

Walacyklowir w leczeniu infekcji wirusowych skóry i błon śluzowych spowodowanych wirusami opryszczki i ospy wietrznej

Valaciclovir in the treatment of herpes simplex and herpes zoster infections

Joanna Salomon, Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Szepietowski

Przegl Dermatol 2012, 99, 707–715

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
walacyklowir, opryszczka, półpasiec, leczenie, biodostępność.

KEY WORDS:
valaciclovir, herpes simplex, herpes zoster, treatment, bioavailability.

Zakażenia skóry i błon śluzowych wirusami z grupy opryszczki są bardzo powszechne. Dotychczas najczęściej stosowanym lekiem doustnym w terapii tych infekcji był acyklowir. Lek ten ze względu na słabą biodostępność wymaga podawania dużych dawek wielokrotnie w ciągu dnia. Walacyklowir jest prolekiem acyklowiru o znacznie większej biodostępności i lepszych własnościach farmakokinetycznych, co pozwala na znacznie wygodniejsze dawkowanie. W licznych badaniach klinicznych wykazano skuteczność walacyklowiru w leczeniu pierwotnych i nawrotowych incydentów opryszczki narządów płciowych. Wygodny, jednodniowy schemat terapii pozwala także na ograniczenie objawów opryszczki wargowej. Walacyklowir stosuje się również w leczeniu supresyjnym, zapobiegającym nawrotom opryszczki zwykłej. W terapii infekcji spowodowanych wirusem opryszczki wykazano porównywalną skuteczność leczenia walacyklowirem i acyklowirem, natomiast w terapii półpaśca walacyklowir cechował się większą skutecznością, zwłaszcza w zakresie minimalizowania objawów neuralgii po półpaścu. Walacyklowir ma wysoki profil bezpieczeństwa, a ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych jest bardzo małe. Wygodne dawkowanie korzystnie wpływa na współpracę z pacjentem. W pracy zebrano dotychczasową wiedzę na temat wskazań i zastosowania walacyklowiru w leczeniu infekcji wirusowych skóry i błon śluzowych.

ABSTRACT

Cutaneous and mucosal infections caused by herpes viruses are very common. Oral acyclovir is the most frequently used in the treatment of these infections, but due to very low bioavailability, it should be administered in high and multiple daily doses. Valaciclovir is a prodrug of acyclovir and is characterized by significantly higher bioavailability and better pharmacokinetic properties. This enables more comfortable dosing. Multiple clinical trials have proved the efficacy of valaciclovir in the treatment of primary and recurrent genital herpes. Very comfortable, one-day regimen treatment also inhibits the symptoms of herpes labialis. Valaciclovir is also used in suppressive therapy, which prevents the recurrence of herpetic lesions. Clinical trials have shown similar efficacy of valaciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex infections. Valaciclovir also proved to be more effective in the treatment of herpes zoster infections, especially in reducing the symp-

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. Jacek Szepietowski
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
e-mail:
jacek.szepietowski@am.wroc.pl

toms of postherpetic neuralgias. Valaciclovir is very safe, and the risk of serious adverse events is very low. Convenient dosing improves patients' compliance. In this paper we summarize the current knowledge on indications and therapeutic implications of valaciclovir in the treatment of viral skin infections.

WPROWADZENIE

Wirusy z grupy opryszczki (*herpes simplex virus* – HSV) są częstą przyczyną infekcji skóry i błon śluzowych. Zakażenia tymi drobnoustrojami są bardzo powszechne, a zachorowalność zależy od takich czynników, jak wiek, status socjoekonomiczny czy stan odporności [1]. Dla przykładu, obecność przeciwciał przeciwko HSV1 w populacji amerykańskiej mieści się w granicach od 40% do 80% w zależności od wieku i statusu badanej grupy [2, 3]. W Europie odsetek seropozytywności względem HSV1 u młodych osób szacuje się na 80–90% [4]. Podobnie ocenia się rozpowszechnienie wirusa ospy wietrznej (*varicella zoster virus* – VZV). Zakażenia HSV i VZV cechują się pewną specyfiką. Są to wirusy neurotropowe, które w stanie latentnym przebywają w zwojach nerwowych, co jest przyczyną nawrotowości objawów. Objawy opryszczki zwykłej czy półpaśca są zazwyczaj uciążliwe, bolesne i nieprzyjemne. Ich nasilenie zmienia się od zakażeń bezobjawowych do ciężkich objawów uogólnionych i układowych, najczęściej jednak mają one postać ograniczoną i przemijającą.

Opryszczka, za którą odpowiadają wirusy HSV1 i HSV2, przyjmuje różne postacie kliniczne: m.in. opryszczki wargowej, opryszczki narządów płciowych, opryszczkowego zapalenia jamy ustnej, zakażenia narządu wzroku. Problemem klinicznym może być duża nawrotowość objawów, nawet powyżej kilkunastu epizodów rocznie, szczególnie u osób z obniżoną odpornością. Zdarzają się również powikłania po infekcjach wirusami z grupy opryszczki. Dla HSV są to uszkodzenie narządu wzroku i upośledzenie widzenia, owrzodzenia i blizny czy rumień wielopostaciowy. Opryszczka zwykła jest jedną z najczęstszych przyczyn zbliznowacenia rogówki, a ryzyko nawrotu opryszczki ocznej wynosi 19–36% [5]. Opryszczka narządów płciowych jest z kolei najpowszechniejszą przyczyną owrzodzeń narządów płciowych, a ponadto zwiększa ryzyko zakażenia innymi patogenami przenoszonymi drogą płciową, w tym HIV. Powikłaniem półpaśca może być przewlekły ból (tzw. neuralgia po półpaścu), a także blizny, zaburzenia wzroku lub słuchu przy zajęciu nerwów czaszkowych. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia przewlekłej neuralgii po półpaścu u osób nieleczonych wynosi

powyżej 50% [6, 7]. Uwzględniając powyższe przesłanki kliniczne, zwraca się uwagę na istotność leczenia zakażeń wirusami opryszczki już w okresie objawów prodromalnych. Takie postępowanie może skrócić czas objawów i zapobiec ewentualnym powikłaniom. Leki przeciwwirusowe podaje się również zapobiegawczo, przede wszystkim u osób z obniżoną odpornością, narażonych na znany czynnik prowokujący nawroty lub z uporczywymi nawrotami.

