

Herpes simplex – nové léčebné metody

PharmDr. Jiří Střípek

Lékárna Domovina Olomouc

Virus herpes simplex vyvolává recidivující kožní infekce s projevy na kůži, sliznicích i orgánech. Včasnou lokální léčbou urychlíme hojení, systémovou léčbu používáme při snížené imunitě, závažnějších projevech a častých recidivách. V prevenci podporujeme buněčnou imunitu, případně podáváme virostatika v denní profylaxi.

Klíčová slova: herpes, virostatika.

Herpes simplex – a new treatment method

Herpes simplex virus produced repeated cutaneous infections manifesting in skin, mucous membranes and organs. Early local treatment can accelerate healing, but in decreased immune response, several symptoms and in frequent recurrences we must use systemic treatment. In prevention we stimulate T-cell immune response or apply daily anti-viral prophylaxis.

Key words: herpes, antiviral agents.

Dermatol. praxi 2012; 6(4): 194–198

Herpes simplex infekce

Herpes simplex infekce jsou vyvolány všudypřítomnými DNA HSV viry, jejichž výhradním hostitelem je člověk. HSV viry patří spolu s virem Herpes zoster (původce pásového oparu) do skupiny **alfa-herpesvirů**. Rozlišujeme dva biologicky i antigeně odlišné typy HSV virů – typ **HSV-1** (vyvolává převážně infekce jazyka, úst, rtů, hltanu a očí) a typ **HSV-2** (původce infekcí anogenitálních a neonatálních). Oba typy vykazují zkříženou sérologickou reaktivitu jako možní původci manifestací v obou zmíněných oblastech výskytu. U člověka vyvolávají 2 typy infekcí: akutní a chronickou – latentní, plíživou. Odtud také pochází jejich název – herpein (řecky plíživý).

Organismus nejprve prodělá primoinfekci. Jejím zdrojem je přímý styk se sekrety (ústa, genitál) nebo aktivními kožními projevy či krví nemocného. Virus napadá porušené buňky kůže nebo buňky sliznic s defektní imunitní ochranou, jako vstupní bránu využívá respirační trakt, kůži, genitální sliznici, šíří se i transplacentárně. K **primoinfekci virem HSV-1** dochází u dětí od 4 měsíce života až do věku 3–5 let (až u 60 % dětí do 5 let věku). Jen u 2–10 % dětí se infekce projevuje klinicky, manifestuje se nejčastěji gingivostomatitidou, případně i alterací celkového stavu s horečkou, nechutenstvím, únavou, bolestí hlavy, bolestí v krku či bolestí submandibulárních uzlin. Infekce se může šířit do jiných lokalit **autoinokulací**, takto vzniká např. herpes nehtu, krku, ucha. K primoinfekci HSV-1 může dojít i u mladistvých, projevuje se herpetickou faryngitidou, tonzilofaryngitidou, infekcí rtů, tváře, nosu či ucha. Ohrožujícími infekcemi HSV-1 jsou herpetická keratokonjunktivitida, eczema herpeticum, traumatický herpes nebo herpe-

tická encefalitida. K **primoinfekci HSV-2** dochází až v období po zahájení sexuální aktivity mezi 15 a 30 rokem života. Patří mezi nejčastější sexuální přenosné nemoci, projevuje se puchýřky s ulceracemi v genitální oblasti a perineu, je spojena s bolestí, obtížemi při močení, obstrukcí a otokem tříselných lymfatických uzlin. Nebezpečná je primoinfekce HSV-2 v těhotenství – v 1. trimestru způsobuje malformace plodu, v dalších trimestrech představuje až 50 % riziko vzniku herpes neonatorum v důsledku asymptomatického vylučování viru porodními cestami.

