

HERPES SIMPLEX

– AKTUÁLNE POHLADY NA LIEČBU

Peter Kozub, Mária Šimaljaková

Dermatovenerologická klinika LF UK a FNŠP Bratislava

Infekcie vyvolané vírusom Herpes simplex patria medzi najčastejšie sa vyskytujúce vírusové ochorenia kože. Väčšina z nich prebieha latentne, bez prejavov, ale čoraz viac narastá počet klinicky manifestných ochorení spôsobených oboma formami vírusu – HSV1 aj HSV2. Z tohto dôvodu sa neustále rozširujú aj liečebné možnosti. Článok sa zameriava na aktuálne dostupné terapeutické možnosti v SR.

Kľúčové slová: herpes simplex, liečba, antivirotiká, acyklovir.

HERPES SIMPLEX – ACTUAL INSIGHT INTO THE THERAPY

Herpes simplex virus infections belong to the most frequent viral infections of the skin. The course of majority of them is latent, without clinical manifestation, but the number of clinically manifested diseases increases (caused by both HSV1 and HSV2 type of virus). For this reason new antiviral medications have expanded treatment options. Actual therapeutic options available in Slovak republic are discussed in this article.

Key words: herpes simplex, treatment, antiviral medications, acyclovir.

Via pract., 2008, roč. 5 (9): 365–369

Úvod

Herpes simplex vírus (HSV) postihuje viac ako tretinu svetovej populácie (1) a je zodpovedný za širokú škálu klinických manifestácií od miernych prejavov, cez dyskomfort až po smrť pacienta. Existujú 2 typy HSV – HSV1, ktorý sa vyskytuje prevažne na tvári (*herpes simplex labialis*), a HSV2, ktorý zodpovedá prevažne za prejavy v oblasti genitálu (*herpes simplex genitalis*).

Herpes simplex vírus patrí do skupiny herpetických vírusov (okrem HSV do nej patria ešte aj varicella-zoster vírus, Epstein-Barrovej vírus a cytomegalovírus). Ide o skupinu DNA vírusov, ktoré sa prenášajú priamym kontaktom alebo kvapôčkovou infekciou a majú charakteristickú vlastnosť – pozdĺž senzitivných nervových vlákien sa dokážu stiahnuť do zadných spinálnych ganglií, kde pretrvávajú rôzne dlhý čas, chránené pred imunitným systémom organizmu. Pri oslabení imunitného systému alebo pôsobení provokačných faktorov sa vírus reaktivuje a pozdĺž nervových vlákien smeruje opäť do kože alebo slizníc a vyvoláva typické kožné zmeny charakteristické pre dané ochorenie.

Etiopatogenéza ochorenia

Väčšina primoinfekcií HSV1 prebehne do 5. roka života a ich priebeh je spravidla asymptomatický. Ojedinele sú prítomné nešpecifické celkové prejavy (subfebrílie, únava, bolesti svalov a kĺbov) a len zriedka, najmä u imunokompromitovaných jedincov sa primoinfekcia klinicky prejaví, najčastejšie ako aftózna gingivostomatitída, prípadne (u ťažkého imunodeficitu, ako napr. AIDS alebo u novorodencov) môže postihovať aj vnútorné orgány (encefalitída, herpes-sepsa novorodencov).

Primoinfekcia sa však môže vyskytnúť v ktoromkoľvek veku, prenáša sa priamym kontaktom alebo

kvapôčkami (sliny pri bozkávaní, telesný kontakt pri zápasníkoch – *herpes gladiatorum*, používanie rovnakých uterákov, autoinokulácia nechtami, iatrogénny herpes u zdravotníckych pracovníkov najmä zubárov, anesteziológov).

Inkubačná doba je 2 – 7 dní. Vstupnou bránou infekcie sú drobné lézie kože, sliznic ústnej dutiny a spojoviek. Vírus sa dostáva do epidermy, preniká do deliacich sa buniek *stratum basale*, inkorporuje svoju DNA do DNA hostiteľskej bunky, čím dochádza k rozmnoženiu vírusu. Následným rozpadom keratinocytov sa vytvárajú obrovské multilokulárne mnohjadrové epidermálne bunky, ktoré možno vidieť v mikroskope na rozhraní epidermy a dermy. Klinickým ekvivalentom sú drobné číre pluzgieriky s mierne vťahnutým stredom na erytematóznej spodine. Po rozpade bunky sa vírus šíri horizontálne, vznikajú nové pluzgieriky, ktoré sa herpetiformne zoskupujú. Po vytvorení protilátok (pri primoinfekcii o niekoľko dní) sa vírus stiahne pozdĺž nervových vlákien do zadných spinálnych ganglií, najčastejšie trigeminálnych a infekcia sa stáva latentnou.

Vírus sa reaktivuje po pôsobení rôznych provokačných faktorov, ako sú napríklad horúčka, fyzický alebo emocionálny stres, expozícia UV žiareniu, menzes alebo axonálne poškodenie (stomatologický zákrok). Pozdĺž nervových vlákien sa opäť dostáva do epidermy tej oblasti, z ktorej prenikol a celý cyklus sa opakuje. Vzniká sekundárny herpes simplex, s ktorým sa stretávame najčastejšie a ktorý sa vyskytuje najmä na perách (*herpes simplex labialis*).