WALACYKLOWIR – MECHANIZM DZIAŁANIA I WŁASNOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Walacyklowir to chemicznie L-walinian 9-(2-hydroksyetyloksymetylo)guanina. Jest to ester acyklowiru, prolek, który przyjęty doustnie szybko i prawie całkowicie przekształca się do acyklowiru, głównie w efekcie pierwszego przejścia w wątrobie. Walacyklowir jest syntetycznym analogiem nukleozydów guanozynowych, który selektywnie hamuje replikację DNA wirusa. Wirusy z grupy opryszczki, infekując komórkę gospodarza, powodują, że zakażona komórka zaczyna produkować kopie wirusa, a w okresie latencji zakażenia genom wirusa jest wciąż obecny w komórce. Acyklowir, aktywny metabolit walacyklowiru, wiąże się z wirusową polimerazą DNA, blokując przyłączanie kolejnych nukleozydów, co powoduje zbyt wczesne zakończenie replikacji DNA wirusa. Acyklowir hamuje syntezę DNA wirusa jedynie w formie trójfosforanu. Za pierwszą reakcję fosforylacji odpowiada kinaza tymidynowa, która jest enzymem wirusa obecnym tylko w zakażonych komórkach, a dopiero dalsza fosforylacja zachodzi z udziałem enzymów komórkowych. Acyklowir bardzo selektywnie uaktywnia się jedynie w komórkach zawierających wirus, natomiast nie wpływa na syntezę DNA w komórkach niezakażonych. Decyduje to o dużym profilu bezpieczeństwa leku [8].

Acyklowir jest wchłaniany z przewodu pokarmowego powoli i niecałkowicie. Szacuje się, że biodostępność tego leku podawanego doustnie kształtuje się na poziomie 15–30% [9]. W celu utrzymania odpowiedniego stężenia acyklowiru w tkankach wymagane jest podawanie 3–5 razy dziennie, nawet w leczeniu zakażeń wirusami stosunkowo wrażliwymi (HSV).

W terapii półpaśca wskazane jest zwiększenie dawki leku, a u osób z zaburzeniami odporności acyklowir podaje się we wlewach dożylnych zapewniających terapeutyczne stężenie preparatu w tkankach. Długa ekspozycja na zbyt małe, nieterapeutyczne dawki acyklowiru może u osób z osłabioną odpornością doprowadzić do selekcji szczepów opornych [10, 11]. Walacyklowir jest estrem acyklowiru, który poprzez dodanie podstawnika L-walinowego jest znacznie lepiej wchłaniany z przewodu pokarmowego niż acyklowir w mechanizmie transportu aktywnego. Po wchłonięciu walacyklowir w ponad 99% jest konwertowany do acyklowiru, co zapewnia jego duże stężenie w krążeniu. Walacyklowir podany doustnie osiąga 4-krotnie większe stężenie we krwi niż acyklowir w ekwimolarnej dawce doustnej. Biodostępność walacyklowiru jest 3–5 razy większa niż acyklowiru, a w jednym z badań u zdrowych ochotników wynosiła około 54% [12, 13]. Podawanie najmniejszej dawki walacyklowiru (4 razy po 250 mg) spowodowało osiągnięcie stężenia maksymalnego C_{max} oraz pola pod krzywą AUC porównywalnego z wartościami osiągniętymi w wyniku podania dużych dawek acyklowiru (5 razy po 800 mg), natomiast duże doustne dawki walacyklowiru (4 razy po 2000 mg) zapewniały takie same parametry farmakokinetyczne jak dożylne wlewy acyklowiru (10 mg/kg m.c. co 8 godzin) [13, 14]. Po konwersji z walacyklowiru dystrybucja i metabolizm acyklowiru przebiega tak samo jak po podaniu acyklowiru.

Acyklowir słabo wiąże się z białkami osocza (15%), a jego przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego szacuje się na około 25%. Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi około 3 godziny. Lek jest metabolizowany głównie do dwóch metabolitów – 9-(karboksy)metyloguaniny (CMMG) i 8-hydroksyacyklowiru, przy czym reakcje te nie są indukowane przez system cytochromu P450. Maksymalne stężenie walacyklowiru w osoczu wynosi tylko 4% maksymalnego stężenia acyklowiru, występuje około 1,5 godziny po podaniu leku, a po 3 godzinach jest już nieoznaczalne. Główną drogą eliminacji walacyklowiru i jego metabolitów są nerki, część metabolitów wydalana się także z kałem [8]. Walacyklowir jest wydalany z moczem, głównie jako acyklowir oraz CMMG. W moczu wykrywa się mniej niż 1% walacyklowiru w postaci niezmienionej.

ZASTOSOWANIE WALACYKLOWIRU W LECZENIU INFЕКCJI WIRUSOWYCH

Walacyklowir stosuje się w terapii infekcji spowodowanych HSV1 i HSV2 oraz w leczeniu półpaśca u osób z prawidłową oraz osłabioną odpornością. Lek ma również zastosowanie w zapobieganiu i terapii cytomegalii u osób po przeszczepie narządów,

jednak jest to problem kliniczny leżący poza zakresem działalności dermatologa.

