

Léčba nejčastějších herpetických infekcí a možnost prevence herpes zoster

Lucie Růžicková Jarešová

Dermatovenerologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

L DermaMedEst, s. r. o., Praha

Herpetické infekce vyvolávají herpetické viry, které patří k velmi častým onemocněním kůže. Onemocnění způsobují DNA viry, které jsou antigenně homogenní. Jediným zdrojem a hostitelem virů je člověk. Promořenost populace je velmi vysoká, až 90 %. Nejčastějším kožním onemocněním je herpes simplex a varicella. Viry způsobující tato onemocnění perzistují v gangliích nervového systému a při poklesu obranyschopnosti organismu dochází k jejich reaktivaci. Herpes simplex virus (HSV) způsobuje herpes labialis (nejčastějším vyvolavatelem je HSV1) a herpes genitalis (nejčastějším vyvolavatelem je HSV2). Varicella zoster virus (VZV) způsobuje dvě odlišná onemocnění – plané neštovice (varicellu) a pásový opar (herpes zoster). Od dubna 2014 je v ČR jako v první ze zemí střední a východní Evropy k dispozici vakcína proti pásovému oparu.

Klíčová slova: DNA viry, Herpes virus, Varicella zoster virus, varicella, herpes zoster, postherpetické neuralgie, bolest, antivirotika, prevence.

Treatment of the most common herpetic infections and options for herpes zoster prevention

Herpetic infections are caused by herpesviruses and are among very frequent skin conditions. The diseases are caused by DNA viruses that are antigenically homogeneous. Man is the only virus source and host. Seroprevalence of the population is very high, up to 90%. Herpes simplex and varicella are the most common skin conditions. Viruses causing these diseases persist in the ganglia of the nervous system and when the body's defence system is reduced, their reactivation occurs. The herpes simplex virus (HSV) causes herpes labialis (with HSV1 being the most common causative agent) and genital herpes (with HSV2 being the most common causative agent). The varicella-zoster virus (VZV) causes two distinct conditions: chickenpox(varicella) and shingles (herpes zoster). Since April 2014, a vaccine against herpes zoster has been available in the Czech Republic as the first among central and eastern European countries.

Key words: DNA viruses, herpesvirus, varicella-zoster virus, varicella, herpes zoster, postherpetic neuralgia, pain, antiviral drugs, prevention.

Klin Farmakol Farm 2015; 29(2): 62–64

Herpes simplex virus (HSV)

Herpes simplex virus patří do skupiny DNA virů, které jsou fakultativně neurotropní. Na kůži a sliznicích vyvolává puchýřnatá nebo aftózní onemocnění.

Nejčastější primární infekce:

- keratoconjunctivitis herpetica,
- gingivostomatitis herpetica,
- vulvovaginitis herpetica,
- meningoencephalitis herpetica,
- eczema herpeticum.

Sekundární infekce: reaktive, nejčastější typy onemocnění:

- herpes simplex,
- herpes genitalis,
- eczema herpeticum,
- infekce CNS.

Herpes simplex patří mezi nejčastější sekundární infekce virem HSV1 s tendencí k recidivám. Inkubační doba bývá 2–5 dnů, kdy po provokacím faktoru (např. stres, horečka, UV záření) se na kůži nejčastěji v oblasti rtů objeví puchýřky na erytematózní spodině v herpetiformním uspořádání, onemocnění se hojí během týdne až 2 týdnů. Onemocnění často recidivuje v závislosti na cel-

kovém stavu pacienta. Terapie spočívá v lokální léčbě vysušujícími externy (např. Imazol krém pasta, tekutý pudr) a při tvorbě krust se aplikují krémy a antibiotikem, aby byla léčena sekundární bakteriální infekce (např. Framykoin, Bactroban, Fucidin). Při rozsáhlém postižení a recidivujícím onemocnění je doporučována celková terapie antivirotiky. Lokální antivirotika jsou nejvíce účinná při prvních projevech onemocnění (pálení, brnění, bolestivost).