Protože je nemocný přenašeč ve velkém procentu případů jen **asymptomatickým vylučovatelem viru** (u infekcí HSV-2 až v 75 % případů) a vlastní primoinfekce proběhne také v 90–95 % asymptomaticky, nelze prakticky primoinfekci a následnému přechodu do chronicity zabránit. Virus po primoinfekci přetrvává ve formě skryté infekce po celý život. Tomu odpovídá také **séropozitivita** HSV-1 v české populaci – do 6 roku věku přibližně 50 %, do 18 roku 80 % a do 45 roku věku až v 95 % populace. Séropozitivita HSV-2 viru dosahuje u žen v produktivním věku hodnot 10–20 %.

V místě primoinfekce pronikne virus do nervových zakončení a šíří se axony do **těla senzitivního ganglia** (trigeminálního, sakrálního, dorzálních míšních kořenů). Zde pak virová DNA latentně přetrvává ve formě kružnicové nebo integrované do chromozomu, současně je utlumena exprese strukturálních genů. Virus se nereplikuje, a tak jsou latentní formy viru chráněny před označením protilátkami a před účinky virostatik. Virová DNA se **po reaktivaci šíří axonem** zpět do příslušné mukokutánní oblasti, kde dochází k replikaci viru a klinickým projevům reinfekce. Reaktivaci virové infekce

spouští oxidační procesy v dané oblasti, spojené s oslabením imunitním dozorem (T buněčná imunita – narušení rovnováhy). Spouštěčem mohou být chlad, UV záření, horečka, psychosociální stres, fyzická zátěž, hormonální nerovnováha (menzes, těhotenství), trauma, oslabení imunity nemocí či potravinovou alergií. Recidiva je ohlašována **prodromy** trvajících 24–48 hodin (pálení, mravenčení, svědění, citlivost až bolest, příp. i horečkou, únavností či bolestí uzlin). Během prodromů proběhnou alespoň dva replikační cykly viru a jsou následovány **výsevem puchýřků či aftózních vředů**. Erupce se mohou dále šířit i na přilehlé oblasti (rt, tvář, anální oblast) a po 5–7 dnech spontánně regredují. Nejčastěji recidivuje herpes labialis, genitalis, herpetická gingivostomatitida a keratokonjunktivitida. HSV virus umí zpozdit o 1–2 dny aktivaci cytotoxických T lymfocytů, a tak již ve fázi prodromů dochází k vylučování viru, které pokračuje i po klinické manifestaci až do fáze opětovného přechodu do latence. **K recidivám dochází** po primoinfekci HSV-1 u 30–40 % pacientů, po primoinfekci HSV-2 až v 50 % případů. Sekundární infekce bývají u HSV-1 závažnější s bohatšími klinickými projevy než u primoinfekcí, sekundární infekce virem HSV-2 bývají naopak méně závažné.

Primoinfekci HSV-1 v dětském věku prakticky nelze zabránit, můžeme ji jen kondicí imunitního systému oddálit. Primoinfekci HSV-2 lze do značné míry předejít vyloučením orogenitálních praktik, důsledným používáním kondomu a omezením promiskuity. Bariérou vniku viru je podpora kvalitní slizniční a buněčné imunity a intaktní kožní bariéry. V případě klinických projevů HSV-1 jde ve většině případů již o sekundární infekci, v případě HSV-2 může jít

jak o infekci primární, tak i sekundární. Hlavním cílem je **snížení množství viru v biologickém materiálu** spojené se zkrácením doby jeho vylučování. Včasným zásahem (ve fázi prodromů – do několika hodin) topickými virostatiky můžeme zabránit výsevu erupcí, omezit bolestivost a zkrátit dobu hojení defektu. V případě předpokladu těžšího průběhu, infekce, imunosuprese, frekventních recidiv (více než 6x za rok) je nutno podat virostatika systémově, a to nejlépe do 72 hodin od počátku fáze prodromů. U recidiv rozlišujeme léčbu epizodickou (vyšší dávky kratší dobu u akutních exacerbací) a léčbu supresivní (nízké dávky dlouhodobě v případě frekventních recidiv). **Rezistence herpetických virů** k nejužívanějším virostatikům (acykloviru, valacykloviru) je nízká – odhaduje se u imunokompetentních pacientů na 0,2–0,4 %, u imunokomprimovaných pacientů na 3–6 % (některé prameny 4–11 %) kmenů, a to i při dlouhodobém podávání. V místě infekce můžeme urychlit hojení, předejít jizvám a pigmentovým změnám metodami vlhkého hojení nebo chránit defekt před bakteriální a mykotickou superinfekcí. Léčbu herpetických infekcí dělíme na celkovou a lokální.

