

Tomasz Dzieciatkowski¹, Agnieszka Rola², Anna Majewska¹,
Magdalena Solarska¹, Mirosław Łuczak¹

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Chałubińskiego 5, 02-005 Warszawa, tel. (22) 622 00 28, e-mail: dzieciatkowski@wp.pl

²Wydział Rolnictwa i Biologii Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
ul. Nowoursynowska 166, 02-786 Warszawa

Wpłynęło w grudniu 2006 r.

1. Wstęp. 2. Pierwsze preparaty przeciwherpeswirusowe. 3. Acyklowir (ACV). 4. Gancyklowir (GCV). 5. Pencyklowir. 6. Pochodne estrowe analogów nukleozydów. 7. Analogi nukleotydydów. 8. Foscarnet. 9. Nowe preparaty przeciwherpeswirusowe. 10. Podsumowanie

Drugs used in antiherpesviral therapy in humans

Abstract: This paper reviews current knowledge about drugs and agents used in modern antiviral therapy and prophylaxis in humans. Described compounds possess an antiviral activity against *Herpesviridae* family, which contains large, enveloped DNA viruses. The study presents methods of treatment of different diseases caused by herpesviruses and dosage recommendations. The problem of viral resistance to available chemotherapeutics used in routine therapy is also shown. Although herpesviruses infect healthy children and adults, the diseases they cause are more severe and extensive in immunocompromised patients, in whom reactivation from latency appears more often. Therefore, further investigation of novel groups of compounds and their derivatives is highly justified, since they may constitute a base for future antiviral chemotherapeutics.

1. Introduction. 2. First anti-herpesviral agents. 3. Aciclovir (ACV). 4. Ganciclovir (GCV). 5. Penciclovir. 6. Ester derivatives of nucleoside analogues. 7. Nucleotide analogues. 8. Foscarnet. 9. Novel antiherpesviral agents. 10. Summary

Słowa kluczowe: analogi nukleozydów, foscarnet, herpeswirusy, terapia przeciwwirusowa

Key words: nucleoside analogues, foscarnet, herpesviruses, antiviral therapy

1. Wstęp

Herpeswirusy należą do najbardziej rozpowszechnionych DNA-wirusów w świecie kręgowców. Wszystkie z nich rozwinęły różnorodne mechanizmy ułatwiające ich ucieczkę spod kontroli układu immunologicznego gospodarza, jednakże główną strategią przetrwania w środowisku pozostaje zdolność do ustalania zakażenia latentnego [3]. Reaktywacja herpeswirusów ze stanu latencji prowadzi do zakażeń wtórnych, które mogą mieć rozmaity charakter, począwszy od samoograniczających się infekcji, do zakażeń narządowych i układowych o różnym stopniu nasilenia [3, 50].

Szerokim zakresem gospodarzy i krótkim czasem replikacji charakteryzują się przedstawiciele *α-herpesvirinae*; efekt cytotatyczny pojawia się *in vitro* w czasie krótszym niż 48 h [42, 50] – przykładem jest tu wirus opryszczki (human herpesvirus 1; HHV-1). Przedstawiciele tej podrodziny po wstępnym namnożeniu w komórkach nabłonka ustalają stan latencji w komórkach układu nerwowego i/lub w limfocytach [50].

Wirusy należące do *β-herpesvirinae* (np. human herpesvirus 5; HHV-5 – znany jako CMV) mają wąski zakres gospodarzy, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* [42, 50]. Ich cykl replikacji jest długi, zakażone komórki ulegają często powiększeniu (cytomegalia),

czemu towarzyszy pojawianie się jądrowych i cytoplazmatycznych ciałek wtęgowych. Charakterystyczną cechą jest silne związanie wirionów potomnych ze strukturami błonowymi komórek gospodarza, powoduje to między innymi powolne zakażenie sąsiednich komórek. Wirusy z tej podrodziny powodują zakażenie latentne w makrofagach oraz prawdopodobnie w komórkach gruczołów wydzielania wewnętrznego [50].

Przedstawiciele *γ-herpesvirinae* wykazują podobnie ograniczony zakres gospodarzy oraz niezwykle wyraźnie zaznaczony limfotropizm. Ta ostatnia właściwość pomaga im w ustaleniu latencji wewnątrz limfocytów B i/lub T [42, 50]. Zmieniają one ich metabolizm, nie produkując przy tym wirionów potomnych. *In vivo* *γ-herpeswirusy* powodują zaburzenia w proliferacji limfocytów, lub jak wirus Epsteina-Barr (HHV-4) wiązane są z transformacją nowotworową komórek gospodarza [50].

Dostępnych jest wiele leków wykazujących aktywność wobec herpeswirusów. Pierwsze zsyntetyzowane były w początkach lat 60, lecz do tej pory trwają prace nad poszukiwaniem nowych preparatów, o większej aktywności przeciwwirusowej i lepszej biodostępności, a jednocześnie mniejszej toksyczności. Opracowywane są również nowe formy recepturowe już znanych preparatów. Przykładem mogą być: walacyklowir i walgancyklowir, które powstały w wyniku połączenia

cząstek macierzystych leków (acyklowiru i gancyklowiru) z waliną, co znacznie poprawiło lipofilność tych związków i poprawiło biodostępność po podaniu doustnym. Przewlekłe stosowanie leków przeciwwirusowych, zwłaszcza w monoterapii, może prowadzić do obniżenia wrażliwości klinicznych szczepów wirusów na chemioterapeutyki. Stanowi to kolejny powód do poszukiwania nowych leków o odmiennych mechanizmach działania [13, 64].

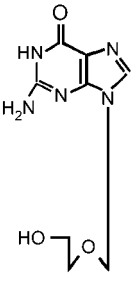
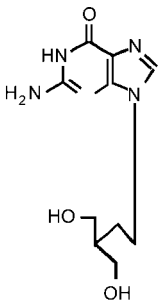
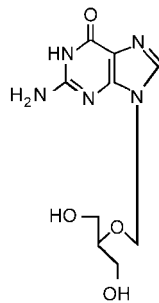
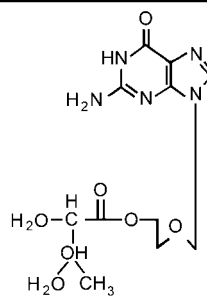
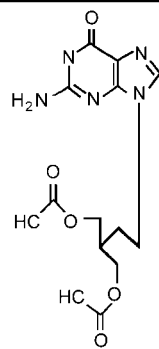
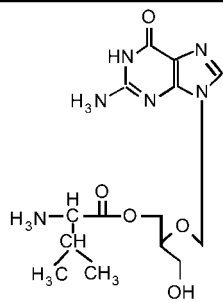
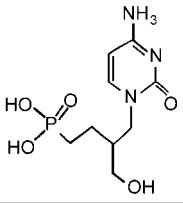
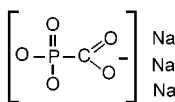
2. Pierwsze preparaty przeciwherpeswirusowe

Jednym z pierwszych wirusów, przeciwko któremu rozpoczęto opracowywanie chemioterapeutyków jest wirus opryszczki pospolitej. Pierwsze preparaty przeciwwirusowe posiadały pierwotnie aktywność przeciwnowotworową. Zsyntetyzowana w 1959 roku idoxurydyna jest syntetycznym analogiem pirymidynowym i wykazuje aktywność wobec wielu wirusów DNA, a szczególnie należących do podrodziny *α-herpesvirinae*, oraz wobec wirusa mięsaka Rousa. W 1968

zaobserwowano nagłe zmiany w odpowiedzi klinicznej na lek i wyizolowano pierwsze szczepy HHV-1 odporne na idoxurydynę. Oporność tę wygenerowano również w warunkach *in vitro*, jednak wykazano, że nie ma ona związku z krzyżową opornością na inne analogi nukleotydów [23]. Obecnie idoxurydyna stosowana jest miejscowo do leczenia opryszczkowego zapalenia rogówki lub rogówki i spojówek [17, 62].