Varicella zoster virus (VZV)

Virus Varicella zoster (*Human herpes virus 3, HHV-3*). DNA virus obsahuje lineární dvouvláknovou nukleovou kyselinu, která se při množení cirkularizuje. Po primoinfekci viry zůstávají celoživotně v organismu a při oslabení organismu dochází k propuknutí onemocnění. Člověk je jediným hostitelem a vir VZV je jediný, který vyvolává dvě odlišná onemocnění – plané neštovice a pásový opar.

Plané neštovice (varicella)

Primární infekce virem způsobuje plané neštovice. Vysoce infekční onemocnění probíhající z 85–90 % v dětském věku, v dospělosti mívá těžší průběh s bolestmi hlavy, zvracením

a zvýšenou teplotou. Přenos je kapénkovou cestou nebo kontaktem infikovaným člověkem, ale také transplacentárně. Bránou vstupu infekce je nejčastěji nosohltan. Inkubační doba je 9–23 dnů, nejčastěji 14 dní. Pomnožení viru probíhá v buňkách respiračního traktu s následným šířením do lymfatických uzlin – tzv. primární virémie. V prodromálním stadiu (teplota, únava, zvětšení lymfatických uzlin) dochází k sekundární virémii, kdy se vir šíří do kůže a vzniká výsev erytematózních skvrn s papulami a po několika hodinách se tvoří puchýřky s čirým obsahem, později zasychají v krusty, které se odlučují až 3 týdny. První projevy jsou v obličeji, ve křtici a je viditelný enantém na sliznicích. Onemocnění většinou nezanechává jizvy. K jizvení dochází výjimečně, hlavně tehdy, pokud jsou projevy odstraňovány mechanicky (strháváním krust) nebo pokud dojde k bakteriální superinfekci. Nejvyšší období nakažlivosti je 2 dny před výsevem projevů a trvá ještě asi týden do zaschnutí vezikul, 3–4 dny po posledním výsevu. Průběh onemocnění probíhá většinou bez komplikací. Nepříjemným vjemem je svědění, které je urputné hlavně ve křtici, na genitálu a kolem

konečnicku. Nejčastější komplikací bývá bakteriální superinfekce streptokoků nebo stafylokoků. Při oslabení imunitních mechanismů nebo při onemocnění v pozdějším věku může ale také dojít např. k rozvoji sepse, encefalitidy, myelitidy, polyneuritidy, pneumonii orchitidy.

Terapie bývá pouze symptomatická – anti-pyretika, antihistaminika celkově. Při horečce by neměly být podávány látky s kyselinou acetylsalicylovou z důvodu rizika rozvoje Reyeova syndromu (onemocnění charakterizované steatózou jater, ledvin a encefalopatií). Několik dnů po viróze dochází k vzestupu horečky doprovázené zvracením, psychickými a neurologickými projevy – sopor, delirium, kóma, křeče, decerebrační rigidita).

Pásový opar (herpes zoster)

Sekundární infekce virem *Varicella zoster virus* s výsevem bolestivých a skupinově uspořádaných puchýřků na erytematózní spodině v rámci jednoho nebo více dermatomů se nazývá herpes zoster. Virus má schopnost přetrvávat v organismu ve spinálních gangliích. Při oslabení organismu dochází k jejich reaktivaci. Vyvolávajícím faktorem může být také imunodeficeience, nádorové onemocnění, stres, únava, ale i „vyčerpání“ organismu. S přibývajícím věkem klesá buněčná imunita a riziko reaktivity viru je vyšší. Proto více jak 60 % onemocnění vzniká ve věkové skupině nad 50 let. U dětí se vyskytuje vzácně, jen 5 % případů do 15 let věku života. S přibývajícím věkem klesá buněčná imunita a riziko reaktivity viru je vyšší. Inkubační doba je 7–14 dnů.

Virus se množí v buňkách nervového ganglia, šíří se do periferie podél nervů, poškozuje je a na kůži vyvolává charakteristický obraz nejprve erytematózních papul, poté vezikul v herpetiformním uspořádání.