OPRYSZCZKA NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Jest to wskazanie, w którym wykonano najwięcej badań klinicznych, obejmujących w sumie ponad 10 tysięcy pacjentów. Lek stosowano w terapii pierwszego epizodu opryszczki płciowej, nawrotów opryszczki, a także jako leczenie supresyjne zapobiegające kolejnym nawrotom objawów. Zastosowanie walacyklowiru w terapii pierwszego incydentu opryszczki narządów płciowych oceniono w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą z udziałem 643 pacjentów, w którym lekiem porównawczym był acyklowir [15]. Pacjentów randomizowano do jednej z grup, które otrzymywały albo walacyklowir w dawce 1 g 2 razy dziennie, albo acyklowir w dawce 200 mg 5 razy dziennie. Leczenie rozpoczęto w ciągu 72 godzin od początku objawów i prowadzono przez 10 dni. Odsetki pacjentów, u których pojawiały się nowe wykwity opryszczki po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii, były porównywalne w obu grupach terapeutycznych i wynosiły dla walacyklowiru 22%, a dla acyklowiru 24%. Maksymalna liczba nowych zmian w grupie leczonej walacyklowirem i acyklowirem wynosiła średnio, odpowiednio, 10,5 i 12,1. Nie odnotowano istotnych różnic w obu badanych grupach pod względem takich parametrów, jak: średni czas zagojenia wszystkich zmian, średni czas trwania dolegliwości bólowych, średni czas negatywizacji posiewów wirusologicznych czy czas trwania objawów. W badaniu wykazano, że terapia pierwszego incydentu opryszczki narządów płciowych walacyklowirem stosowanym 2 razy dziennie jest tak samo skuteczna jak leczenie acyklowirem podawanym 5 razy dziennie.

Walacyklowir jest również skutecznym lekiem w terapii nawrotów opryszczki narządów płciowych, co wykazano w wielu badaniach klinicznych w porównaniu z placebo lub z acyklowirem. W jednym z badań oceniano skuteczność walacyklowiru podawanego doustnie w dawce 500 mg lub 1000 mg 2 razy dziennie przez 5 dni u osób z nawrotem objawów opryszczki narządów płciowych [16]. Badanie objęło 987 pacjentów, którzy mieli co najmniej 4 nawroty opryszczki w roku. Wykazano znacząco większą skuteczność leczenia walacyklowirem w porównaniu z placebo, uwzględniając wyniki wszystkich parametrów, jakie brano pod uwagę w analizie końcowej: średni czas trwania epizodu, średni czas gojenia zmian, średni czas całkowitego ustąpienia zmian u 75% pacjentów, średni czas negatywizacji posiewów wirusologicznych. Dla przykładu, stosowanie walacyklowiru skróciło średni czas trwania epizodu opryszczki z 5,9 dnia do 4 dni. W grupie osób stosu-

jących placebo zmiany ustąpiły u 75% pacjentów w ciągu 8 dni, a w grupie stosujących walacyklowir – w ciągu 5,8 dnia. Nie obserwowano żadnych znaczących różnic w badanych parametrach klinicznych w grupach pacjentów leczonych walacyklowirem w różnych dawkach.

W innym badaniu sprawdzano skuteczność leczenia nawrotowej opryszczki narządów płciowych walacyklowirem i acyklowirem w porównaniu z placebo [17]. Badaniem objęto 1200 pacjentów z co najmniej 4 nawrotami opryszczki narządów płciowych w ostatnim roku. Walacyklowir stosowano w dawce 1 g 2 razy dziennie, acyklowir w dawce 200 mg 5 razy dziennie przez 5 dni. Oba schematy leczenia cechowały się znacznie większą skutecznością niż placebo w zakresie wszystkich badanych parametrów klinicznych. Nie wykazano natomiast znaczących różnic między terapią walacyklowirem i acyklowirem w podanym schemacie dawkowania. Średni czas epizodu dla grupy osób stosujących leki przeciwwirusowe wynosił 4,8 dnia, a dla grupy otrzymujących placebo – 5,9 dnia, średni czas negatywizacji posiewów wirusologicznych – odpowiednio 2 i 4 dni, czas trwania bólu i dyskomfortu – odpowiednio 3 i 4 dni. Po 7 dniach terapii 91% pacjentów leczonych preparatami przeciwwirusowymi nie odczuwało bólu w porównaniu z 83% w grupie przyjmującej placebo. Podobne wyniki kliniczne osiągnięto w badaniu z udziałem 739 pacjentów, u których stosowano walacyklowir 2 razy w dawce 500 mg przez 5 dni [18]. W tym doniesieniu wykazano taką samą skuteczność leczenia walacyklowirem jak acyklowirem stosowanym 5 razy w dawce 200 mg, ale biodostępność walacyklowiru była 2,9 razy większa.

W kolejnym badaniu porównywano skuteczność terapii epizodów nawrotowej opryszczki, stosując dwa schematy dawkowania walacyklowiru: 2 razy dziennie w dawce 500 mg i raz dziennie przez 5 dni w dawce 1 g [19]. Badaniem objęto 1199 pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 4 nawroty opryszczki w ostatnim roku. Porównując badane parametry kliniczne, nie wykazano żadnych istotnych różnic między obydwoma schematami dawkowania, tak więc można uznać, że walacyklowir stosowany tylko raz dziennie jest również skuteczny w zwalczaniu objawów nawrotowej opryszczki narządów płciowych.

Porównywano także skuteczność terapii nawrotów opryszczki narządów płciowych walacyklowirem w dawce 500 mg 2 razy dziennie stosowanym przez 3 lub 5 dni [20]. W badaniu obejmującym 1170 pacjentów nie wykazano istotnych różnic w efektywności obu schematów leczenia pod względem takich parametrów, jak: czas trwania epizodu opryszczki, czas trwania bólu czy czas do wygojenia zmian skórnych. Pomimo udowodnionej skuteczności innych schematów terapii, w leczeniu nawrotów opryszczki genitalnej nadal najbardziej rekomendowany jest

walacyklowir w dawce 500 mg 2 razy dziennie przez 5 dni.