Primoinfekcia HSV2 sa vyskytuje v adolescencii a v dospelosti. Je viazaná na pohlavný styk. Pri výskyte v detskom veku, treba myslieť na pohlavné zneužívanie dieťaťa. Primoinfekcia je typická aj pre novorodenecký herpes simplex, pri ktorom dochádza k infekcii po ruptúre plodovej blany alebo pri

prechode novorodencu pôrodným kanálom u matky s aktívnou infekciou v genitálnej oblasti. HSV2 spôsobuje prejavy najmä na genitálii a jeho okolí (*herpes simplex genitalis*), ale vzhľadom na sexuálne praktiky ho môžeme nájsť aj na sliznici úst, tvári, spojovkách, respektíve v análnej oblasti. Rekurencia HSV1 sú typické pre tvárovú oblasť, zatiaľ čo rekurencia HSV2 je charakteristická pre oblasť perigenitálnu. Patogenéza HSV2 je rovnaká ako v prípade HSV1, ale opakované výsevy nebyvajú tak časté ako pri HSV1. Herpes simplex genitalis patrí medzi pohlavne prenosné ochorenia (STD).

Klinický obraz

Primárne infekcie

Herpes simplex faciei (napr. u zápasníkov – *herpes simplex gladiatorum*) – inkubačná doba je 2 – 5 dní. Po iniciálnom svrbení, pálení alebo bolesti sa na tvári v mieste drobných poranení tvoria herpetiformne usporiadané drobné vezikuly na erytematóznej spodine, ktoré postupne zasychajú alebo praskajú a menia sa na erózie. Tie sa potom kryjú krustami. Ložiská sa hoja bez jaziev. V niektorých prípadoch môže byť prítomný opuch regionálnych lymfatických uzlín. Dĺžka trvania ochorenia bez liečby je do 14 dní.

Gingivostomatitis herpetica (najmä u malých detí v škôlkach) – inkubačná doba je 2 – 7 dní. Prítomné sú celkové príznaky a zvýšená teplota. V ústnej dutine nachádzame prejavy gingivitídy, stomatitídy, bolestivé erytémové makuly na sliznici úst, opuch a početné pluzgieriky meniace sa na afity, najmä vo *vestibulum oris*. Prítomný je aj zápch z úst. Podnebné mandle nie sú postihnuté, často bývajú zväčšené regionálne lymfatické uzliny. Pre bolestivosť býva sťažený príjem potravín. Ochorenie

trvá asi týždeň, väčšinou bez trvalých následkov. Závažnou komplikáciou však môže byť meningoencefalitída.

Aphthoid Pospischill-Feyrter (najmä u imunokompromitovaných detí) – ťažká forma gingivostomatitis herpeticus postihujúca kožu, sliznice ústnej dutiny a genitálií. Charakteristické je okrajové šírenie ložísk.

Vulvovaginitis herpeticus (môže vzniknúť aj sekundárne, vyskytuje sa najmä u malých dievčat) – prítomná je celková alterácia (febrilita, vracanie). Vulva je zápalovo začervenalá, edematózna a bolestivá s početnými herpetiformne usporiadanými pľuzgierikmi. Môže byť postihnutá aj proximálna časť vagíny. Dĺžka ochorenia je 8 – 12 dní. Prejav sa vyhoja bez jaziev.

Herpes-sepsa novorodencov – najťažšia forma infekcie HSV (najmä HSV2), pretože novorodenec ešte nemá dobre vyvinutý imunitný systém. Inkubačná doba je 2 – 6 dní. Novorodenec sa infikuje z pôrodných ciest matky buď ascendentne po roztrhnutí plodového vaku alebo počas pôrodu. Kdekoľvek na tele sú prítomné herpetiformne usporiadané pľuzgieriky, v ústnej dutine sú prejavy herpetickej gingivostomatitídy. Typické sú aj celkové príznaky (horúčka, nepokoj, vracanie, nechutenstvo). Pri diseminácii vírusu hrozí postihnutie viacerých orgánov (pečeň, slezina, CNS). Ochorenie končí často letálne.

Eczema herpeticum (primoinfekcia aj sekundárna infekcia u atopikov) – atopici majú zníženú antivírusovú imunitu. K tomu prispieva viacero faktorov. Predovšetkým prevažá Th2 imunita, ktorá brzdi Th1 (protivírusovú) imunitu, znížená produkcia antimikrobiálnych bielkovín, častá aplikácia lokálnych kortikosteroidov a samozrejme narušená epidermálna bariéra kože. Po inkubačnom čase 2 – 7 dní, dochádza najmä na tvári k tvorbe diseminovane usporiadaných izolovaných vezikul na erytematóznej spodine, ktoré sa môžu postupne šíriť na krk a trup. Prítomný môže byť aj edém viečok a celkové príznaky (febrilita, bolesti hlavy, hnačka).

Herpes simplex genitalis (primárna aj sekundárna infekcia) – patrí medzi pohlavne prenosné ochorenia. Na vonkajšom genitáli (ale aj na cervixe alebo v rekte) sú prítomné bolestivé pľuzgieriky na zapálenej spodine. Veľmi často sa vyskytuje aj inguinálna lymfadenopatia. Občas môže byť prítomná aj reaktívna uretritída alebo vaginitída. Ochorenie často sprevádzajú celkové príznaky (horúčka, artralgie, myalgie).