Nejčastěji se projevuje jako jednostranný výsev v průběhu jednoho nebo více nervových segmentů, dermatomů. Často mu předchází prodromální stadium. Prvním projevem postižení kůže bývá její pálení, zvýšená citlivost a bolestivost na ohraničené ploše, poté následuje výsev papul, vezikul. Neuralgie se postupně zesilují, mnohdy jsou velmi silné až nesnesitelné a přetrvávají i po vyhojení kožních projevů. Výsev nových puchýřků je individuální, akutní vezikulizace bývá 3–5 dnů, po 2–7 dnech se jejich obsah kalí a zasychají v krusty. Jizvy vznikají při vzniku nekrotizujících projevů. Erupce zosteru mohou postihnout každý nervový segment, ale nejčastěji bývá postižena torakální (> 50 %) nebo lumbální oblast, častý je i výskyt

v lokalizaci nervu trigeminu (10–20 %) – *Herpes zoster cephalicus*. Při postižení 1. větve trigeminu (nervus ophthalmicus) se může výsev erupcí vyskytnout na rohovce nebo spojivce, a pokud není zavedena terapie, je riziko trvalého poškození oka vysoké. Může být též postižen sluchový nerv – *herpes zoster oticus*. *Ramsay-Hunt syndrom* postihuje zevní, střední i vnitřní ucho a současně dochází k ochrnutí hybnosti části obličeje. Tento syndrom je příčinou až 12 % všech obrn obličeje. Mohou být postiženy i sliznice, kde se objevují aftózní erupce až drobné ulcerace. Disemnice projevů mimo dermatom neboli generalizace je častější u pacientů s poruchou a poklesem imunitních mechanismů.

Pásový opar bez kožního postižení se nazývá *zoster sine herpete* a projevuje se silnou segmentální neuralgií.

U mladých jedinců bývá průběh většinou mírný a s vyšším věkem se onemocnění stává závažnějším. Komplikace jsou dány lokalizací projevů, množstvím virové nálože a neléčením onemocnění včas. Jedná se nejčastěji o postherpetické neuralgie, oční komplikace s postižením očního nervu, paralýzu obličejových nervů, ale také encefalomyelitidu, meningitidu nebo generalizaci projevů herpesu.

Postherpetické neuralgie (PHN)

Postherpetické neuralgie bývají nejčastější komplikací herpes zoster a mohou přetrvávat i několik let po onemocnění. Bolestivý syndrom postihuje až 20 % lidí, kteří prodělali pásový opar. Etiopatogeneze není zcela objasněna, podíl na jejím vzniku má vliv zánětlivého postižení ganglií zadních kořenů míšních a zadních rohů míšních, ale také zřejmě sprouting nervových zakončení. Dominujícím příznakem je silná neuropatická bolest, která výrazně ovlivňuje kvalitu života člověka, narušuje běžné denní aktivity, bolest způsobuje noční nespavost a deprese. Bývá popisována nejčastěji jako palčivá, svíravá, často trvalá bolest nebo záchvatovitá, zvýšená citlivost kůže až bolestivého charakteru i na nebolestivé podněty a parestzie mohou být přítomny. PHN jsou charakterizované bolestí trvající déle než 4 týdny po onemocnění nebo se objevuje 4 týdny po akutní infekci herpes zoster, dle jiných kritérií bolest trvající déle než 3 měsíce po zhojení kožních výsevů. Rizikovým faktorem rozvoje PHN je nejčastěji vyšší věk, imunodeficit, imunosuprese, bolest před a hlavně během akutního onemocnění kožních projevů. U lidí nad 70 let se vyskytuje PHN až u 50–75 % nemocných.

Terapie

Lokální terapie

V lokální terapii se aplikují externa s vysušujícím účinkem (např. tekutý pudr, zinková pasta, Imazol krém pasta, vysychavé obklady), při vzniku krust je vhodné aplikovat krémy a masti s antibiotiky (Bactroban, Framykoin, Fucidin) nebo antiseptiky. Onemocnění většinou nezanechává jizvy, někdy mohou být na kůži přítomny dekolorované skvrny.

Lokální antivirotika jsou nejvíce účinná při prvních projevech onemocnění (pálení, brnění, bolestivost).