Pacjenci z częstymi nawrotami opryszczki narządów płciowych mogą wymagać ciągłej terapii supresyjnej w celu ograniczenia liczby nawrotów epizodów *herpes*. Ciągłe leczenie antywirusowe w dawkach supresyjnych, prowadzone przez wiele miesięcy, zmniejsza liczbę i ciężkość nawrotów opryszczki, a także ogranicza obecność wirusów na błonach śluzowych w okresach bezobjawowych, co obniża zakaźność. W wielomiesięcznej kuracji bardzo istotne dla pacjenta jest wygodne dawkowanie. Walacyklowir jest jedynym lekiem przeciwwirusowym, który stosowany raz na dobę jest skuteczny w terapii supresyjnej. W jednym z badań prowadzonych przez rok stosowano walacyklowir w terapii supresyjnej u 1479 pacjentów z częstymi nawrotami opryszczki płciowej (powyżej 6 incydentów w roku) [21]. Pacjenci otrzymywali lek w dawkach: 1 g raz dziennie, 500 mg raz dziennie, 250 mg raz dziennie oraz 250 mg 2 razy dziennie. Porównawczo stosowano acyklowir w dawce 400 mg 2 razy dziennie. Wszystkie schematy leczenia były znacząco bardziej skuteczne niż placebo. W terapii walacyklowirem raz dziennie obserwowano zależny od dawki wzrost skuteczności w zapobieganiu nawrotom opryszczki. W przypadku mniejszej częstości nawrotów (poniżej 10 w roku) dawka 500 mg raz dziennie skutecznie zapobiegała nawrotom choroby. U pacjentów, u których epizody opryszczki występowały z dużą częstością, korzystniejsze okazało się podawanie walacyklowiru w schemacie 250 mg 2 razy dziennie lub 1 g raz dziennie.

W innym badaniu stosowano walacyklowir w dawce 500 mg raz dziennie u 382 pacjentów z częstymi nawrotami opryszczki narządów płciowych (co najmniej 8 epizodów w roku) [22]. Leczenie stosowano przez 16 tygodni. Odsetek pacjentów bez nawrotów opryszczki w czasie terapii walacyklowirem wynosił 69% w porównaniu z 10% w grupie otrzymującej placebo. Średni czas do kolejnego epizodu opryszczki w grupie leczonej walacyklowirem był dłuższy niż 112 dni, a w grupie placebo wynosił 20 dni.

Kolejnym problemem klinicznym związanym z opryszczką narządów płciowych jest obecność wirusa na błonach śluzowych i zakaźność w okresach bezobjawowych. Zjawisko to sprzyja rozprzestrzenianiu się choroby wśród partnerów seksualnych. W badaniach klinicznych wykazano, że terapia walacyklowirem znacząco redukuje obecność wirusa na błonach śluzowych, zarówno w okresach objawowych, jak i bezobjawowych. W badaniu z udziałem 69 pacjentów z nawrotową opryszczką narządów płciowych stosowano walacyklowir w dawce 500 mg 2 razy dziennie przez 7 tygodni, porównawczo z acyklowirem (400 mg 2 razy dziennie) i placebo [23]. Odsetek dni, w których w wymazach z błon śluzo-

wych wykazano obecność DNA wirusa metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR), wynosił dla grupy osób leczonych walacyklowirem 7,5% w porównaniu z 40% w grupie osób otrzymujących placebo. Odsetki dni bez objawów choroby, z dodatnim wynikiem PCR wynosiły odpowiednio 6,2% i 26,8%. W innych badaniach klinicznych, w których brali udział pacjenci z tym samym wskazaniem, stosowano walacyklowir w dawce 1 g raz dziennie przez 60 dni [24, 25]. Osiągnięto znaczącą redukcję stopnia wydalania wirusa przez zakażone osoby: zmniejszenie odsetka wszystkich dni, w których stwierdzono dodatni wynik PCR o 71–78%, zmniejszenie odsetka dni z dodatnim wynikiem PCR w okresach bezobjawowych o 58–78%, a także znaczącą redukcję liczby nawrotów opryszczki i znaczące wydłużenie czasu do pierwszego nawrotu w porównaniu z wartościami tych parametrów w grupie osób przyjmujących placebo. Ponieważ wydalanie wirusa oraz nawrotowość epizodów opryszczki są największe w pierwszym roku po zakażeniu pierwotnym, niektórzy autorzy sugerują, że warto zalecać pacjentom przeciwwirusową terapię supresyjną w przypadkach nowo zdiagnozowanej opryszczki już po pierwszym epizodzie [25, 26].

OPRYSZCZKA WARGOWA

W opryszczce wargowej zaleca się stosować walacyklowir tylko przez jeden dzień w dawce 4000 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych po 2000 mg stosowanych co 12 godzin. Ważne jest, aby lek zażyć jak najwcześniej, już w okresie pierwszych objawów prodromalnych. W badaniach amerykańskich prowadzonych na bardzo dużą skalę, które objęły ponad 3100 pacjentów, porównywano skuteczność terapii walacyklowirem w leczeniu pojedynczego epizodu opryszczki wargowej w porównaniu z placebo [27]. Stosowano dwa schematy dawkowania: jednodniowy (2 g 2 razy dziennie) oraz dwudniowy (2 g 2 razy dziennie, a potem 1 g 2 razy dziennie). W obu grupach leczonych walacyklowirem uzyskano istotne statystycznie skrócenie czasu trwania epizodu opryszczki średnio o 0,5–1,1 dnia, istotne skrócenie czasu gojenia zmian oraz szybsze ustąpienie bólu i dyskomfortu średnio o 1–2 dni względem grupy osób stosujących placebo. W grupie pacjentów leczonych walacyklowirem obserwowano większy o 6,4–8,5% odsetek osób, u których zatrzymano rozwój epizodu opryszczki w fazie prodromalnej w porównaniu z grupą pacjentów stosujących placebo. Dla obserwowanej tendencji nie stwierdzono jednak istotności statystycznej. Nie wykazano żadnej istotnej przewagi dwudniowego schematu leczenia nad jednodniowym. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że jednodniowa

terapia walacyklowirem zastosowana wcześniej skutecznie skraca czas trwania epizodów opryszczki wargowej i jest znacznie wygodniejszą alternatywą dla leczenia miejscowego, które wymaga wielokrotnych aplikacji w ciągu kilku dni. Doustna terapia przeciwwirusowa opryszczki wargowej jest obecnie rekomendowana jako sposób na zmniejszenie nasilenia objawów i skrócenie przebiegu epizodu [28].