Zsyntetyzowana we wczesnych latach 60 triflurydyna, jest inhibitorem polimerazy DNA. Nie wymaga kinazy tymidynowej do przeprowadzenia warunkującej aktywność fosforylacji i z tego powodu charakteryzuje się mniejszą selektywnością oraz większą toksycznością w porównaniu do innych analogów nukleozydów. Jej zastosowanie – w postaci 1% roztworu – ograniczone jest do leczenia zakażeń narządu wzroku spowodowanych przez HHV-1.

W tym samym okresie opracowano widarabinę. Spektrum działania leku obejmuje niektóre poxwirusy, polyomawirusy, adenowirusy, herpeswirusy, a spośród wirusów RNA wirusy mięsaka Rousa i M-MLV. Jest również inhibitorem polimerazy DNA wirusa *hepati-*

		
Acyklowir	Pencyklowir	Gancyklowir
		
Walacyklowir	Famcyklowir	Walgancyklowir
		5-GCG TTT GCG CTT CTT CTT GCG-3'
Cidofowir	Foskarnet	Fomiwirsen

Rys. 1. Wzory strukturalne leków o działaniu przeciwko herpeswirusom

Tabela I

Przykłady procedur stosowanych w leczeniu różnych postaci zakażeń wirusami HHV-1 i HHV-2 [17, 60]

Postać zakażenia	Leczenie	
Opryszczka jamy ustnej	Acyklowir 200 mg, 5 razy dziennie lub 5% Acyklowir co 3 godziny	5–10 dni (p.o) 7 dni (s.c)
	Walacyklowir 500 mg, 2 razy dziennie	5–10 dni (p.o)
	Pencyklowir co 2 godziny	4 dni (s.c)
Opryszczka narządów płciowych – pierwszy epizod kliniczny	Acyklowir 200 mg, 5 razy dziennie, lub 400 mg, 3 razy dziennie lub 5 mg/kg, co 8 godzin	7–10 dni (p.o) ≥7 dni (i.v)
	Walacyklowir 1000 mg, 2 razy dziennie	7–10 dni (p.o)
	Famcyklowir 250 mg, 3 razy dziennie	
	Opryszczka narządów płciowych – postać nawrotowa	Acyklowir 200 mg, 5 razy dziennie, lub 400 mg, 3 razy dziennie lub 800 mg, 2 razy dziennie
Walacyklowir 500 mg, 2 razy dziennie lub 1000 mg, 1 raz dziennie,		3–5 dni (p.o) 5 dni (p.o)
Famcyklowir 125 mg, 2 razy dziennie,		5 dni (p.o)
Opryszczka narządów płciowych – zapobieganie nawrotom	Acyklowir 400 mg, 2 razy dziennie lub Walacyklowir 1000 mg 1 raz dziennie lub Famcyklowir 250 mg 2 razy dziennie	6–12 miesięcy (p.o)
Zapalenie mózgu (dorośli)	Acyklowir 15 mg, co 8 h	14 dni (i.v)
Profilaktyka zakażeń u pacjentów z immunosupresją	Acyklowir 200–400 mg, 4 razy dziennie	p.o

tis B (HBV). Widarabina stosowana była w przeszłości miejscowo w leczeniu zakażeń oka oraz podawana drogą dożylną. Obecnie dostępna jest wyłącznie w postaci maści, a jej stosowanie ze względu na silną toksyczność ograniczone zostało do leczenia zapaleń rogówki i spojówek [17, 39, 62].

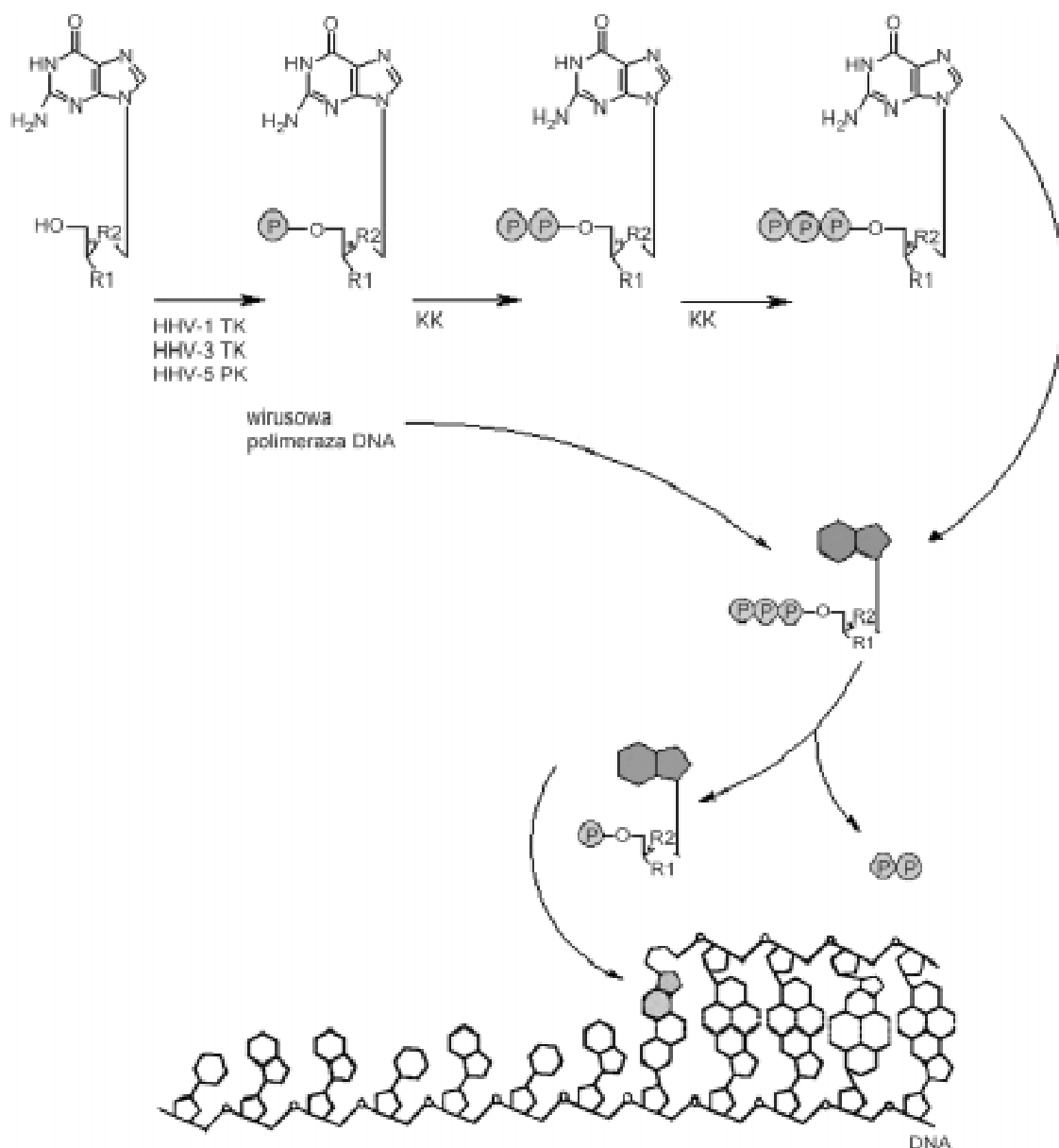
3. Acyklowir (ACV)

Acyklowir należy do kolejnej generacji analogów nukleozydów. Jest pochodną deoksyguanozyny o zmodyfikowanej reszcie cukrowej, gdzie w miejsce cyklicznej deoksyrybozy wprowadzono niecykliczny łańcuch boczny. Powstały w ten sposób analog okazał się mało toksyczny dla człowieka, chociaż zaliczany jest do kategorii C pod względem stosowania w okresie ciąży i przeciwwskazany jest w okresie karmienia piersią. Jest inhibitorem replikacji wirusów opryszczki oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca [19]. Zdecydowanie mniejszą skuteczność acyklowiru obserwuje się w zwalczaniu zakażeń wywołanych przez inne wirusy z rodziny *Herpesviridae*: cytomegalowirusa czy wirusa Epsteina-Barr [12, 54].