Sekundárne infekcie

Herpes simplex recurrens – typický herpes simplex. Najčastejšie sa vyskytuje na pere (HSV1), menej často na iných miestach kože (HSV1) alebo na genitáli (HSV2). Ak sa zjavuje stále na tom istom mieste, hovo-

Tabuľka 1. Dávkovanie celkových virostatík pri liečbe herpes simplex (13,14,15).

| Účinná látka | Indikácia | Dávkovanie u dospelých |
|--------------|--|---|
| acyklovir | indikovaný na terapiu akejkolvek formy herpes simplex | Herpes simplex labialis prvý výsev: 5 x 200(400) mg p.o. počas 5 dní časté rekurentné epizódy: 2 x 400 mg p.o. počas 4 mesiacov alebo 4 x 200 mg p.o. počas 4 mesiacov Herpes simplex genitalis prvý výsev: 5 x 200(400) mg p.o. počas 10 dní alebo 3 x 400 mg p.o. počas 7 – 10 dní rekurentné epizódy: 3 x 400 mg p.o. počas 5 dní pri každej epizóde alebo 2 x 400 mg p.o. dlhodobo niekoľko mesiacov Gingivostomatitis herpeticus, vulvovaginitis herpeticus, eczema herpeticum alebo herpes simplex u imunokompromitovaného jedinca: stredne závažná forma: 5 x 200 – 400 mg p.o. počas 10 dní závažná forma: 5 x 400 mg p.o. počas 14 – 21 dní alebo 5 mg/kg i.v. každých 8 hodín počas 7 – 10 dní Herpetická encefalitída: 10 mg/kg i.v. každých 8 hodín počas 14 – 21 dní |
| valacyklovir | indikovaný predovšetkým na liečbu rekurentných epizód herpes genitalis | Herpes simplex labialis prvý výsev: 2 x 500 mg p.o. počas 5 – 10 dní časté rekurentné epizódy: 2 x 500 mg p.o. pri každej epizóde alebo 1 x 500 mg p.o. počas niekoľkých mesiacov alebo 2 x 250 mg p.o. počas niekoľkých mesiacov Herpes simplex genitalis prvý výsev: 2 x 1000 mg p.o. počas 10 dní rekurentné epizódy: 2 x 500 mg p.o. počas 5 dní pri každej epizóde alebo 1 x 1000 mg p.o. dlhodobo niekoľko mesiacov |
| famcyklovir | v SR nie je dostupný, indikovaný predovšetkým na liečbu rekurentných epizód herpes genitalis | Herpes simplex labialis neindikovaný Herpes simplex genitalis prvý výsev: 3 x 250 mg p.o. počas 10 dní rekurentné epizódy: 2 x 250 mg p.o. dlhodobo niekoľko mesiacov |

ríme o herpes simplex recurrens in loco. Je prejavom opätovného vycestovania vírusu zo zadných spinálnych ganglií do príslušnej časti kože alebo slizníc. Inkubačná doba je 2 – 5 dní (po pôsobení provokačných faktorov). Najskôr je prítomné svrbenie, pálenie až bolestivosť v danej lokalite. O 1 – 2 dni neskôr dochádza k výsevu drobných pľuzgierikov na erytematóznej spodine, ktoré sa herpetiformne zoskupujú. Pri rekurenciách je už protivírusová imunita plne vytvorená, preto bývajú zvyčajne menej intenzívne a replikácia HSV je kratšia (asi 48 hodín) a vírus je imunitným systémom u imunokompromitovaného jedinca eliminovaný aj bez antivírusovej terapie. Vytvorené pľuzgieriky sú však naďalej infekčné, praskajú za vzniku erózií a krúst, ktoré sa zahoja bez jazvy do 14 dní od prvých prejavov. Prejav sa zvyčajne intenzívnejšie na genitáli.

Vulvovaginitis herpeticus – vzniká zanesením infekcie najmä prstami z primárneho ložiska.

Eczema herpeticum – vzniká zanesením infekcie z primárneho ložiska (často na pere).

Erythema exudativum multiforme – ide pravdepodobne o bunkami sprostredkovanú imunitnú reakciu na antigény vírusu herpes simplex (fragmenty jeho DNA), ktoré sa hematogénnym rozsevom dostávajú aj do vzdialenej kože. Ložiská vznikajú zvyčajne 5 – 14 dní po herpetickej infekcii (najmä po herpes simplex labialis). Typické sú irisovité urtikariálne papuly s centrálnou vezikulou alebo preliačinou

obkolesené bledým edematóznym prstencom s červeným periférnym lemom. Eflorescencie sú prítomné najmä na chrbtoch rúk, predkoleniach a nohách.