U osób z częstymi nawrotami opryszczki wargowej istnieją wskazania do stosowania ciągłej terapii supresyjnej. W jednym z badań wykazano przewagę terapii supresyjnej nad leczeniem epizodycznym [29]. Pacjentów z nawrotową opryszczką wargową randomizowano do jednej z grup: otrzymującej walacyklowir w dwóch dawkach po 2 g w odstępach 12 godzin w okresie prodromalnym nawrotu opryszczki lub otrzymującej stałą terapię supresyjną walacyklowirem w dawce 1 g raz dziennie. Badanie trwało 6 miesięcy. W grupie osób otrzymujących terapię ciągłą obserwowano znacząco mniejszą liczbę nawrotów opryszczki, znacząco dłuższy czas do pierwszego nawrotu oraz ogólną redukcję bólu i dyskomfortu związanych z opryszczką. W innym badaniu wykazano także skuteczność stosowania walacyklowiru w dawce 500 mg raz dziennie w ograniczaniu epizodów opryszczki u pacjentów cierpiących na nawrotową opryszczkę wargową [30]. Wskazaniem do stosowania walacyklowiru w terapii supresyjnej może być również rumień wielopostaciowy, który często ma powiązania patogenezy z opryszczką nawrotową [1].

Znane są pojedyncze doniesienia o skutecznym zapobieganiu epizodom opryszczki wargowej u osób z częstymi nawrotami prowokowanymi przez znany czynnik, np. narażenie na promieniowanie słoneczne. Profilaktycznie stosowano walacyklowir w dawce 500 mg 2 razy dziennie [31]. Niektórzy autorzy zalecają również profilaktyczne stosowanie terapii przeciwwirusowej u osób po zabiegach odmładzających twarzy laserem CO₂. Poleca się podawanie walacyklowiru w dawce 500 mg 2 razy dziennie przez 10–14 dni, rozpoczynając od pierwszego dnia przed zabiegiem. W badaniach z udziałem 204 pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku opryszczki wargowej poddanych zabiegom laserowym i profilaktyce przeciwwirusowej nie obserwowano nawrotów schorzenia [32].

INNE POSTACIE KLINICZNE OPRYSZCZKI

Istnieją doniesienia o skutecznym zastosowaniu walacyklowiru w zapobieganiu nawrotowej opryszczce u sportowców (tzw. *herpes gladiatorum*) [33]. Lek ten stosowano również w leczeniu opryszczki ocznej, która jest jedną z częstszych przyczyn owrzodzeń i bliźnowacenia rogówki. Nawrotowość schorzenia jest duża (nawet do 36%), co może doprowadzić do trwałego upośledzenia wzroku. W jednym z badań

u pacjentów z opryszczką oczną stosowano przeciw-wirusową terapię supresyjną przez 12 miesięcy w celu zapobieżenia nawrotom choroby [34]. Pacjentów randomizowano do jednej z grup leczniczych stosujących albo walacyklowir w dawce 500 mg raz dziennie, albo acyklowir 400 mg 2 razy dziennie. W obu grupach osiągnięto podobną skuteczność terapii. Odsetek nawrotów w obu grupach wynosił około 23%. Jest to kolejne badanie wykazujące, że walacyklowir jest równie skuteczny w zwalczaniu infekcji *Herpes simplex* jak acyklowir.

PÓLPASIEC

Wirus ospy wietrznej, który w okresie reaktywacji zakażenia odpowiada za objawy półpaśca, jest mniej wrażliwy na acyklowir. Wynika to z faktu, że kinaza tymidynowa wirusa VZV ma mniejsze powinowactwo do acyklowiru. W związku z tym, aby utrzymać w osoczu stężenie leku hamujące szczepy VZV i zapewnić jego wystarczającą penetrację do tkanek, konieczne jest stosowanie dużo większych dawek i częściej niż w leczeniu opryszczki. Ograniczona skuteczność mniejszych dawek acyklowiru (400–600 mg 5 razy dziennie) w stosunku do dawki standardowej sugeruje, że skuteczność acyklowiru jest powiązana z uzyskiwanymi stężeniami w tkankach i osoczu. Osiąganie większych stężeń acyklowiru we krwi zwiększa korzyści płynące z terapii, w szczególności w zakresie ograniczenia i skracania trwania bólu u chorych na półpasiec [35]. Acyklowir podawany doustnie w dawce 800 mg 5 razy dziennie osiąga *in vitro* stężenia nieco powyżej minimalnego stężenia koniecznego do osiągnięcia 50-procentowej skuteczności dawki niezbędnej do zahamowania replikacji VZV. Z tego powodu czasem sytuacja kliniczna wymaga, aby lek podawać we wlewach dożylnych, zwłaszcza u osób z osłabioną odpornością. Alternatywą jest terapia walacyklowirem, cechującym się znacznie większą biodostępnością. Stężenie acyklowiru we krwi po zastosowaniu doustnego walacyklowiru w dawce 1000 mg 3 razy dziennie, w przeciwieństwie do doustnego acyklowiru, osiąga niemal maksymalny poziom konieczny do osiągnięcia 50-procentowej skuteczności dawki niezbędnej do zahamowania replikacji VZV [36]. Prostsze dawkowanie walacyklowiru poprawia współpracę z pacjentem i minimalizuje błędy związane z przyjmowaniem leku i ze stosowaniem suboptymalnych dawek w trakcie leczenia. Celem doustnej terapii przeciw-wirusowej w półpaścu jest nie tylko przyspieszenie ustępowania zmian skórnych, lecz także zapobiegnięcie potencjalnym powikłaniom, z których najczęściej obserwuje się przewlekły ból po półpaścu. Do czynników ryzyka rozwoju przewlekłego bólu po półpaścu zalicza się: wiek powyżej 50 lat, silne lub długotrwałe

bóle prodromalne, silne bóle w trakcie trwania półpaśca, nasilone objawy skórne oraz niepodjęcie leczenia [37]. Z większości badań wynika, że najbardziej optymalne dawkowanie walacyklowiru w półpaścu to 1 g 3 razy na dobę, co zapewnia terapeutyczne stężenie leku w tkankach. W badaniach porównawczych u pacjentów chorujących na półpasiec wykazano znaczącą przewagę walacyklowiru stosowanego przez 7 dni nad placebo pod względem wielu parametrów klinicznych [8].

