; 26-29.
- Nagelschmitz J, Moeller JG, Stass H. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of single oral doses of BAY-38-4766 – a novel non-nucleosidic inhibitor of human cytomegalovirus (HCMV) replication – in healthy male subjects*. *Proceedings of the 39th ICAAC* 1999; 26-29.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. **Elżbieta Wiater**

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel./faks +48 22 659 75 77
e-mail: ewiater@amwaw.edu.pl