Herpes simplex pri HIV-infekcii – v dôsledku výrazného imunodeficitu má veľmi ťažký, atypický a dlhodobý priebeh. Často sú prítomné mutilujúce nekrózy a výrazná bolestivosť. HSV infekcia má tendenciu generalizovať. Hrozí pri nej vysoké riziko vzniku herpetickej meningitídy a meningoencefalitídy

Komplikácie HSV infekcie

Medzi najčastejšie a najzávažnejšie komplikácie HSV infekcie patria **herpetická encefalitída** (psychiatrické a neurologické príznaky, najčastejšie zmätenosť, záchvaty, meningeálne príznaky, Bellova paralýza), **herpes-sepsa** u novorodencov (horúčka, postihnutie vnútorných orgánov) a **herpetická keratokonjunktivitída** (ulcerácie na rohovke až slepota).

Diagnóza

Klinický obraz je charakteristický. Pri častých rekurenciách sa odporúča imunologické vyšetrenie. Laboratórny dôkaz je potrebný len v ojedinelých prípadoch. Zlatým štandardom je izolácia vírusu na tkanivovej kultúre, aj keď toto vyšetrenie zaberie 4 – 5 dní a jeho senzitivita je len 70 – 80 %. Hlavným diagnostickým testom HSV infekcií v súčasnosti je vírusová kultúra. Tzankov test a detekcia antigénov

Tabuľka 2. Prehľad celkových perorálnych virostatik registrovaných v SR na liečbu herpes simplex (16).

| účinná látka | názov prípravku | veľkosť balenia | indikačné obmedzenia | preskripčné obmedzenia | cena virostatika | doplatok pacienta | poznámka |
|--------------|-----------------|-----------------|--|------------------------------|------------------|-------------------|---|
| acyklovir | HERPESIN | 25x200 mg | indikovať môže len lekár transplantáčného centra u pacientov po transplantácii | nie | 545,1 Sk | 111 Sk | pacient s dg herpes simplex platí celú cenu lieku |
| | | 25x400 mg | herpes genitalis, herpes zoster | DER, INF, GYNONK | 854,5 Sk | 83,7 Sk | |
| | TELVIRAN | 25x200 mg | indikovať môže len lekár transplantáčného centra u pacientov po transplantácii | nie | 527,2 Sk | 93,1 Sk | pacient s dg s herpes simplex platí celú cenu lieku |
| | | 35x400 mg | herpes genitalis, herpes zoster | DER, INF, GYNONK | 1149,8 Sk | 70,7 Sk | |
| | PROVIRSAN | 30x200 mg | indikovať môže len lekár transplantáčného centra u pacientov po transplantácii | nie | 539,2 Sk | 18,2 Sk | pacient s dg herpes simplex platí celú cenu lieku |
| valacyklovir | VALTRES | 10x500 mg | herpes genitalis, herpes zoster | DER, INF, GYNONK HEP, HEM | 922,1 Sk | 72,4 Sk | |
| | | 42x500 mg | herpes genitalis, herpes zoster | DER, INF, GYNONK HEP, HEM | 3491,2 Sk | 215,9 Sk | |

Tabuľka 3. Prehľad lokálnych prípravkov registrovaných v SR používaných pri liečbe herpes labialis (plne hrađené pacientom, bez preskripčného a indikačného obmedzenia) (16).

| účinná látka | názov prípravku | veľkosť balenia | dávkovanie | orientačná cena lieku | poznámka |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|---|---|
| Acyklovir | HERPESIN crm | 2 g | 5x denne, 5 dní | 115 Sk | |
| | | 5 g | 5x denne, 5 dní | 190 Sk | |
| | ZOVIRAX crm | 2 g | 5x denne, 5 dní | 250 Sk | |
| | | 2 g s dávkovacou pumpou | 5x denne, 5 dní | 265 Sk | |
| Pencyklovir | VECTAVIR crm | 2 g | každé 2 hodiny, 5 dní | 245 Sk | |
| Tromantadin | VIRU-MERZ gel | 2 g | 3-5x denne, 5 dní | 110 Sk | vyrába sa aj 5 g balenie |
| Hydrocolloid -075 | COMPEED náplasť na opary | 16 ks | 2-3x denne vždy novú čistú náplasť | 273 Sk 1 ks: 17 Sk | v niektorých lekárňach sa Compeed náplaste predávajú aj na kusy |
| extrakt z hadieho jedu | OPARSTOP ung | 5 g | 2-4x denne | 125 Sk | aj na anguli infectiosi |
| extrakt z cesnaku | HERPÍK liehový roztok | 5 ml | 3-4x denne, 3-4 dni | podľa koncentrácie, 3%...115 Sk 5%...160 Sk 7%...280 Sk 9%...520 Sk | bez zápachu, vysušuje, obsahuje 96% etanol |
| olej z čajovníka | TEA TREE OIL | 10 ml | | 130 Sk | vhodný na krustózne štádium |
| extrakt z cannabisu | CANNADENT sérum | 1 ml | | 85 Sk | lokálne anestetikum, štípe, vhodný aj na anguli infectiosi |

majú nižšiu senzitivitu (50 – 70 %). Sérologické testy sú vysoko senzitivné, ale nie sú nápomocné pri primoinfekcii, keďže k tvorbe protilátok dochádza až s určitým časovým odstupom. PCR-ELISA je vysoko senzitivná (96 %) a špecifická (99 %), je používaná najčastejšie na diagnózu HSV encefalítidy.