W jednym z badań klinicznych przeprowadzonym z udziałem 1141 osób powyżej 50 lat, u których rozpoznano półpasiec, porównywano skuteczność leczenia walacyklowirem i acyklowirem [35]. Pacjentów randomizowano do grup, w których stosowano: walacyklowir w dawce 1 g 3 razy dziennie przez 7 lub 14 dni bądź acyklowir w dawce 800 mg 5 razy na dobę przez 7 dni. W badaniu wykazano przewagę walacyklowiru nad acyklowirem, przede wszystkim w zakresie redukcji bólu związanego z półpaścem. Średni czas trwania bólu wynosił dla grupy osób leczonych walacyklowirem przez tydzień – 38 dni, przez 2 tygodnie – 44 dni, a dla grupy osób leczonych acyklowirem – 51 dni. Walacyklowir hamował ból o 34% szybciej niż acyklowir. Odsetek pacjentów, którzy wciąż skarżyli się na ból po 24 tygodniach, wynosił odpowiednio: 19,9%, 18,6% i 25,7%. Neuralgia po półpaścu wystąpiła u 85% pacjentów stosujących acyklowir i u 79–80% osób leczonych walacyklowirem. Walacyklowir szybciej redukował też inne objawy subiektywne, takie jak przeczulica czy parestezje. Nie wykazano przewagi dwutygodniowej terapii walacyklowirem nad jednodniową. W zakresie poprawy zmian skórnych oba badane leki były jednakowo skuteczne. U pacjentów z żadnej grupy leczniczej nie obserwowano poważnych działań niepożądanych ani zaburzeń biochemicznych. Z oznaczeń parametrów farmakokinetycznych wynikało, że średnie stężenie acyklowiru w surowicy u pacjentów leczonych walacyklowirem było 3 razy większe, a biodostępność walacyklowiru – około 4 razy większa niż acyklowiru.

W podobnym badaniu przeprowadzonym z udziałem japońskich pacjentów porównywano skuteczność tygodniowej kuracji acyklowirem i walacyklowirem w takich samych dawkach jak w badaniu opisanym powyżej [8]. Nie wykazano różnic dotyczących obu preparatów w skuteczności leczenia zmian skórnych, natomiast neuralgia po półpaścu wystąpiła u 28% pacjentów leczonych walacyklowirem i u 35% osób leczonych acyklowirem. Średni czas ustąpienia bólu neuralgicznego wynosił odpowiednio 58 i 86 dni. Podobne wyniki uzyskano w badaniu tajwańskim [38]. Walacyklowir w podobny sposób wpływa na rezolucję zmian skórnych w półpaścu, jednak jest skuteczniejszy niż acyklowir w zapobieganiu i hamowa-

niu bólu związanego z pólpaścem, przy zachowaniu tego samego wysokiego profilu bezpieczeństwa. Dawkowanie walacyklowiru jest znacznie wygodniejsze niż acyklowiru.

Znane są także doniesienia porównujące skuteczność leczenia pólpaścia walacyklowirem w dawce 1 g 3 razy dziennie oraz famcyklowirem w dawce 500 mg 3 razy dziennie przez 7 dni [39]. Oba schematy terapii cechowały się podobną skutecznością zarówno pod względem ustępowania zmian skórnych, jak i redukcji neuralgii po pólpaściu.

SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW

Pacjenci z upośledzoną odpornością

U pacjentów z niedoborem odporności, szczególnie zakażonych HIV, HSV i VZV są częstą przyczyną nawrotów przykrych objawów chorobowych. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów HIV-dodatnich i z nawrotową opryszczką narządów płciowych wykazano większą skuteczność walacyklowiru stosowanego w dawce 500 mg 2 razy dziennie niż acyklowiru podawanego w dawce 400 mg 2 razy dziennie w zapobieganiu nawrotom opryszczki [40]. Nie wykazano natomiast przewagi terapii walacyklowirem w dawce 1 g raz dziennie nad kuracją acyklowirem. Z kolei w leczeniu ostrych epizodów opryszczki narządów płciowych walacyklowir w dawce 1 g 2 razy dziennie okazał się równie skuteczny co acyklowir w dawce 200 mg 5 razy dziennie [40]. Istnieje tendencja do stosowania większych dawek walacyklowiru u osób z upośledzoną odpornością, ponieważ ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu infekcji oraz rozwoju powikłań jest u tych pacjentów większe, a ponadto w tej grupie chorych mogą pojawiać się szczepy wirusa odporne na acyklowir.

W badaniach farmakologicznych wykonywanych z udziałem pacjentów po chemioterapii z powodu

choroby nowotworowej i z neutropenią porównywalno ekspozycję układową na acyklowir (pole pod krzywą AUC) po podaniu 7 dawek doustnych walacyklowiru (1 g co 8 godzin) i 7 wlewów dożylnych acyklowiru (5 mg/kg m.c. co 8 godzin). Nie wykazano pod tym względem istotnych różnic między dwoma schematami leczniczymi [41]. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Walacyklowir może więc być bezpiecznie stosowany w tej grupie pacjentów zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu infekcji wirusowych. Doustne podawanie walacyklowiru, zapewniające stężenie terapeutyczne w tkankach, okazuje się bezpieczniejsze i wygodniejsze od wlewów dożylnych acyklowiru.

U pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności i otrzymujących bardzo duże dawki walacyklowiru (8 g/dobę) obserwowano mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i małopłytkowość. Uważa się jednak, że to powikłanie ma raczej związek z chorobami podstawowymi niż z toksycznością walacyklowiru [8].

Pacjenci z niewydolnością nerek i w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność, stosując walacyklowir u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a przede wszystkim zapewnić odpowiednie nawodnienie organizmu. Dawkę leku trzeba dostosować do wartości klirensu kreatyniny. U starszych pacjentów należy zawsze brać pod uwagę zaburzenia czynności nerek. W jednym z badań farmakokinetycznych u pacjentów geriatrycznych wykazano bezpieczeństwo stosowania walacyklowiru w dawce 500 mg i 1 g dziennie, jednak obserwowano większe stężenia maksymalne i wyższy wskaźnik AUC niż u pacjentów młodszych [42]. Wiąże się to prawdopodobnie z gorszą czynnością nerek u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek są bardziej narażeni na wystąpienie powikłań ze strony układu nerwowego.

Tabela 1. Sposób prowadzenia terapii walacyklowirem w różnych wskazaniach

Table 1. Treatment with valaciclovir in different dermatological indications

Wskazanie	Dawkowanie	Czas terapii
opryszczka narządów płciowych	pierwszy incydent	2 × 500 mg
	nawroty	2 × 500 mg
	osoby z upośledzeniem odporności	2 × 1000 mg
zapobieganie nawrotom opryszczki narządów płciowych	osoby bez zaburzeń odporności	2 × 250 mg lub 1 × 500 mg
	osoby z upośledzeniem odporności	2 × 500 mg
opryszczka wargowa	2 × 2000 mg	1 dzień
zapobieganie nawrotom opryszczki wargowej	1 × 500 mg	6–12 miesięcy
półpasiec	3 × 1000 mg	7 dni

Podsumowanie wskazań i sposobu dawkowania walacyklowiru w różnych chorobach dermatologicznych zebrano w tabeli 1.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE WALACYKLOWIRU I INTERAKCJE

Walacyklowir cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa, a większość działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów miała charakter łagodny. Najczęściej zgłaszanymi objawami są bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Poważniejsze działania niepożądane zdarzają się znacznie rzadziej i zwykle u osób z innymi problemami zdrowotnymi. U pacjentów z obniżoną odpornością obserwowano leukopenię lub małopłytkowość. Zaburzenia neurologiczne, takie jak pobudzenie, drgawki, objawy wytwórcze, śpiączka, występowały u osób z zaburzoną czynnością nerek lub innymi czynnikami predysponującymi i miały charakter przejściowy. Obserwowano również przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych lub zaburzenia czynności nerek. Podczas leczenia walacyklowirem należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż płynów, ponieważ notowano wytrącanie się kryształków acyklowiru w cewkach nerkowych.

Dane dotyczące stosowania walacyklowiru w ciąży są bardzo ograniczone. Z badań na zwierzętach wynika, że lek nie ma własności teratogennych i nie wpływa na płodność. Z dotychczas dostępnych danych dotyczących stosowania walacyklowiru przez kobiety w ciąży wynika, że lek nie wpływa niekorzystnie na rozwój płodu [43]. Niemniej jednak zaleca się, aby w ciąży stosować go tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści z leczenia są większe niż potencjalne zagrożenie.

Walacyklowir wykazuje niewiele istotnych interakcji z innymi preparatami leczniczymi. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków nefrotoksycznych i często kontrolować czynność nerek w czasie terapii. Cymetydyna i probenecyd hamują klirens nerkowy acyklowiru i mogą wpływać na zwiększenie stężenia leku w osoczu.

PODSUMOWANIE

Z zebranych danych wynika, że walacyklowir stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu opryszczki i półpaśca. Wyniki licznych badań porównawczych wykazują, że w obu tych wskazaniach jest on skuteczniejszy niż placebo i przynajmniej tak samo skuteczny jak acyklowir. Walacyklowir ma lepsze właściwości farmakokinetyczne niż acyklowir, co pozwala na wygodniejsze dawkowanie. Mniejsza częstość dawkowania zdecydowanie

poprosta współpracę z pacjentem. Wydaje się, że w niektórych sytuacjach klinicznych można zastąpić dożylny wlewy acyklowiru doustną terapią walacyklowirem, co znacznie poprawia bezpieczeństwo leczenia i zmniejsza jego koszty. W terapii półpaśca, zwłaszcza przy zapobieganiu i leczeniu przewlekłego bólu związanego z półpaścem, walacyklowir cechuje się większą skutecznością niż acyklowir. Walacyklowir jest lekiem bezpiecznym, charakteryzującym się bardzo małym odsetkiem działań niepożądanych, a w wielu badaniach klinicznych wykazano jego dobrą tolerancję. Preparat stanowi dobrą opcję terapeutyczną dla pacjentów cierpiących z powodu zakażeń wirusem opryszczki lub ospy wietrznej.