Acyklowir wprowadzany jest do komórki za pomocą białka transportującego nukleozydy, w tym deoksyguanozyny [52, 38]. Początkowo wewnątrz komórki zakażonej wirusem acyklowir ulega przekształceniu w biologicznie aktywną pochodną fosforanową. Proces ten jest możliwy tylko przy udziale swoistej dla wirusa

kinazy tymidynowej [20, 46]. Acyklowir nie jest odpowiednim substratem dla kinaz komórkowych, dlatego lek aktywowany jest głównie w komórkach zakażonych, co z kolei związane jest z jego selektywnością [20]. Następnie monofosforan przekształcany jest przez kinazy komórkowe w difosforan (ACVDP) i dalej trifosforan. Powstały trifosforan acykloguanozyny (ACVTP) jest substratem dla wirusowej polimerazy DNA. Po wprowadzeniu przez polimerazę wirusową zmodyfikowanego nukleozydu do łańcucha DNA, dalsze jego wydłużanie staje się niemożliwe. Przyczyną tego jest współzawodnictwo ACVTP z trifosforanem deoksyguanozyny (dGTP) w trakcie replikacji genu wirusowego [18]. W konsekwencji synteza DNA zostaje zakończona. Trifosforan acyklowiru blokuje aktywność polimerazy DNA wirusów 20 razy skuteczniej niż polimerazy DNA komórek gospodarza. Z tego powodu postać czynna acyklowiru znacznie rzadziej jest wprowadzana do genomu gospodarza niż do materiału genetycznego wirusa [22, 24].

Acyklowir stosowany jest terapeutycznie do leczenia ciężkich zakażeń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanych przez α -herpeswirusy, opryszczki noworodków, a także w zakażeniach narządu wzroku, skóry i błon śluzowych. Również w terapii pierwotnej i nawrotowej infekcji narządów płciowych o etiologii HHV-1 i HHV-2, a także do leczenia zakażeń narządowych i układowych. Podawany jest również profilaktycznie w celu zmniejszenia częstości nawrotów oraz złagodzenia przebiegu klinicznego zakażeń



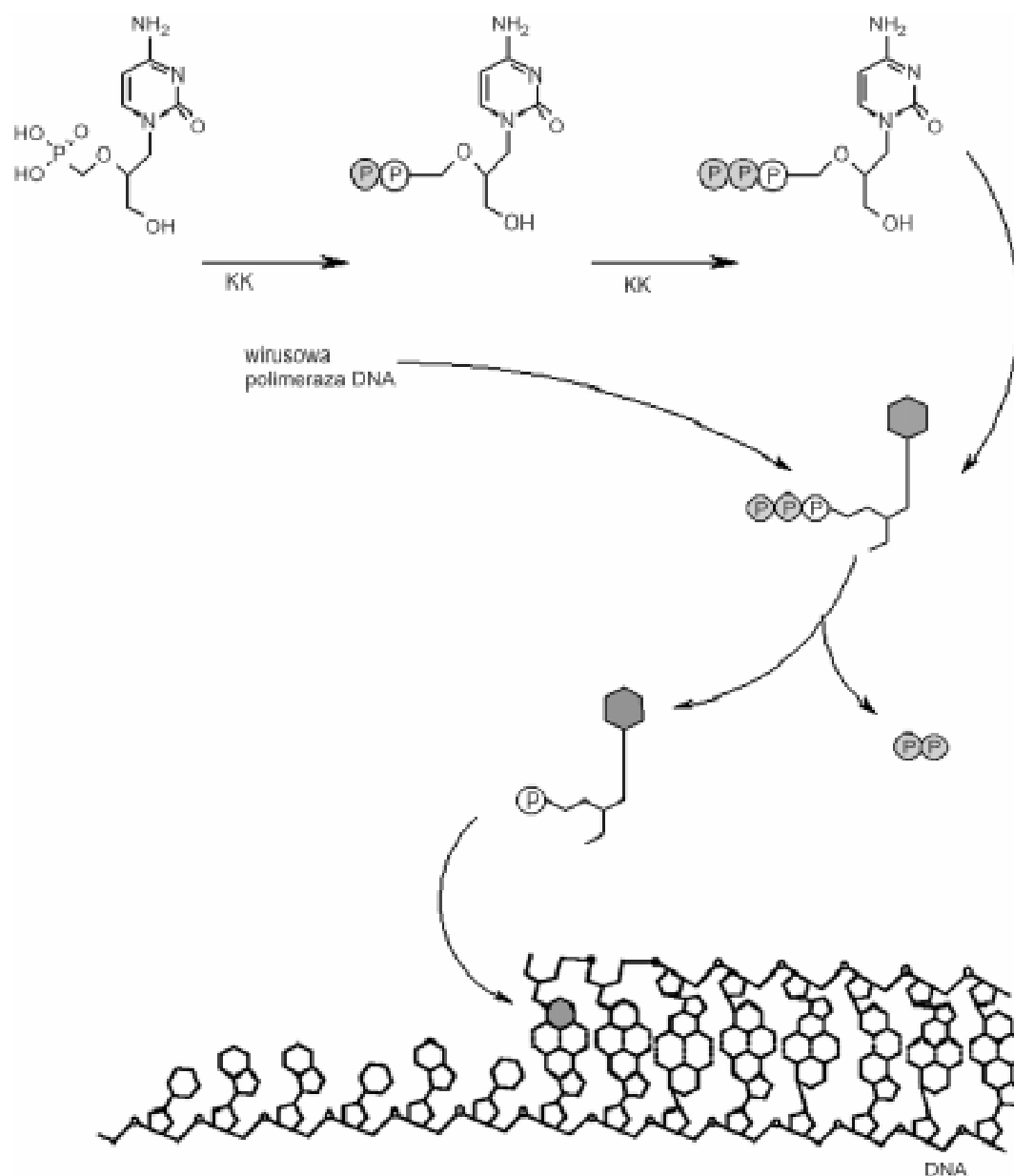
Rys. 2. Mechanizm działania analogów nukleozydów (acyklowir, gancyklowir, pencyklowir)

Wymienione związki muszą ulec fosforylacji przy udziale wirusowych enzymów: kinazy tymidynowej – TK: HHV-1 (produkt genu UL 23), HHV-3 (ORF 36) lub kinazy proteinowej – PK: HHV-5 (UL 97) do swych aktywnych form [wg 15].

wywołanych przez wirusy opryszczki pospolitej i inne ludzkie herpeswirusy. Acyklowir dostępny jest w różnych postaciach: doustnej, kremów, maści do oczu oraz proszku do sporządzania roztworu do wlewów dożylnych; w związku z tym może być stosowany zarówno w leczeniu zakażeń miejscowych jak i uogólnionych, u osób z prawidłową jak i upośledzoną funkcją układu immunologicznego. Podstawowym warunkiem skuteczności terapii jest wczesne podanie leku, najkorzystniej w pierwszej lub drugiej dobie od pojawienia się pierwszych objawów, a także zastosowanie odpowiednio wysokiej dawki terapeutycznej [52].