Celková terapie

Celková terapie antivirotiky by měla být podána včas, nejlépe do 24 hodin od prvních projevů, nejpozději do 72 hodin, ale pokud se nové projevy tvoří i déle, měl by být lék nasazen dle závažnosti průběhu. Léčba snižuje replikaci viru a riziko komplikací, u pásového oparu postherpetických neuralgií. Nejčastěji se používá acyclovir (Zovirax, Herpesin), dalším lékem je valaciclovir (Valtrex), který je určen dospělým pacientům.

Herpes simplex – rozsáhlý:

Acyclovir 200–400 mg perorálně (p.o.) 5x denně s 8hodinovou noční pauzou 5 dnů.

Valaciclovir (Valtrex) 500–1 000 mg 2x denně p.o. 5–10 dnů.

Herpes simplex recidivans – léčba bývá dlouhodobá, cca 6 měsíců dle stavu.

Acyclovir 200–400 mg perorálně (p.o.) 5x denně s 8hodinovou noční pauzou 5 dnů, dále 2x denně 200–400 mg 2 týdny, poté 200–400 mg 1x denně. Při akutním vzplanutí zvýšení dávky na 5x denně s 8hodinovou noční pauzou.

Valcyclovir – 500 mg 1x denně dlouhodobě.

Herpes zoster

Dle rozsahu a lokalizace se podává acyclovir perorálně 400–800 mg 5x denně s 8hodinovou noční pauzou 5 dnů, dle závažnosti až 7 dnů, nebo intravenózně 500–750 mg 3x denně 5–7 dnů (dle váhy pacienta 10 mg/kg). U imunodeficientních pacientů se podává i déle. Dalším lékem je valaciclovir (Valtrex) 1 g 3x denně p.o. 7–10 dnů nebo famcyclovir (Famvir) p.o. 3x 500 mg 7–10 dnů.

Postherpetické neuralgie

K léčbě bolestí zatím neexistuje kauzální terapie. Hlavním faktorem je včasné zahájení

akutního onemocnění herpes zoster antiviroty. Dalším lékem jsou kortikosteroidy, které způsobují snížení perineurálního otoku, který může způsobit ischemii nervových struktur a následnou destrukci nervových vláken. Doporučená dávka je 50 mg prednisonu p. o. za den s postupným snižováním dávky do úplného vysazení. Léčba by měla trvat asi 3 týdny. Kortikosteroidy mohou být též aplikovány do epidurálního prostoru do blízkosti ganglií. Dávka dle váhy pacienta a postižení 80–120 mg depotního methylprednisonu.

Symptomatická terapie zahrnuje tricyklická antidepresiva, analgetika, antiepileptika, vitaminy (skupiny B). Analgetika neopioidní zahrnují antipyretika, nesteroidní antiflogistika. Měla by být podávána pravidelně po 4 hodinách a večerní dávka by měla být zdvojnásobena (paracetamol, deriváty karboxylových kyselin). Pokud je léčba neúčinná, jsou indikovány opioidní analgetika (např. codein, tramadol, morfin). Antikonvulzivní terapie gabapentinem (Neurontin) je 300 mg denně a dávku je nutné individuálně zvyšovat až do 2 400–3 600 mg denně. Z tricyklických antidepresiv je popsána největší zkušenost s amitriptylinem, zahájení terapie 10 mg p. o. s postupným zvyšováním dávky do 150 mg denně rozdělené do 2–4 dávek.

Lokální léčba neuropatické bolesti zahrnuje např. lokální aplikaci anestetik v krému (např. EMLA), intradermální aplikace vitaminů, regionální anestezii (blokáda sympatiky, selektivní blokáda nervových kořenů, epidurální blokáda, interkostální blokáda). Stimulační terapie pomocí akupunktury, biostimulačního laseru, kryoanalgezie.

Prevence

Od dubna 2014 je v ČR jako první ze zemí střední a východní Evropy k dispozici vakcína (Zostavax), která je indikována k prevenci onemocnění Herpes zoster a výskytu postherpetických neuralgií. Je indikována k imunizaci jedinců od 50 let. Očkovací látka obsahuje atenuovaný (oslabený) virus Varicella zoster. Vakcína se podává subkutánně – jedna dávka (0,65 ml). Nutnost podání druhé dávky není v současnosti známa.