Celková léčba herpetických infekcí

V praxi používáme nukleosidy a analoga nukleosidů, které jako falešné substráty zablokuje funkci DNA-polymerázy a zastaví replikaci virové DNA. Pro aktivaci vyžadují virovou tyminidinkinázu, vyhledají selektivně buňky napadené herpesviry a zdravé buňky neovlivní. Při primárních infekcích a u imunokomprimovaných pacientů se podávají po dobu 7–10 dní, u rekurentních infekcí 5 dní.

Brivudin (Zostevir tbl. 125 mg) – určen pro terapii cytomegalovirových infekcí, pro léčbu herpes simplex infekcí jen okrajově. Podává se 5–10 dní 125 mg 4x denně, je kontraindikován při renální insuficienci.

Acyklovir (Zovirax tbl., Herpesin tbl. 200 a 400 mg) – nejrozšířenější virostatikum. Vykazuje dobrou snášenlivost, vedlejší účinky jsou mírné (nauzea, průjem, třes, zmatenost, bolest hlavy, únavnost, neutropenie). Má malou biologickou dostupnost (asi 20 %) a vylučuje se převážně nezměněn močí (proto zesiluje nežádoucí účinky nefrotoxických léčiv). Má krátký biologický poločas 2,5–3 hod. V léčbě primoinfekcí i rekurencí se podává 5x denně 200 mg (po 4 hod s noční pauzou) nebo 3x denně po 400 mg. U imunokomprimovaných pacientů se podává 5x denně 400 mg. Při denní chemoprophylaxi se za kontroly renálních funkcí

pacient léčí po dobu až 6 měsíců denní dávkou 1–2x 400 mg.

Valacyklovir (Valtrex tbl. 500 mg) – L-valinový ester acykloviru, v těle se metabolizuje na účinný acyklovir. Má vyšší biologickou dostupnost než acyklovir (55–70 %). Je účinný u všech forem herpetických infekcí, používá se především u oční a genitální formy v dávce 2x denně 500 mg, v chemoprophylaxi 1x denně 500 mg. Vedlejší účinky jsou bolest hlavy, nevolnost, závrať, leukopenie, fotosenzitivita.

Famcyklovir (Famvir tbl. 125 mg – není v ČR registrován) – vysoká biologická dostupnost až 77 %. Dávkování 2x 125 mg denně, u primárního herpes genitalis 3x 250 mg denně.

Foscarnet (není v ČR registrován) – u HSV rezistentních na acyklovir. Přímě se váže na DNA polymerázu bez nutnosti fosforylace tymidin-kinázou.

Cidofovir (Vistide inf. sol.) – u HSV rezistentních na acyklovir. Nežádoucí účinky představují bolesti hlavy, nauzeu, alopecii, proteinurii a neutropenii.

Vhodným doplňkem antivirové léčby je použití **imunomodulátorů**, které souhrnně normalizují nedostatečnou nebo porušenou buněčnou imunitu. Patří mezi ně:

Inosinum pranobexum (Isoprinosine tbl. 500 mg) – iniciuje dozrávání a diferenciaci T-lymfocytů, moduluje funkci jejich subtypů (zvl. NK buněk), potencuje chemotaxi a fagocytózu. Akutně se podávají 2 tbl. 3–4x denně + 1–2 dny (dle závažnosti až 1–2 týdny) po odeznění příznaků. V udržovací léčbě u rekurentních onemocnění se dávka redukuje na 1–2 tbl. denně. Lék způsobuje hyperurikemii – nutno při dlouhodobé léčbě kontrolovat renální funkce, vyvolává bolest hlavy, nevolnost, artralgie či zvýšení aminotransferáz.