Piśmiennictwo

1. **Esmann J.:** The many challenges of facial herpes simplex virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 17-27.
2. **Nahmias A.J., Lee F.K., Beckman-Nahmias S.:** Sero-epidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis* 1990, 69 suppl, 19-36.
3. **Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B.:** Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998, 26, 541-553.
4. **Walkowiak H., Żaba R.:** Epidemiologia zakażeń. [w:] *Opryszczka, półpaśiec, ospa wietrzna*. R. Żaba (red.), Termedia, Poznań, 2011.
5. **Uchoa U.B., Rezende R.A., Carrasco M.A., Rapuano C.J., Laibson P.R., Cohen E.J.:** Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol* 2003, 121, 1702-1704.
6. **Burgoon C.F., Burgoon J.S., Baldrige G.D.:** The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957, 164, 265-269.
7. **Hope-Simpson R.E.:** Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975, 25, 571-575.
8. **Wu J.J., Bretjens M.H., Torres G., Yeung-Yue K., Lee P., Tying S.K.:** Valaciclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster, and other viral infections. *J Cutan Med Surg* 2003, 7, 372-381.
9. **Fletcher C., Bean B.:** Evaluation of oral acyclovir therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1985, 19, 518-524.
10. **Bacon T., Levin M., Leary J., Sarisky R.T., Sutton D.:** Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2003, 16, 114-128.
11. **Piret J., Boivin G.:** Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55, 459-472.
12. **Soul-Lawton J., Seaber E., On N., Wootton R., Rolan P., Posner J.:** Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the l-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39, 2759-2764.
13. **Weller S., Blum M., Doucette M., Burnette T., Cederberg D.M., de Miranda P. i inni:** Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993, 54, 595-605.
14. **McDougall C., Guglielmo J.:** Pharmacokinetics of valaciclovir. *J Antimicrob Chemother* 2004, 53, 899-901.
15. **Fife K.H., Barbarash R.A., Rudolph T., Degregorio B., Roth R.:** Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of

- first-episode genital herpes infection. *Sex Transm Dis* 1997, 24, 481-486.
16. **Spruance S.L., Tyring S.K., Degregorio B., Miller C., Beutner K.:** A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Arch Intern Med* 1996, 156, 1729-1735.
 17. **Tyring S.K., Douglas J.M., Corey L., Spruance S.L., Esmann J.:** A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. *Arch Dermatol* 1998, 134, 185-191.
 18. **Bodsworth N.J., Crooks R.J., Borelli S., Vejlsgaard G., Paavonen J., Worm A.M. i inni:** Valaciclovir versus acyclovir in patients initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997, 73, 110-116.
 19. **Saiag P., Praindhui D., Chastang C.:** A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valacyclovir 1000 mg once daily versus 500 mg twice daily in the episodic treatment of recurrent genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 1999, 44, 525-531.
 20. **Leone P.A., Trottier S., Miller J.M.:** Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002, 34, 958-962.
 21. **Reitano M., Tyring S., Lang W., Thoming C., Worm A.M., Borelli S. i inni:** Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *J Infect Dis* 1998, 178, 603-610.
 22. **Patel R., Bodsworth N.J., Wooley P., Peters B., Vejlsgaard G., Saari S. i inni:** Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo-controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997, 73, 105-109.
 23. **Gupta R., Wald A., Krantz E., Selke S., Warren T., Vargas-Cortes M. i inni:** Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis* 2004, 190, 1374-1381.
 24. **Fife K.H., Warren T.J., Ferrera R.D., Young D.G., Justus S.E., Heitman C.K. i inni:** Effect of valacyclovir on viral shedding in immunocompetent patients with recurrent herpes simplex virus 2 genital herpes: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006, 81, 1321-1327.
 25. **Martents M.G., Fife K.H., Leone P.A., Dix L.P., Brennan C.A.:** Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2009, 2009, 105376.
 26. **Fife K.H., Warren T.J., Justus S.E.:** An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of valacyclovir for the suppression of herpes simplex virus type 2 genital herpes in newly diagnosed patients. *Sex Transm Dis* 2008, 35, 668-673.
 27. **Spruance S.L., Jones T.M., Blatter M.M., Vargas-Cortes M., Barber J., Hill J. i inni:** High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47, 1072-1080.
 28. **Cunningham A., Griffiths P., Leone P., Mindel A., Patel R., Stanberry L. i inni:** Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *J Clin Virol* 2012, 53, 6-11.
 29. **Gilbert S.C.:** Suppressive therapy versus episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: efficacy and tolerability in an open-label, crossover study. *J Drugs Dermatol* 2007, 6, 400-405.
 30. **Baker D., Eisen D.:** Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis* 2003, 71, 239-242.
 31. **Guerriere-Kovach P.M., Brodell R.T.:** Recurrent herpes simplex virus infection. Suppressive, reactive and preventive antiviral regimens. *Postgrad Med* 2000, 107, 139-147.
 32. **Gilbert S., McBurney E.:** Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: a randomized clinical trial of dosing regimens. *Dermatol Surg* 2000, 26, 50-54.
 33. **Anderson B.J.:** The effectiveness of valacyclovir in preventing reactivation of herpes gladiatorum in wrestlers. *Clin J Sport Med* 1999, 9, 86-90.
 34. **Miserochchi E., Modorati G., Galli L., Rama P.:** Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007, 144, 547-551.
 35. **Beutner K.R., Friedman D.J., Forszpaniak C., Andersen P.L., Wood M.J.:** Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39, 1546-1553.
 36. **Cohen J.I., Brunell P.A., Straus S.E., Krause P.R.:** Recent advances in varicella-zoster infection. *Ann Intern Med* 1999, 130, 922-932.
 37. **Johnson R.:** Herpes zoster - predicting and minimizing the impact of post-herpetic neuralgia. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 1-8.
 38. **Lin W.R., Lin H.H., Lee S.S., Tsai H.C., Huang C.K., Wann S.R. i inni:** Comparative study of the efficacy and safety of valaciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes zoster. *J Microbiol Immunol Infect* 2001, 34, 138-142.
 39. **Tyring S.K., Beutner K.R., Tucker B.A., Anderson W.C., Crooks R.J.:** Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000, 9, 863-869.
 40. **Conant M.A., Schacker T.W., Murphy R.L., Gold J., Crutchfield L.T., Crooks R.J.:** Valaciclovir versus acyclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002, 13, 12-21.
 41. **Höglund M., Ljungman P., Weller S.:** Comparable aciclovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciclovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001, 47, 855-861.
 42. **Wang L.H., Schultz M., Weller S., Smiley M.L., Blum M.R.:** Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valaciclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40, 80-85.
 43. **Kang S.H., Chua-Gocheo A., Bozzo P., Einarson A.:** Safety of antiviral medication for the treatment of herpes during pregnancy. *Can Fam Physician* 2011, 57, 427-428.

Otrzymano: 8 X 2012 r.
Zaakceptowano: 27 XI 2012 r.