Neslouží k léčbě Herpes zoster ani k léčbě postherpetických neuralgií.

Kontraindikacemi (KI) jsou:

- primární a získané stavy imunodeficiency,
- imunosupresivní terapie (není KI při užívajících místních/inhalačních kortikosteroidů nebo při nízkých dávkách systémových kortikosteroidů nebo u pacientů užívajících kortikosteroidy ve formě substituční terapie),
- hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku nebo na stopová rezidua (alergie na neomycin se zpravidla projevuje jako kontaktní dermatitida, kontaktní dermatitida však není kontraindikací pro aplikaci očkovací látky s živým virem,
- aktivní infekce,
- těhotenství – na těhotných ženách nebyly provedeny studie, nutno zabránit otěhotnění 1 měsíc po očkování.

Interakce s jinými očkovacími látkami

Vakcína může být podána současně s inaktivovanou očkovací látkou proti chřipce jinou injekcí a do jiné části těla. Nesmí být současně podána s 23valentní pneumokokovou polysacharidovou očkovací látkou. V současné době nejsou dostupné žádné údaje ohledně současného použití s jinými očkovacími látkami.

U všech jedinců infikovaných VZV, a to včetně osob bez klinické anamnézy varicelly, existuje riziko rozvoje herpes zoster. Vakcína posiluje VZV-specifickou imunitu, která se věkem snižuje. Vakcína snižuje riziko pásového oparu a výskyt PHN v závislosti na věku o 60 až 70 %. Vakcína působí na principu zablokování aktivace viru, aby se nedostal do periferních nervů. Není hrozba z prostředků zdravotního pojištění, ale pojišťovny zavedly přispívání na očkování v rozmezí od 300 do 1 500 Kč dle typu pojišťovny.

Závěr

Herpetické infekce patří mezi nejčastější kožní virová onemocnění. Herpetické viry přetrvávají v organismu celý život a při poklesu imunitních mechanismů dochází k jejich reaktivaci. Promořenost obyvatel herpetickými viry je vysoká. Virus Varicella zoster je jediným virem,

který způsobuje dvě odlišná onemocnění – plané neštovice a pásový opar. Dospělá populace je ohrožena pásovým oparem a 1 ze 4 lidí ho za svůj život prodělá. Jednou z komplikací pásového oparu jsou postherpetické neuralgie, silné bolesti, které zhoršují kvalitu života člověka, narušují spánek a navozují depresi. Nejlepší prevencí PHN je včasná diagnostika a léčba. Očkování snižuje riziko vzniku onemocnění herpes zoster a výskyt PHN.

Literatura

1. Havlík J. Infekční nemoci – příručka pro praktické lékaře, Galen, Praha, 1998: 221.
2. Gross M. Příručka léčebné lokální anestezie, Grada, Praha 1997: 214.
3. Albe – Fessard D. Bolest – mechanismy a základy léčení, Grada, Praha 1998: 224.
4. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti, Čes. A Slov. Neurol. Neurochir., 2002; 65/98: 135–138.
5. Opavský R. Postherpetická neuralgie a její léčba, Dermatol. praxi, Solen, 2009; 3(1): 74–75.
6. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. Ann Intern Med 2013; 159: 739–745.
7. Ortega-Sanchez IR. Decision and cost-effectiveness analyses of herpes zoster vaccination in adults 50 years of age and older. [Presentation] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013.
8. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1341–1349.
9. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, et al. Standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. <http://www.czech-neuro.cz/att/s/o/9/phpso9CRP.pdf> nebo http://www.nrc.cz/files/NPBOL_VO-0-03.
10. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus [published correction appears in N Engl J Med. 2000; 342(14): 1063] N Engl J Med. 2000; 342(9): 635–645.

Článek přijat redakcí: 1. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2015

MUDr. Lucie Růžicková Jarešová

Dermatovenerologie, Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha
lucie.jaresova@centrum.cz