Transfer faktor (Imunor 4x 10 mg lah.) – aktivuje proliferaci a diferenciaci nekompetentních lymfocytů, chemotaxi a fagocytární aktivitu makrofágů. Snižuje četnost a závažnost infekcí spojených s poruchou buněčné imunity. Podává se 4–6 dávek v jednotýdenních intervalech, probíhají 3–4 kúry za rok. Obsah lahvičky se požije nalačno rozpuštěný v troše vody.

Echinacea purpurea (Immunal gtt.) – zvyšuje proliferaci lymfocytů a fagocytární aktivitu, má vlastní protivirový účinek. Dávkování 3x denně 2,5 ml po dobu max. 8 týdnů.

Beta-1,3-D-glukan (např. Betaglukan IMU 200 mg) – aktivuje nespecifickou (fagocytóza makrofágů, uvolňování cytokinů, interferonů) i specifickou imunitu (CD4 lymfocyty – prevence rekurencí herpetické infekce). Zlepšuje a zrych-

luje účinky virostatik. Doporučená denní dávka dospělých je 100–200 mg, u dětí pak 2 mg/kg. Dávku lze zdvojnásobit při akutním infektu nebo oslabení imunity.

Nukleotidy (Preventan tbl.) – 1 tbl. denně zvyšuje počet T lymfocytů a slizniční IgA.

Protivirovou imunitu podporuje také podávání zinku (15–50 mg denně), C-vitaminu (1–3 g denně), probiotik (Lactobacillus spp., Bifidobacter spp.) a L-lysinu (3–6 g denně).

Empiricky přináší rychlou úlevu od akutních obtíží a postupné snížení frekvence a závažnosti recidiv také **alternativní léčba homeopatiky**. Podává se:

- **Rhus toxicodendron** 9CH–3 grn. po 15 min 2 hod, pak 3–4x d – prodromy, vodnaté puchýřky
- **Mezereum** 9 CH – 3x denně 3 grn. u zkalených puchýřků
- **Vaccinotoxinum** 15CH – dlouhodobě 10 grn. 1x týdně – stimulace imunity, zábrana recidiv
- **Croton tiglium** 9CH – akutně u herpes genitális.

Lokální léčba herpetických infekcí

Přípravky zastavující replikaci nebo narušující penetraci viru je nejvhodnější začít používat již ve fázi prodromů labiální, genitální nebo oční formy (později jsou méně účinné, ve fázi strupu vůbec), a to **5x denně co 4 hodiny s noční pauzou**. Aplikují se tamponkem vaty na projevy včetně lemu 0,5 cm po dobu 4–5 dní (max. 10 dní) do začátku hojení. Neaplikují se na sliznice či do blízkosti očí, mohou vyvolat pálení, svědění či zarudnutí místa aplikace. Používají se:

Idoxuridin (ung. 5 %), isopropyldeoxyuridin (ung.), trifluridin (ung.) či dihydropropyladenin (gel 1 %) – účinky nejisté, preparáty nejsou v ČR registrovány.

Acyklovir (5 % – Zovirax crm., Herpesin crm., 3 % oční – Zovirax ung.oph.) – prodromy herpes labialis i genitális, herpetická keratitida (5x denně 7 dní), minimálně se resorbuje.

Pencyklovir (1 % – Vectavir crm.) – přetrvává v infikované tkáni až 12 hodin, zkracuje vylučování viru i po vzniku papul a vezikul. Akutně se používá co 2 hod. po dobu 4 dní.

Ganciklovir (Virgan oph gel 1,5 g/g) – léčba akutní herpetické keratitidy po dobu 21 dní.

Tromantadin (Virus-Merz 1 % gel) – zabráňuje penetraci viru a časným stadiím replikace.