Diferenciálna diagnóza

- **Herpes zoster** – polymorfný výsev, výraznejšia bolesť
- **Hand-foot-mouth disease** (u detí) – prejavy sú v ústnej dutine, na nohách a rukách, bez výraznejšej bolesti
- **Syphilis** – primárne štádium: *ulcus durum* je tvrdý, nebolestivý sprevádzaný unilaterálnym zväčšením inguinálnych lymfatických uzlín, sekundárne štádium: *plaques muqueuses* v ústnej dutine sú nebolestivé, hladké, maceráciou slinami sa menia na plaques opallines

- **Angulus infectiosus** – bolestivý, prítomné fisúry až ragády
- **Impetigo contagiosa non-bullosa** (streptokokové, „sladké chrasty“) – nebolestivé, takmer nikdy nenájdeme pluzgieriky, lebo rýchlo praskajú. Tvoria sa medovožlté chrasty. Ster na kultiváciu dokáže streptokoky.
- **Afty** – oválne, väčšie, izolované erózie
- **Ulcus molle** – bolestivý vred s podmiňovanými okrajmi a bolestivé zdurené lymfatických uzlín s následnou fistuláciou
- **Panaricium periunguale** – bakteriálna dermatóza

Liečba HSV infekcie

U relatívne zdravého imunokompetentného človeka sa HSV replikuje pri primárnej infekcii počas niekoľkých dní, následne je eliminovaný imunitným systémom. Pri rekurencii sa doba replikácie skraca

na približne 48 hodín, pretože protilátky sú proti antigénom HSV v tele už prítomné. Antivirotiká (acyklovir, valacyklovir, famcyklovir, pencyklovir) sú lieky, ktoré sa viažu na vírusovú DNA-polymerázu a zneumožňujú tak ďalšiu replikáciu vírusu. Preto je dôležité s liečbou začať čím skôr, najlepšie už pri prvých prejavoch ochorenia (pálenie, svrbenie, bolesť, prípadne hneď ako sa vytvoria prvé pluzgieriky na začervenej spodine). Všeobecne platí, že antivirotiká majú svoj význam, ak sa nasadia do 3 dní od vzniku prvých prejavov ochorenia. Čím skôr sa s liečbou začne, tým menej vírusov sa vytvorí a tým kratšie a miernejšie bude ochorenie. Liečbu herpes simplex môžeme rozdeliť na celkovú a lokálnu.

Lokálna liečba

Lokálna liečba je určená pre **imunokompetentných pacientov** s občasným výskytom herpes simplex, najmä v oblasti tváre. Odporúčajú sa rôzne kré-

my obsahujúce **acyklovir** (Herpesin, Zovirax) alebo **penyciklovir** (Vectavir). Obe antivirotiká skracojú celkový čas hojenia o 20 – 35 % (2, 3). Medzi ich nevýhody patrí: vysoká frekvencia aplikácie (acyklovir 5-krát denne, penyciklovir každé 2 hodiny, dĺžka liečby 4 – 5 dní, v prípade potreby viac), riziko autoimunitných reakcií v dôsledku neustáleho chytania a dráždenia prstami. Dôležité je dôkladné umývanie rúk po každej aplikácii krému. Krém sa môže ľahko zotrieť pri jedení alebo pití, čím stráca účinnosť. Na herpes negatívne pôsobia stimuly z vonkajšieho prostredia, neustále dráždenie, má za následok zhoršenie svrbenia, pálenia, prípadne bolesti. Krémy nezabraňujú tvorbe krúst a výsledkom je zlý estetický efekt jednak samotnej herpetickej lézie, jednak viditeľného krému na nej. Lokálne antivirotiká patria medzi veľmi predajné lieky, sú plne hradené pacientom. Sú dostupné v dvoj- a päť-gramovom balení.

Okrem nich je na trhu ešte ďalšie lokálne antivirotikum – **tromantadín** (Virus-merz). Neinhibuje vírusovú DNA-polymerázu, ale zabraňuje adhezii vírusu na hostiteľskú bunku, jeho prieniku do bunky, rozpusteniu plášťa vírusu a tak uvoľneniu jeho DNA. Vyrába sa vo forme gélu, preto je kozmeticky prijateľnejší. Podobne, ako všetky virostatiká, aj tromantadín sa musí aplikovať hneď pri prvých príznakoch ochorenia.

Lokálne sa môžu použiť aj rôzne **antiseptiká** a **adstringenciá** (tanín), najmä po prasknutí pľuzgierikov, doplnené o **lokálne antibiotiká** v kréme (Fucidin) v tenkej vrstve, absolútne nevhodné sú masti. Úľavu prináša aj chlad, najmä pri prvých pocitoch pálenia a svrbenia – priloženie studených predmetov zmierňuje prejavy.

Nový **hydrokoloidný prípravok** vo forme náplasti (Compeed) pri včasnej aplikácii zabraňuje šíreniu prejavov a je kozmeticky prijateľnejší ako krémy. Náplášť pomáha predchádzať kontaminácii a sekundárnej infekcii, zabraňuje senzorickej vplyvom zvonka, netvorí sa také výrazne chrasty ako pri antivirotických krémoch, a pri priemernej aplikácii 2 – 3 náplastí za deň je ekonomicky takmer rovnocenný s antivirotickými krémami. Funguje na princípe vlhkeho hojenia rán. Náplášť obsahuje semiokluzívnu, transparentnú, hydrokoloidnú membránu veľkosti asi 15 mm, ktorá neobsahuje žiadne antivirotické liečivo. Absorbuje exsudát z lézie a cez semipermeabilnú membránu evaporuje nadbytočnú tekutinu, udržiavajúc tak optimálne prostredie pre hojenie. Zmierňuje a skracojuje dĺžku trvania subjektívnych príznakov, ako aj celkovú dobu hojenia takmer rovnako ako lokálne antivirotiká (4). Compeed náplášť sa predáva v balení po 16 kusov.