Acyklowir wchłania się z przewodu pokarmowego w 15–30%, co jest wartością wystarczającą aby uzy-

skać stężenie terapeutyczne w surowicy krwi. Dużą zaletą leku jest zdolność penetracji do tkanek i płynu mózgowo-rdzeniowego. Po podaniu miejscowym do spojówki oka osiąga stężenie hamujące w płynie śródgałkowym. Acyklowir uznawany jest za najbezpieczniejszy spośród dotychczas poznanych leków przeciw-wirusowych, lecz zdarzają się powikłania w wyniku jego stosowania. Do najcięższych, choć bardzo rzadkich, należą zaburzenia w pracy nerek. Wysokie dawki leku podawane dożylnie chorym odwodnionym lub z cechami niewydolności nerek mogą być przyczyną krystalizacji acyklowiru w cewkach nerkowych, prowadząc do odwracalnego podwyższenia poziomu kreatyniny w surowicy [62]. Udokumentowano rów-



Rys. 3. Mechanizm działania przeciwwirusowego cidofoviru. Związek jest fosforylowany przez kinazy komórkowe – KK [15].

niez pojedyncze przypadki zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego o charakterze drgawek lub utraty przytomności [22].

Prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji wywołanej opornym szczepem wirusa opryszczki powinno być brane pod uwagę, jeśli po 5–7 dniach terapii brak jest pozytywnych efektów leczenia lub po 3–4 dniach powstają nowe, satelitarne ogniska zakażenia [1]. Szczepy wirusa odporne na acyklowir mogą wykazywać również brak wrażliwości na inne leki o podobnej budowie takie jak: walacyklowir, famcyklowir i pencyklowir [7, 39]. Mechanizm oporności na acyklowir po raz pierwszy opisano w 1980 roku. Wiąże się on najczęściej z obecnością punktowej mutacji w obrębie

geny kinazy tymidynowej w następstwie delecji, inercji lub substytucji, często w obszarach haplomerycznych DNA. Taki rodzaj zmiany w genie kodującym kinazę tymidynową obserwowany jest u 95% szczepów opornych na acyklowir [58]. Szczepy te produkują niedostateczną ilość enzymu lub w efekcie substytucji enzym ten ma obniżoną swoistość substratową i nie jest zdolny do fosforylacji acyklowiru. Wyniki badań sugerują, że takie mutanty są znacznie mniej patogenne dla zwierząt laboratoryjnych [28], chociaż kilka szczepów opornych izolowanych klinicznie od zwierząt posiadało normalną zjadliwość, co pozwala przypuszczać, iż mogą indukować wytwarzanie dużej ilości komórkowego enzymu [5, 23, 41, 44, 53].

Tabela II
Częstość występowania szczepów opornych wirusa HHV-1 na acyklowir w zależności od przyczyny immunosupresji [45]

Przyczyna immunosupresji	Odsetek szczepów opornych
Przeszczep narządów unaczynionych	3%
Zakażenie wirusem HIV	3,5%
Alloprzeszczep szpiku kostnego	14%
Autoprzeszczep szpiku kostnego	30%

Tabela III
Rodzaje podstawników w stosowanych analogach nukleozydów [27]

Związek	Podstawnik R1	Podstawnik R2
Acyklowir*	H	O
Gancyklowir**	CH ₂ OH	O
Pencyklowir**	CH ₂ OH	CH ₂

* brak grupy 3 hydroksylowej, niezbędnej do wydłużania łańcucha DNA powoduje natychmiastową terminację tego procesu.

** obecność grupy 3-hydroksylowej powoduje spowolnienie lub ustanie wydłużania łańcucha DNA

Rzadziej przyczyną zmiany w profilu wrażliwości jest mutacja w obrębie genu kodującego polimerazę DNA [31]. Może ona wywołać krzyżową oporność na foskarnet, gancyklowir i cidofovir – leki używane alternatywnie w leczeniu zakażeń herpeswirusowych [7].

U pacjentów immunokompetentnych oporność na acyklowir nie stanowi obecnie problemu terapeutycznego, ponieważ szczepy odporne w tej grupie stanowią niespełna 1% izolatów. Brak również doniesień mówiących, że ich ilość zwiększa się w efekcie ekspozycji na lek [23, 66]. U pacjentów z obniżoną wydolnością układu immunologicznego około 3–30% (w zależności od przyczyny immunosupresji) izolowanych szczepów wirusa wykazuje odporność na acyklowir [7, 41].

4. Gancyklowir (GCV)

Przełomem w chemioterapii zakażeń wirusem HHV-5 było wprowadzenie pod koniec lat 80-tych gancyklowiru, kolejnego acyklicznego analogu guanozyny. Od acyklowiru różni się dodatkowym podstawnikiem hydroksylowym, który odpowiada grupie 3'OH występującej w deoksyrybonukleozydach [55].

Gancyklowir jest od 1994 roku lekiem z wyboru w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii. Wykazuje również wysoką aktywność w stosunku do wirusa Epsteina-Barra, wirusa zapalenia wątroby typu B i ludzkiego herpeswirusa typu 6 oraz przeciw zmutozowanym szczepom wirusa opryszczki, wobec których acyklowir jest nieaktywny. Gancyklowir strukturalnie

podobny jest do acyklowiru, lecz wykazuje 100 razy wyższą aktywność przeciwko wirusowi cytomegalii. Wadą gancyklowiru jest zdecydowanie większa cytotoksyczność, z silnie zaznaczonym działaniem mielosupresyjnym. Podobnie jak acyklowir należy do leków kategorii C i z tego powodu stosowanie podczas ciąży jest dopuszczalne wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. W okresie leczenia gancyklowirem kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji, a mężczyźni barierowe środki antykoncepcyjne w czasie terapii i do 90 dni po jej zakończeniu. Podczas przyjmowania gancyklowu karmienie naturalne jest przeciwwskazane. Lek dostępny jest w postaci doustnej oraz wlewów dożylnych. Po podaniu dożylnym w 90% wydalany jest z moczem drogą przesączania kłębkowego i sekrecji kanalikowej w niezmienionej postaci [40].

Tylko jedna z dwóch grup hydroksylowych gancyklowiru fosforyzowana jest w sposób selektywny przez wirusową kinazę. Następnie przez kinazy komórkowe fosforyzowany jest tylko jeden enancjomer fosforanu gancyklowiru. (S)-enancjomer odpowiedniego trójfosforanu jest w stanie hamować replikację herpeswirusów, podczas gdy (R)-enancjomer pozostaje nieaktywny [2]. Mechanizm działania acyklowiru i gancyklowiru jest zbliżony – gancyklowir jest również substratem dla wirusowej kinazy deoksytymidynowej, ponadto łatwiej niż acyklowir ulega fosforylacji. Gancyklowir w komórce zakażonej HHV-5, poddany działaniu komórkowych kinaz ulega fosforylacji do di- i trójfosforanu, w takiej postaci wbudowywany jest do nici DNA komórki. Następuje spowolnienie, a następnie całkowita blokada syntezy kwasu nukleinowego, co z kolei prowadzi do zahamowania replikacji wirusa [5].

Gancyklowir podany doustnie wchłania się jedynie w 5–10%. Podany w dawce 1000 mg umożliwia osiągnięcie w surowicy stężenia hamującego replikację wirusa HHV-5. Lek nie może być podawany podskórnie i domięśniowo gdyż powoduje powstawanie odczynów miejscowych. Maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest po 5 h od momentu podania *i.v.* Gancyklowir dobrze penetruje do tkanek i ośrodkowego układu nerwowego, niestety wykazuje interakcję z wieloma lekami. Ponieważ zidowudyna i gancyklowir powodują uszkodzenie szpiku, kojarzenie tych leków może spowodować u pacjentów neutropenię i niedokrwistość. Obniżenie klirensu nerkowego występuje po kojarzeniu gancyklowiru z probenecidem [35].