Docosanol (Erazaban 10 % crm.) – brání průniku viru do nitra buňky, pokryje se celé místo.

Magistraliter přípravky mají adstringentní, chladivé či antiseptické účinky. Vysušují defekt,

působí antivirově, změkčují a zlepšují hojení. Obsahují:

Zinci sulphurici – 0,25% roztok (prodrómy 8–10× denně, profylaxe 2× týdně), 2% roztok s 1% kafru v PEG, izopropylalkoholu a vodě, 1% mast v PEG nebo 0,25% karbopolový gel.

Zinci oxydati – 30% s Ol. helianthi ve žluté vazelině (měkká pasta), 50% v Ol. olivae, 15% s 19,5% Talcum a syntetickou tříslou (Tanner Hermal Lotio).

Tanninum – 3% lihový roztok s glycerolem, 10% zasypané se zinci oxydum a talcum.

Polysanové výrobky

Magneziový gel – Emulsio polysani, Polysan gel – vodný koloidní roztok, aplikuje se v první fázi, působí chladivě, adstringentně.

Magneziový krém s olivovým olejem – Emulsio polysani et oleum olivae, aplikuje se ve fázi hojení, tlumí zánět, působí chladivě, lehce promašťuje a zvláčňuje.

Bolest či pocit pálení tlumí lokálně: **benzodamin** (Tantum verde spray 30 ml), **benzoxonium** s lidokainem (Orofar spray) a **oxidované triestery glycerolu a esenciálních MK** (SineHerp gel) – krycí a ochranný gel.

Hydrokoloidy (Compeed náplasti) – absorbují exsudáty, urychlují epitelizaci, a redukuji tvorbu strupu (nižší kosmetické defekty). Náplasti lze použít v kterékoliv fázi oparu, chrání místo před superinfekcí a omezují šíření viru. Ponechají se do odpadnutí. Druhá generace náplastí obsahuje betaglukan a polysacharidy z červených mikrořas s antivirovými účinky (Herpatch emp).

Antiseptika s protivirovými účinky – chlorhexidin (Stopangin sol.) nebo povidonum iodatum (Betadine drm. sol.) – použití v prevenci bakteriální superinfekce.

Přírodní produkty (použití 5× denně):

Melissae herba (Lakinal tct., gel) – antivirová frakce kys. kávové a rozmarýnové

Crotonis lechleri resina (Sangre de Drago sol.) – latex s antivirovými a dezinfekčními účinky

Cannabis oleum (Cannadent sol.) – snižuje citlivost, podporuje hojení

Fyzikální terapie

Polarizované světlo (lampa Biostimul, Bio-V) – polychromatické 500–2500 nm, snižuje citlivost již v prodromech, aktivuje lokální

imunitní systém (fibroblasty, makrofágy) a zkracuje dobu hojení. Používá se 3× denně po dobu 10 min do vyhojení.

Biostimulační laser (Maestro) – 670 nm, zlepšuje epitelizaci, 20 min. 2–3× týdně celkem 10×.

Literatura

1. Litvik R. Herpetické kožní infekce a jejich léčba. Med. praxi 2008; 5(4): 170–175.
2. Obřetová I. Efektivní léčba oparu ve dne i v noci. Prakt. lékařství 2010; 6(6): 303–304.
3. Diagnostika a terapie infekcí vyvolaných Herpes simplex a Varicella zoster. Farmakoterapeutické informace 7–8/2010 1–4.
4. Bartošová D. Nejčastější recidivující lidská onemocnění vyvolaná virem herpes simplex, prevence a terapie. Dermatol. praxi 2010; 4(3): 108–112.
5. Latifová J. Lokální léčba onemocnění kůže způsobených herpesviry. Bakalářská práce 2010.

Článek přijat redakcí: 10. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2012

PharmDr. Jiří Strípek

Lékárna Domovina Olomouc
Domovina 774/2, 779 00 Olomouc
jiri.stripek@email.cz