Na trhu sú aj iné lokálne prípravky odporúčané na liečbu oparov väčšinou na báze rôznych extraktov. Extrakt z **cesnaku** (Herpik) sa vyrába v 3 %, 5 %, 7 % a 9 % koncentracii. Urýchľuje zasychanie

vezikúl. Nesmie sa aplikovať na erodované ložiská, lebo pri 96 % obsahu etanolu štípe. Napriek tomu, že Herpik je vyrobený z cesnaku, nezapácha. Extrakt z **hadieho jedu** (Oparstop) je masť vyrábaná z jedu Ploskohlavca vodného, chovaného na slovenskej hadej farme, aplikuje sa 2 – 4x denne, vhodný je aj pre deti od 3 rokov. Extrakt z **cannabis sativa** (Cannadent) sa využíva predovšetkým pri bolestivom herpese, lebo má anestetické účinky a po počiatočnom štípaní bolestí takmer úplne utlmí. **Čajovníkový olej** je vhodným doplnkom pri dlhšie trvajúcim herpese, aplikuje sa na krusty.

Celková liečba

Celkovú liečbu herpes simplex môžeme rozdeliť na celkovú virostatickú a imunomodulačnú liečbu. K imunomodulačnej liečbe je potrebné dôkladné imunologické vyšetrenie.

Celková liečba virostaticami je určená pre **ťažké a komplikované HSV infekcie** obzvlášť u **imunokompromitovaných** pacientov, ale aj u imunokompromitovaných pacientov s **častými rekurenciami**. Všeobecne sa za časté rekurencie považuje frekvencia herpetickej infekcie 6-krát do roka a viac, ale tento počet sa musí brať s ohľadom na lokalizáciu, závažnosť prejavov a kvalitu života pacienta. Okrem **liečby akútnej infekcie** možno v týchto prípadoch prejsť na liečbu preventívnu. Tá je buď kontinuálna alebo intermitentná. **Kontinuálna** liečba znamená užívanie antivirotika niekoľko mesiacov (minimálne dvoch) s eventuálnou podpornou imunomodulačnou liečbou v nižších dávkach. **Intermitentná** liečba znamená užívanie celkového antivirotika vždy pri začiatku prejavov. HSV nemožno zatiaľ eradikovať, ale táto preventívna liečba umožňuje znížiť počet rekurencií ako aj ich závažnosť.

Antivirotiká

Acyklovir (Provisan, Herpesin, Telviran) – je zlatým štandardom v liečbe infekcií herpes simplex. Je dostupný v perorálnej aj intravenózne forme. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je len 15 – 30 %, avšak intravenóznou aplikáciou môžeme dosiahnuť až 10-násobne vyššie koncentrácie. Polčas rozpadu acykloviru je asi 2,5 hodiny, preto je nutné jeho časté dávkovanie, čo je asi jeho jediná nevýhoda. Pri perorálnej aplikácii sa acyklovir podáva v štvorhodinových intervaloch 5-krát denne (6., 10., 14., 18., 22. hod.), vynecháva sa nočná dávka. V jednej dávke sa podáva 200 mg acykloviru, v prípade potreby možno dávku zvýšiť až na 400 mg, naopak, u malých detí a u pacientov s ťažkým renálnym poškodením sa dávka znižuje. Dĺžka trvania liečby je 5 dní, môže sa individuálne predĺžiť. Intravenózne podanie je indikované pre ťažké prípady (herpes simplex pri HIV infekcii, herpes sepsa-novoroden-