Działanie niepożądane związane jest głównie z niekorzystnym wpływem na szybko dzielące się komórki. Najpoważniejszym skutkiem ubocznym stosowania gancyklowiru jest neutropenia i trombocytopenia, która dotyczy około 20% chorych poddawanych leczeniu. U około 20–30% leczonych dochodzi do hamowania

czynności szpiku kostnego, zaburzeń czynności nerek z krwiomoczem, a także zaburzeń funkcji wątroby. Mogą pojawiać się również objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego: parestezje, zaburzenia psychiczne, śpiączka i drgawki. Opisano również zaburzenia rytmu serca, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego oraz objawy ze strony układu oddechowego, mięśni szkieletowych i skóry [5].

Pierwsze próby stosowania gancyklowiru prowadzone były u chorych na AIDS z wirusowym zapaleniem siatkówki oka. Poprawę stanu klinicznego zaobserwowano w 80% przypadków w tej grupie pacjentów. Natomiast dożylnie podawanie gancyklowiru chorym na AIDS z objawami wirusowego zapalenia płuc dało poprawę u 60–80% chorych. Bardzo podobnie sytuacja przedstawia się wśród chorych na AIDS z objawami żołądkowo-jelitowymi [40].

Lek ten stanowi obecnie część protokołu chemioterapii u biorców szpiku kostnego i narządów unaczynionych [29, 37]. Zastosowanie gancyklowiru we wczesnych etapach zakażenia, podwyższa jego skuteczność [29]. Gancyklowir podobnie jak i inne leki przeciwwirusowe nie działa na latentną postać wirusa. W konsekwencji u około 20–30% pacjentów po zakończeniu terapii występują nawroty choroby [34].

Coraz częściej spotyka się zjawisko oporności szczepów HHV-5 na gancyklowir. Pojawienie się opornych szczepów wirusa sprzyja długotrwałe leczenie [48]. Szczepy odporne wyizolowano z moczu od pacjentów leczonych dłużej niż 3 miesiące oraz z płynu mózgowo-rdzeniowego chorych na AIDS leczonych przez okres od 3 do 30 miesięcy [23]. Oporność ta związana jest z mutacją w obrębie genu UL97, który koduje informację o syntezie swoistego białka, kinazy, kontrolującego fosforylację gancyklowiru w zakażonych komórkach [34, 48]. Czasem brak wrażliwości na gancyklowir może mieć związek ze zmianą w genie UL54, kodującym DNA polimerazę HHV-5. Polimeraza stanowi punkt uchwytu zarówno dla gancyklowiru, jak i leków używanych alternatywnie tj. foscarnetu i cidofoviru. Patogeneza zakażeń szczepami wirusa HHV-5 opornymi na gancyklowir do tej pory nie jest dobrze poznana. Wyniki badań sugerują, że szczepy takie częściej powodują wiremie, częściej i wcześniej od momentu transplantacji chorobę cytomegalowirusową oraz skracają czas przeżycia pacjenta po przeszczepie [48].

5. Pencyklowir

Pencyklowir wprowadzono do leczenia w 1994 roku. Budową zbliżony jest do acyklowiru i posiada mostek metylenowy przy acyklicznym fragmencie rybozy [6]. W związku z podobną budową mechanizmy dzia-

łania acyklowiru i pencyklowiru są do siebie zbliżone [51]. Pencyklowir, podobnie jak acyklowir ulega początkowej wewnątrzkomórkowej fosforylacji do monofosforanu pencyklowiru pod wpływem wirusowej kinazy tymidynowej, a następnie kolejnym dwóm fosforylacjom przeprowadzanym przez kinazy komórkowe. Badania kliniczne wykazały, że w leczeniu zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca jego skuteczność jest porównywalna z acyklowirem [43, 61]. Większość szczepów należących do *α-herpesvirinae* opornych na acyklowir (z powodu braku kinazy tymidynowej) jest również krzyżowo oporna na działanie pencyklowiru [35].

Po podaniu doustnym lek jest stosunkowo słabo resorbowany, a jego biodostępność wynosi około 5%. Stosowany miejscowo nie przedostaje się do surowicy, a podany we wlewie dożylnym jest szybko eliminowany (94%) w postaci niezmienionej drogą nerek. Stosowany miejscowo w stężeniu 5% powoduje u 50% leczonych powikłania w postaci rumienia [56].

6. Pochodne estrowe analogów nukleozydów

Jedną z metod poprawiania dostępności biologicznej chemioterapeutyków jest opracowanie tzw. proleków (prekursorów). Są to preparaty, które podane doustnie bądź dożylnie w krótkim czasie, prawie całkowicie są metabolizowane w organizmie i posiadają odpowiednie stężenia zapewniając działanie przeciwwirusowe. Słaba biodostępność acyklowiru po podaniu doustnym przyczyniła się do rozpoczęcia poszukiwań nowych, pochodnych, które wykazywałyby się większą skutecznością i łatwością aplikacji. Zsyntetyzowano wiele pochodnych acyklowiru, wśród których najkorzystniejsze właściwości terapeutyczne wykazał walacyklowir, będący L-walininowym estrem acyklowiru. Podawany doustnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i prawie całkowicie metabolizowany jest do acyklowiru i L-waliny. Mechanizm tej przemiany jest wynikiem metabolizowania do acyklowiru w wątrobie przez swoiste hydrolazy wątrobowe. Acyklowir z kolei ulega dalszym przemianom do mono-, di- i trifosforanu acyklowiru, hamując wybiórczo syntezę DNA, a co za tym idzie – replikację herpeswirusów [56].

Przyswajalność acyklowiru po dodaniu jego L-walिनowego estru wynosi 54% i jest około 4 razy wyższa niż po doustnym podaniu acyklowiru, co umożliwia osiągnięcie stężenia leku we krwi porównywalnego ze stężeniem osiągalnym w wyniku aplikacji dożylnej [44]. Walacyklowir rekomendowany jest obecnie do leczenia opryszczki narządów płciowych zarówno pierwszych epizodów jak i zakażeń wtórnych [8, 11]. Jest także lekiem alternatywnym w terapii opryszczki

jamy ustnej, w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu oraz u pacjentów zakażonych wirusem HIV [46]. Efekty uboczne leczenia są podobne do obserwowanych w trakcie podawania acyklowiru. Możliwe jest pojawianie się zaburzeń żołądkowo-jelitowych, odwracalnych zaburzeń neurologicznych np. pobudzenia, drżeń, czy senności [56].

Chemiczna modyfikacja pencyklowiru, polegająca na modyfikacji w ester diacetyloksylowy, doprowadziła do powstania proleku – famcyklowiru, który jest dobrze wchłaniany po dodaniu doustnym i szybko metabolizowany do pencyklowiru na drodze deacetylacji w przewodzie pokarmowym, krwi i wątrobie. Następnie – już tylko w wątrobie – jest utleniany w pozycji 6 pierścienia purynowego [46]. Biodostępność famcyklowiru po podaniu doustnym sięga 77%. Jego eliminacja odbywa się głównie przez nerki w mechanizmie przesączania i czynnego wydzielania kanalikowego [44]. Aktywność przeciwwirusową wykazuje w odniesieniu do wirusa ospy wietrznej-półpaśca oraz jest skuteczny w leczeniu i profilaktyce opryszczki narządów płciowych zwłaszcza u chorych z niedoborami immunologicznymi [63]. Działanie niepożądane famcyklowiru często dotyczy ośrodkowego układu nerwowego. Bóle głowy występują u prawie 10% leczonych. Równie często pojawiają się zawroty głowy (12%), nudności (12,5%) i biegunki (7,7%) [56].

Walgancyklowir – będący estrem L-waliny i gancyklowiru podawany doustnie przypuszczalnie zastąpi podawany dożylnie gancyklowir zarówno w profilaktyce jak i leczeniu zakażeń HHV-5 [14, 47], które występują powszechnie u biorców narządów unaczynionych i szpiku kostnego. Profilaktyczna aplikacja acyklowiru zmniejsza wprawdzie częstość reaktywacji wirusa lub łagodzi skutki infekcji, przyczyniając się jednak do zwiększenia ryzyka wystąpienia bakteryjnych zakażeń odcewnikowych. Biodostępność gancyklowiru podawanego doustnie jest bardzo niska (około 6%), natomiast walgancyklowiru wynosi 60%. Prolek ulega przemianom do gancyklowiru przy udziale esteraz jelitowych i wątrobowych [14, 65].

7. Analogi nukleotydów

Są nowymi lekami przeciwwirusowymi. Do grupy tej należy adefovir, tenofovir i wykazujący właściwości przeciwherpeswirusowe cidofovir – analog monofosforanu nukleozydu [16]. Nie wymaga on pierwszego etapu fosforylacji wewnątrzkomórkowej, hamuje więc replikację wirusów nie posiadających kinezy tymidynowej, a aktywny metabolit – difosforan, jest konkurencyjnym inhibitorem wirusowych polimeraz DNA [64]. Lek obecnie stosowany jest w leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii HHV-5 oraz w leczeniu

zakażeń wywołanych przez szczepy wirusów opryszczki opornych na acyklowir i foskarnet [4, 57] oraz szczepów HHV-5 opornych na gancyklowir oraz foskarnet [4, 9]. Jest skuteczny przeciwko szczepom wirusa ospy wietrznej i półpaśca [11], wirusa Epsteina-Barr oraz ma ograniczone działanie przeciw ludzkim papillomawirusom [44]. Najczęściej jest stosowany w dawce 5 mg/kg masy ciała, raz w tygodniu przez pierwsze 2 tyg., a następnie co drugi tydzień. Z uwagi na nefrotoksyczność jest stosowany w osłonie probenecidu i wymaga odpowiedniego nawodnienia pacjenta. Nie powinien być podawany wraz z innymi lekami wykazującymi działanie toksyczne wobec nerek, takimi jak: amfoterycyna B, aminoglikozydy czy niesteroïdowe leki przeciwzapalne [15]. Ze względu na małą biodostępność cidofowiru, najbardziej odpowiednią drogą podania jest aplikacja miejscowa i dożylna. Cidofovir dostępny jest w postaci żelu i kremu (1–3%) oraz proszku do sporządzenia roztworów do infuzji [30]. Lipidowym prolekiem cidofowiru podawanym drogą doustną jest HDP-CIDOFOWIR (HPMPC), który być może w przyszłości okaże się skuteczny w doustnym leczeniu zakażeń herpeswirusowych [64].

8. Foskarnet

Foskarnet, będący pochodną kwasu fosfonomrówkowego, jest organicznym analogiem nieorganicznego pirofosforanu. Nie ma budowy nukleozydowej, a w zakażonych komórkach chelatuje cynk i żelazometale odpowiedzialne za działanie dużej grupy polimeraz i nukleaz wirusowych [5]. Odmienne od pozostałych inhibitorów DNA polimerazy, nie potrzebuje do aktywacji działania kinaz. Mechanizm jego aktywności polega na bezpośrednim oddziaływaniu z polimerazą DNA herpeswirusów. Lek wiąże się z receptorem pirofosforanu polimerazy DNA, uniemożliwiając w ten sposób odłączenie pirofosforanu z trójfosforanu nukleotydu, jednocześnie blokując wydłużenie łańcucha dezoksyrybonukleinowego [59]. Wykazano, że działanie foskarnetu na polimerazę DNA wirusów opryszczki jest prawie 30-krotnie silniejsze niż na komórkową polimerazę DNA [5]. Lek nie jest metabolizowany i w ponad 80% wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Dobre przenikanie przez barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy stwarza możliwość zastosowania go w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego. Wykorzystywany jest w leczeniu chorych zakażonych wirusem HIV z objawami zapalenia siatkówki o etiologii HHV-5, w takich przypadkach podawany jest doszkliskowo. Nie zaleca się natomiast podawania foskarnetu do ciała szklistego, z uwagi na możliwość zmniejszenia ciśnienia śródgałkowego, łagodnego zapalenia tęczówki oraz niebezpieczeństwa

odklejania siatkówki. Foskarnet stosowany jest również w terapii zakażeń wirusem HHV-5 opornym na gancyklowir oraz wirusami z podrodziny *α-herpesvirinae* opornymi na acyklowir [49, 57]. Sól sodową foskarnetu podaje się również w postaci wlewów dożylnych. Wśród reakcji niepożądanych najczęściej wymienia się zaburzenia czynności wątroby, nerek, zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (mdłości, wymioty) oraz zaburzenia równowagi elektrolitowej, głównie wapnia, fosforu, magnezu, potasu [5, 30, 59].

9. Nowe preparaty przeciwherpeswirusowe

Fomivirsen jest trójfosforanowym antysensowym analogiem oligonukleotydu komplementarnym do regionu natychmiastowego wczesnego (IE2) mRNA HHV-5. Dwuniciowy DNA składa się z nici sensownej i komplementarnej do niej nici antysensownej. W czasie transkrypcji ta druga nić jest wykorzystywana jako wzór dla powstającego mRNA, który przemieszcza się z jądra komórki do rybosomów i stanowi matrycę dla dalszej produkcji białek. Leki antysensowne są więc fragmentami RNA komplementarnymi do powstającego w każdej zakażonej komórce wirusowego mRNA. Po ich połączeniu – hybrydyzacji – mRNA ulega degradacji, co blokuje proces translacji wirusa. Fomivirsen jest jedynym ze stosowanych leków wykazujących aktywność przeciwko HHV-5, który nie ingeruje w proces replikacji [14]. Znalazł zastosowanie w leczeniu zapalenia siatkówki o etiologii HHV-5 w postaci bezpośrednich iniekcji do gałki ocznej w sytuacjach, gdy brak jest odpowiedzi klinicznej lub w przypadku wystąpienia poważnych działań ubocznych związanych z aplikacją leków pierwszego rzutu [32, 68]. Wykazuje większą selektywność i skuteczność niż inne leki przeciwcytomegalowirusowe. Może być używany w skojarzeniu z gancyklowirem i foskarnetem [33]. Fomivirsen powoduje przejściowy spadek ciśnienia śródgałkowego i/lub stan zapalny, który ustępuje po zastosowaniu kortykosteroidów [64, 67]. Należy dodać, że pierwsza chemiczna synteza tiofosforanowych analogów oligonukleotydów została opisana przez Polaka prof. Wojciecha J. Steca w roku 1983 r. Po 15 latach badań okazało się, że związki tej klasy zostały zatwierdzone przez amerykańską agendę rządową FDA (Food and Drug Administration) jako leki przeciwwirusowe. Ponieważ pierwsza metoda syntezy tiofosforanowych analogów oligonukleotydów była niestereospecyficzna, Stec wraz z zespołem naukowym łódzkiego Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN opracowali w latach 1987–1989 nową, stereospecyficzną metodę, która została opatentowana w USA, Japonii oraz w Europejskim Urzędzie Patentowym [70].