cov, herpetickej encefalitída, prípadne ťažká forma eczema herpeticatum), podáva sa 3-krát denne v 8 hod intervaloch 5 mg/kg acykloviru po 7 – 10 dní, v prípade encefalitídy a herpes-sepsy až 10 mg/kg antivirotika. Acyklovir veľmi dobre preniká do všetkých tkanív, cez hematoencefalickú bariéru, aj cez placentu. Je bezpečný a veľmi dobre tolerovaný po perorálnom aj intravenóznom podaní. Toxicita je zriedkavá, opatrný treba byť najmä u starších pacientov, ktorí majú sklon k dehydratácii a u pacientov s ťažkými poruchami obličiek. Acyklovir môže v takýchto prípadoch kryštalizovať v renálnych tubuloch, čo môže viesť k reverzibilnému zvýšeniu hladiny kreatinínu alebo ojedinele k akútnej tubulárnej nekróze. Vedľajšie účinky, ak sa vyskytnú, bývajú len mierne – nauzea, vomitus, raš a bolesti hlavy. Letargia, tremor, záchvaty a delírium boli ojedinele opisované v štúdiách u pacientoch s renálnym poškodením (5). Acyklovir by nemal byť použitý v gravidite, pokiaľ to nie je nevyhnuté, ako v prípade ťažkej HSV2 infekcie. Údaje z doterajších registrov nepreukázali žiadne poškodenie plodu (6), avšak počet monitorovaných gravidít nie je dostatočný na detekciu defektov plodu, ktoré sa zjavujú len veľmi nepravidelne. V prípade akútnej infekcie v oblasti genitálu, respektíve rekurentnej nákazy tesne pred pôrodom sa spolupracuje s gynekológom. Ak je to možné, rozhoduje sa pre cisársky rez, a to najneskôr do 4 – 6 hodín po ruptúre plodového obalu, lebo po 6 hodinách už môže dochádzať k ascendentnej infekcii. Ak sa pacientka infikuje inokedy ako tesne pred pôrodom, zvažuje sa pomer benefit-riziko a podľa toho sa aj pristupuje k prípadnej liečbe acyklovírom. V prípade opakovaných, rekurentných oparov je vhodná celková preventívna liečba a to buď kontinuálna alebo intermitentná. Pri kontinuálnej liečbe užíva pacient niekoľko mesiacov 4 x 200 mg acykloviru alebo častejšie 2 x 400 mg. Dĺžka užívania je individuálna a závisí od lekára aj samotného pacienta. Minimálne by však mala trvať 2 mesiace (optimálne až 4 mesiace), potom sa liečba skusmo ukončí a čaká sa, či bola dostatočná a či znížila frekvenciu rekurencií. Ak nie, opäť sa nasadí a nechá sa pôsobiť dlhšie. Pri intermitentnej liečbe sa podáva podobná dávka ako pri prvej epizóde, dôležité je nasadiť liek čo najrýchlejšie po vzniku prvých príznakov.

Valacyklovir (Valtrex) – je relatívne nové antivirotikum, prekurzor acykloviru, ľahko sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu a metabolizuje sa na acyklovir. Po perorálnom podaní je jeho biologická dostupnosť 3 až 5-krát vyššia v porovnaní s acyklovírom a je bezpečný a dobre tolerovaný (7). Denné dávky pri primárnej infekcii herpes labialis sú 500 mg 2 x denne po 5 – 10 dní, pri rekurencii 500 mg 1 – 2 x denne po 5 dní. Pri genitálnom herpese sú dávky dvojnásobné. V jednej škandinávskej štúdií

Tabuľka 4. Liečba herpetickej keratitídy.

| Tabuľka 4. Liečba herpetickej keratitídy. | |
|---|---|
| 1. liečba prvej voľby | – akútna forma herpetickej keratitídy |
| mydriatiká | Homatropin gtt |
| 3% acyklovir | Virolex ung |
| umelé slzy | Hypromelóza gtt, Arufil gtt, Artelac gtt, Systane gtt |
| antibiotiká | Uniflox gtt |
| 2. liečba druhej voľby | – akútna forma herpetickej keratitídy |
| prednisolon acetat | Ultracortenol gtt,ung |
| 3. liečba tretej voľby | – pokračovacia liečba herpetickej keratitídy |
| fluorometholonum | Efflumidex gtt |

sa zistilo, že aj jednoduchá liečba v dávke 2 x 1000 mg výrazne znižuje počet a intenzitu rekurencií (8). Rovnako aj pri herpes gliadiatorum sa odporúča v športovej sezóne podávať športovcom preventívne 1 – 2 x denne 500 mg valacykloviru (9).

Famcyklovir – u nás nedostupné nové antivirotikum, orálna forma pencykloviru, purínový analóg podobný acykloviru. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je 77 % a famcyklovir sa veľmi rýchle konvertuje na svoju aktívnu formu (10). Mechanizmus účinku, ako aj samotný účinok sú podobné acykloviru. Intracelulárny polčas famcykloviru je 10-krát dlhší ako polčas acykloviru, aj napriek tomu sa neodporúča dávkovanie menej ako 2-krát za deň (11).

Imunomodulácia

Okrem celkových antivirotik môže pacient užívať imunomodulačne pôsobiace látky, ktoré posilňujú oslabenú imunitu jedinca buď nepriamo (Imudon, Luivac, Ribomunyl) prostredníctvom antigénov rôznych mikroorganizmov alebo priamym pôsobením na lymfocyty a vírusy (Isoprinosin). **Imunomodulačnú liečbu** predpisuje imunológ po dôkladnom vyšetrení pacienta, najmä pri častých rekurenciách a pri súčasnom defekte bunkovej a vrodenej imunity.

Liečba herpetickej keratitídy

Veľmi dôležitá je aj **včasná liečba herpetickej keratokonjunktivitídy**. Neliečená môže viesť k vážnemu poškodeniu zraku. Riadi ju výlučne **oftalmológ**. Dôležité je vyšetrenie štrbinovou lampou. Ak je rohovka postihnutá, farbí sa, prípadne sú prítomné známky uveitídy, indikujú sa:

- **mydriatiká** (Homatropin gtt), ktoré zabraňujú postupu infekcie hlbšie do oka a predchádzajú vzniku uveitídy. Aplikujú sa 2 až 3-krát denne;
- **3% acyklovir** (Virolex ung) sa aplikuje 5-krát denne, maximálne 2 týždne, pri dlhšej aplikácii hrozí riziko vzniku neuropatie;

- **umelé slzy** (Hypromelóza gtt, Arufil gtt, Artelac gtt, Systane gtt) majú epitelizačný efekt na erózie rohovky. Aplikujú sa 5 až 7-krát denne;
- **antibiotiká** (Uniflox gtt – ofloxacin) sa podávajú 5-krát denne.