Maribavir, będący nową pochodną benzimidazolu o działaniu przeciwwirusowym, wykazuje aktywność wobec większości laboratoryjnych i klinicznych szczepów wirusów cytomegalii, w tym również opornych na gancyklowir. Dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a maksymalne stężenie w surowicy krwi osiąga po 1–3 godzinach [14]. Niestety, podobnie jak w przypadku gancyklowiru, mutacja w obrębie jednego genu (UL27) powoduje znaczący wzrost oporności cytomegalowirusa na działanie tego leku [10]. Doniesienia z ostatnich lat wskazują także na potencjalne działanie terapeutyczne maribaviru w stosunku do wirusa Epsteina-Barra [25, 26].

Tomeglovir jest nienukleotydomowym inhibitorem późnej fazy replikacji HHV-5, który hamuje dojrzewanie cząstek wirusowych. W warunkach *in vitro* tomeglovir okazał się podobnie jak maribavir czynny wobec laboratoryjnych i klinicznych szczepów HHV-5, w tym również opornych na gancyklowir [21, 64, 69].

10. Podsumowanie

Ze względu na częstość występowania przedsatwiocieli *Herpesviridae* w populacji, analogi nukleozydów są z pewnością taką klasą związków chemicznych, która obecnie posiada najistotniejsze znaczenie w terapii zakażeń o etiologii herpeswirusowej. Wspólną ich cechą jest bardzo duża aktywność terapeutyczna oraz wysoka selektywność działania. Związki te jako środki przeciwwirusowe obciążone są także pewnymi wadami. Mimo dość wysokiej selektywności przy stosowaniu klinicznym, mogą czasami wywoływać efekty uboczne, które jak wiadomo w mniejszym lub większym stopniu, posiadają wszystkie chemioterapeutyki.

Prowadzone obecnie badania, które mają na celu syntezę nowych potencjalnych związków wykazujących aktywność przeciwwirusową postępują dwukierunkowo. Na szeroką skalę syntetyzuje się nowe pochodne już istniejących leków o potwierdzonej skuteczności, drugi zaś kierunek ma związek z poszukiwaniem leków pochodzenia naturalnego, uzyskiwanych przeważnie z roślin, grzybów czy gąbek [36]. Mimo syntetyzowania coraz większej ilości czasem bardzo skomplikowanych strukturalnie związków, tylko niewielka ich część okazuje się rzeczywiście przydatna w terapii przeciwwirusowej [36].

Postęp w rozwoju możliwości terapeutycznych oraz korzystanie z takich metod jak przeszczepianie narządów unaczynionych oraz szpiku kostnego, powoduje że w związku z głęboką immunosupresją zakażenia herpeswirusowe mogą mieć ciężki przebieg i często prowadzić do zgonu. Dodatkowo w grupie pacjentów z obniżoną wydolnością układu immunologicznego poważnym problemem staje się selekcja szczepów

opornych na dostępne preparaty przeciwwirusowe. Uwzględniając jednak częstość reaktywacji herpeswirusów w populacji oraz potencjalne koszty leczenia, zwłaszcza u chorych z immunosupresją, wskazana jest intensyfikacja prac nad opracowaniem skutecznych i powtarzalnych metod biologii molekularnej do wykrywania tych mutacji, które warunkują oporność na stosowane obecnie analogi nukleozydów.

Piśmiennictwo

- Bacon H.T., Levin J.M., Leary J.J., Starisky T.R., Sutton D.: Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* **16**, 114–128 (2003)
- Balfour H.H.: Drug therapy: antiviral drugs. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1255–1268, 1999
- Banks T.A., Rouse B.T.: Herpesviruses – immune escape artists? *Clin. Infect. Dis.* **14**, 933–941, (1992)
- Beadle J.R., Hartline C., Aldern K.A., Rodriguez N., Harden E., Kern E.R., Hostetler K.Y.: Alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir exhibit multiple-log enhancement of antiviral activity against cytomegalovirus and herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2381–2386 (2002)
- Bean B.: Antiviral therapy: current concepts and practices. *Clin. Microbiol. Rev.* **5**, 146–182 (1992)
- Beauchamp L.M., Onr S.F., De Miranda P.: Amino-acid ester prodrugs of acyclovir. *Antivir. Chem. Chemoth.* **3**, 157–164 (1992)
- Boivin G., Erice A., Crane D.D., Balfour H.H.: Acyclovir susceptibilities of herpes simplex virus strains isolated from solid organ transplant recipients after acyclovir or ganciclovir prophylaxis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 357–359 (1993)
- Brantley J.S., Hicks L., Sra K., Tying S.K.: Valacyclovir for the treatment of genital herpes. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **4**, 367–376 (2006)
- Cesaro S., Zhou X., Manzardo C., Buonfrate D., Cusinato R., Tridello G., Mengoli C., Palu G., Messina C.: Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* **34**, 129–132 (2005)
- Chou S., Marousek G.I., Senters A.E., Davis M.G., Biron K.K.: Mutations in the human cytomegalovirus UL27 gene that confer resistance to maribavir. *J. Virol.* **78**, 7124–7130 (2004)
- Corey L.: Challenges in genital herpes simplex virus management. *J. Infect. Dis.* **186**, 29–33 (2002)
- Datta A.K., Colby B.M., Shaw J.E., Pagano J.S.: Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 5163–5166 (1980)
- De Clercq E.: New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 1079–83 (2003)
- De Clercq E.: Antiviral drugs in current clinical use. *J. Clin. Virol.* **30**, 115–133 (2004)
- De Clercq E.: Nucleoside analogues exerting antiviral activity through a non-nucleoside mechanism. *Nucleosides Nucleotides Nucl. Acids*, **23**, 457–470 (2004)
- De Clercq E., Holy A.: Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **4**, 928–940 (2005)
- Dzierżanowska D., Jeljaszewicz J. (red.): Przewodnik antybiotykoterapii. Wyd. α -medica press, Bielsko-Biała 2004, s. 47
- Elion G.B., Furman P.A., Fyfe J.A.: Selectivity of action of an anti herpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **74**, 5716–5720 (1977)
- Elion G.B.: The chemotherapeutic exploitation of virus-specified enzymes. *Adv. Enzym. Regul.* **18**, 53–66 (1980)
- Elion G.B.: Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am. J. Med.* **73**, 7–13 (1982)
- Emery V.C., Hassan-Walker A.F.: Focus on new drugs in development against human cytomegalovirus. *Drugs*, **62**, 1853–1858 (2002)
- Feldman S., Rodman J., Gregory B.: Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J. Infect. Dis.* **157**, 385–388 (1988)
- Field H.J.: Herpes Simplex Virus antiviral drug resistance-current trends and future prospects. *J. Clin. Virol.* **21**, 261–269 (2001)
- Furman P.A., St Clair M.H., Fyfe J.A., Rideout J.L., Keller P.M., Elion G.B.: Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine and its triphosphate. *J. Virol.* **32**, 72–77 (1979)
- Gershburg E., Hong K., Pagano J.S.: Effects of maribavir and selected indolocarbazoles on Epstein-Barr virus protein kinase BGLF4 and on viral lytic replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 1900–1903 (2004)
- Gershburg E., Pagano J.S.: Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 277–281 (2005)
- Gilbert C., Bestman-Smith J., Boivin G.: Resistance of herpesviruses to antiviral drugs: clinical impacts and molecular mechanisms *Drug Res. Updat.* **5**, 88–114 (2002)
- Grey F., Sowa M., Collins P., Fenton R.J., Harris W., Snowden W., Efstathiou S., Darby G.: Characterization of a neurovirulent acyclovir-resistant variant of herpes simplex virus. *J. Gen. Virol.* **84**, 1403–1410 (2003)
- Griffiths P.D.: Viral complications after transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.* **36**, 91–106 (1995)
- Gumułka W.: w: [red.] Jańca W., Krupińska J.: Farmakodynamika: podręcznik dla studentów farmacji. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, s. 1014–1021
- Harris W., Collins P., Fenton R.J., Snowden W., Sowa M., Darby G.: Phenotypic and genotypic characterization of clinical isolates of herpes simplex virus resistant to acyclovir. *J. Gen. Virol.* **84**, 1393–1401 (2003)
- Jabs D.A., Griffiths P.D.: Fomivirsen for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Am. J. Ophthalmol.* **133**, 552–556 (2002)
- Khare M.D., Sharland M.: Cytomegalovirus treatment options in immunocompromised patients. *Expert Opin. Pharmacother.* **2**, 1247–1257 (2001)
- Kimberlin D.W., Whitley R.J.: Antiviral resistance: mechanisms, clinical significance and future implications. *J. Antimicrob. Chemother.* **37**, 403–421 (1996)
- Kimberlin D.W.: Acyclovir derivatives and other new antiviral agents. *Sem. Ped. Infect. Dis.* **3**, 224–234 (2001)
- Krawczyk E., Łuczak M.: Aktywność przeciwwirusowa substancji pochodzenia naturalnego oraz ich pochodnych. *Post. Mikrobiol.* **44**, 239–252 (2005)
- Ljungman P., Oberg G., Aschan J., Ehrnst A., Lonnqvist B., Pauksen K., Sulila P.: Foscarnet for pre-emptive therapy of CMV infection detected by a leukocyte-based nested PCR in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* **18**, 565–568 (1996)