Súčasťou lokálnej liečby oka musí byť celková virostatická a analgetická liečba. Oftalmologická liečba trvá 2 týždne, kontroly sú každé 3 dni.

Ak sa nedarí zápal rohovky zvládnuť ani po 2 týždňoch a na rohovke nie sú ulcerácie, aplikujú sa krátkodobo lokálne **kortikosteroidy** (Ultracortenol gtt, ung) 3 až 4-krát denne, kvapky cez deň, masť na noc, oftalmologické kontroly sú jedenkrát za týždeň. Pri dlhšej aplikácii kortikosteroidov však hrozí vznik katarakty a glaukómu, preto sa aplikujú len 2 až 3-krát týždne. Potom sa prechádza na **fluorované kortikosteroidy** (Eflumidex gtt). Tie glaukóm ani kataraktu nespôsobujú, preto sa môžu aplikovať dlhodobo a oftalmologické kontroly môžu byť raz za 10 dní.

Po ukončení liečby sa drobné defekty na rohovke dorovnávajú **excimerovým laserom**.

Diéta

V neposlednom rade treba zdôrazniť vplyv **diéty** na herpes simplex. Zistilo sa, že nadbytok arginínu vznik herpesu podporuje, naopak, nadbytok lyzínu ho brzdí. Preto je dôležitý tzv. lyzín/arginínový pomer. Čím vyšší, tým lepší antivirotický účinok. Medzi potraviny s vysokými hodnotami lyzínu a nízkymi hodnotami arginínu patria napr. ryby, kuracie, teľacie a jahňacie mäso, mlieko, syry, fazuľa, kvasnice, väčšina ovocia a zeleniny okrem hrachu. Naopak nevhodné sú čokoláda, želatína, kokosový orech, ovos, celozrnné pečivo, biela múka, oriešky, sója, lebo majú vysoký podiel arginínu a len málo lyzínu (12).

Literatúra

1. Whitley RJ et al. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 541–555.
2. Spruance SL et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2238–2243.
3. Raborn GW et al. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 303–309.
4. Karlsmark T et al. Randomized clinical study comparing Compeed cold sore patch to acyclovir cream 5% in the treatment of herpes simplex labialis. *J EADV* 2008; 1–9.
5. Annuziati PW et al. Herpes simplex virus infections. *Pediatr Rev* 1996; 17: 415–424.
6. Whitley RJ et al. Acyclovir: a decade later. *N Eng J Med* 1992; 327: 782–789.
7. Tyring SK et al. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. *Arch Dermatol* 1998; 134: 185–191.
8. Laiskonis A et al. Valaciclovir in the treatment of herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 2002; 186 (S I): S66–S70.
9. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infections. *J Infect Dis* 2002; 186 (S I): S71–S77.
10. Sacks SL et al. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. *Canadian Famciclovir Study Group. JAMA* 1996; 276: 44–49.
11. Diaz-Mitoma F et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 887–892.
12. Scutero J. Ratio of lysine to arginine in certain foods. In *Agricultural Handbook*, U.S. Depart. of Agriculture, 1–23.
13. Sharma R. Herpes simplex. www.emedicine.webmd.org.
14. Emmert DH. Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. www.aafp.org.
15. Cope A et al. Recommended management of herpes skin infections. www.escriber.com.
16. MZ SR: Zoznam liekov a liečiv plne uhrádzaných alebo čiastočne uhrádzaných na základe verejného zdravotného poistenia: <http://www.health.gov.sk>.

Vakcinácia

V záverečnej fáze klinických štúdií je **vakcína** proti HSV (Herpevac). Vakcína však bude účinná len u ľudí, ktorí sa s vírusom herpes simplex ešte nestretli.

Prevenícia

Súčasťou liečby je aj **prevencia**. Po lokálnom ošetrovaní lézii si treba pravidelne a dôkladne umývať ruky (zabránenie autoinokulácie). UV žiarenie je častým spúšťačom recidívy, preto je potrebné poučiť pacienta o používaní sunscreenov. Používať vlastné hygienické potreby, predovšetkým uteráky a bielizeň. Vyhýbať sa intímnemu kontaktu. V prípade herpesu genitálu sa vyžaduje sexuálna abstinencia až do vyhojenia prejavov.

Záver

Liečba herpesu simplex sa v súčasnosti opiera o virostatické inhibujúce selektívne vírusovú DNA, doplnené v niektorých prípadoch o imunomoduláciu. Virostatická majú výborný bezpečnostný profil a sú vysoko účinné, nemajú významnejšie interakcie s inými liekmi. Nedokážu však herpetickej vírusy eradikovať a preto sa siahajú po nových možnostiach, v súčasnosti zameraných na výskum účinnej vakcíny.



MUDr. Peter Kozub

Dermatovenerologická klinika LF UK a FNsP Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: vaughnik@laposte.net