38. Mahony W.B., Domin B.A., McConnell R.T., Zimmerman T.P.: Acyclovir transport into human erythrocytes. *J. Biol. Chem.* **263**, 9285–9291 (1988)
39. Majewska A., Łuczak M., Cieśluk B.: Standardy leczenia infekcji wywołanych przez herpes simplex virus (HSV) – terapia alternatywna i chemioterapia. *Zakażenia*, zesz. **2**, 58–61 (2006)
40. Markham A., Faulds D.: Ganciclovir: an update of its therapeutic use in cytomegalovirus infections. *Drugs*, **48**, 455–484 (1994)
41. McLaren C., Chen M.S., Ghazzouli I., Saral R., Burns W.H.: Drug resistance patterns of Herpes Simplex Virus isolates from patients treated with acyclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**, 740–744 (1985)
42. Minson A. C., Davison A., Eberle R.: Herpesviruses [w:] Virus taxonomy – classification and nomenclature of viruses. Seventh report of ICTV. Van Regenmortel M.H.V., Faquet C.M., Bishop D.H.L. (red.) Academic Press, San Diego 2000, s. 203–225
43. Moomaw M.D., Cornea P., Rathbun R.C., Wendel K.A.: Review of antiviral therapy for herpes labialis, genital herpes and herpes zoster. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **1**, 283–295 (2003)
44. Morfin F., Thouvenot D.: Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs. *J. Clin. Virol.* **26**, 29–37 (2003)
45. Morfin F., Bilger K., Boucher A., Thiebaut A., Najioullah F., Bleyzac N., Raus N., Bosshard S., Aymard M., Michallet M., Thouvenot D.: HSV excretion after bone marrow transplantation: a 4-year survey. *J. Clin. Virol.* **30**, 341–345 (2004)
46. Naesens L., De Clercq E.: Recent developments in herpesvirus therapy. *Herpes*, **8**, 12–16 (2001)
47. Pereyra F., Rubin R.H.: Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **17**, 357–361 (2004)
48. Razonable R.R., Paya C.V.: Herpesvirus infections in transplant recipients: current Challenges in the Clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes*, **10**, 60–65 (2003)
49. Reusser P., Einsele H., Lee J., Volin L., Rovira M., Engelhard D., Finke J., Cordonnier C., Link H., Ljungman P.: Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, **99**, 1159–1164 (2002)
50. Roizman B.: The Family Herpesviridae: an update. *Arch. Virol.* **123**, 425–449 (1992)
51. Safrin S., Phan L.: In vitro activity of penciclovir against clinical isolates of acyclovir-resistant and foscarnet-resistant herpes simplex virus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 2241–2243 (1993)
52. Schaeffer H.J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G.B., Bauer D., Collins J.P.: 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature*, **272**, 583–585 (1978)
53. Schnipper L.E., Crumpacker C.S.: Resistance of herpes simplex virus to acycloguanosine: role of viral thymidine kinase and DNA polymerase loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 2270–2273 (1980)
54. Singh N., Yu V.L., Micles L., Wagener M.M., Miner R.C., Gayowski T.: High-dose acyclovir compared with short-course preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. A randomized trial. *Ann. Inter. Med.* **120**, 375–381 (1994)
55. Smee D.F., Martin J.C., Verheyden J.P., Matthews T.R.: Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**, 676–682 (1983)
56. Snell N.J.C.: New treatment for viral respiratory tract infections-opportunities and problems. *J. Antimicrob. Chemother.* **47**, 251–259 (2001)
57. Stránská R., Schuurman R., Nienhuis E., Goedegebuure I.W., Polman M., Weel J.F., Wertheim-Van Dillen P.M., Berkhout R.J.M., Van Loon A.M.: Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization. *J. Clin. Virol.* **32**, 7–18 (2005)
58. Suzutani T., Ishioka K., De Clercq E., Ishibashi K., Kaneko H., Kira T., Hashimoto K., Ogasawara M., Ohtani K., Wakamiya N., Saijo M.: Differential mutation patterns in thymidine kinase and DNA polymerase genes of herpes simplex virus type 1 clones passaged in the presence of acyclovir or penciclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 1707–1713 (2003)
59. Wagstaff A.J., Bryson H.M.: Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*, **48**, 199–226 (1994)
60. Waugh S.M.L., Pillay D., Carrington D., Carman W.F.: Antiviral prophylaxis and treatment (excluding HIV therapy). *J. Clin. Virol.* **25**, 241–266 (2002)
61. Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B., Schneider A.: In vitro activities of penciclovir and acyclovir against herpes simplex virus types 1 and 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**, 2037–2038 (2002)
62. Whitley R.S., Gnann J.W. Jr: Acyclovir. A decade later. *N. Engl. J. Med.* **327**, 782–789 (1992)
63. Whitley R.: New approaches to the therapy of HSV infections. *Herpes*, **13**, 53–55 (2006)
64. Wiater E., Jędrzejczak W.W.: Nowe leki przeciwwirusowe. *Współczes. Onk.* **2**, 65–69 (2004)
65. Wiltshire H., Zuideveld K.P., Hirankarn S., Farrell C., Paya C., Pescovitz M.D., Humar A., Dominguez E., Washburn K., Blumberg E., Alexander B., Freeman R., Heaton N.: Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*, **79**, 1477–1483 (2005)
66. Wolf R., Wolf D., Orion E., Matz H.: Long-term Prophylactic antiviral therapy for recurrent herpes simplex: the controversy goes on. *Clin. Dermat.* **21**, 164–167 (2003)
67. Basset Healthcare Website 25.10.2006 (online): <http://www.basset.org/pharmacy/drugInfo/showMono.aspx?cpnum=2105&name=Fomivirsen&pid=1015>
68. ISIS Pharmaceuticals 25.10.2006 (online): <http://www.sispharm.com/vitravene.html>
69. US National Institute of Health 25.10.2006 (online): <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00223925>
70. Nauka w Polsce 25.10.2006 (online): http://www.nauka.wpolsce.pap.pl/nauka/index.jsp?place=J03&news_cat_id=168&news_id=8946&layout=0&forum_id=3031&page=text