

Obsah

Diagnostika a terapie infekcí vyvolaných virem herpes simplex a varicella-zoster 1

DIAGNOSTIKA A TERAPIE INFEKČÍ VYVOLANÝCH VIRY HERPES SIMPLEX A VARICELLA-ZOSTER

Úvod

Herpetické viry jsou odpovědné za širokou škálu lidských i zvířecích infekcí. Lidské herpetické viry jsou geopolitně rozšířeny. Ačkoliv mají odlišné biologické vlastnosti, je jim společná schopnost latentně infikovat hostitele a dlouhodobě přežívat v jeho buňkách. Rod *Herpesviridae*, do kterého lidské herpetické viry patří, zahrnuje více než 100 různých virů. Genomy těchto virů jsou tvořeny deoxyribonukleovou kyselinou (DNA). Struktura herpetických virů je složitá a tyto viry patří mezi vůbec největší známé virové agens. Lidské herpetické viry jsou rozděleny na tři podskupiny: Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae a Gammaherpesvirinae (zařazení jednotlivých virů do skupin je uvedeno v tabulce 1)^{1/}.

Antivirotika účinná proti HSV a VZV

V České republice jsou běžně dostupná dvě antivirotika, která působí proti HSV a VZV – acyklovir a valacyklovir.

Acyklovir (ACV) je prověřený preparát, který je používán od roku 1984. Mechanismus protivirového účinku ACV spočívá v inhibici virové polymerázy, která je důležitá pro syntézu virové DNA. ACV však musí být nejdříve aktivován, což je zajištěno enzymem thymidinkinázou, který je přítomen ve 40-100x vyšší koncentraci ve virem infikovaných buňkách. ACV má relativně malou biologickou dostupnost, z gastrointestinálního traktu se vstřebává pouze 15-20 % podané dávky. ACV má také krátký biologický poločas, který je 2,5 - 3 hodiny. Biologický poločas

Tabulka 1. Rozdělení lidských herpetických virů a jimi nejčastěji vyvolané infekce

Podskupina	Virus	Infekční nemoci
Alphaherpesvirinae	herpes simplex virus typ 1 (HSV-1) herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) varicella-zoster virus (VZV)	labiální opar genitální opar plané neštovice a pásový opar
Betaherpesvirinae	cytomegalovirus (CMV) lidský herpetický virus typ 6 (HHV-6) lidský herpetický virus typ 7 (HHV-7)	infekční mononukleóza šestá dětská nemoc (exanthema subitum) exanthema subitum
Gammaherpesvirinae	virus Epstein-Barrové (EBV) lidský herpetický virus typ 8 (HHV-8)	infekční mononukleóza Kaposiho sarkom a Castelmanova nemoc

Lidské herpetické infekce mají značný rozsah klinických projevů. Primární infekce herpetickými viry často proběhne asymptomaticky, může se však projevit charakteristickými příznaky nebo vzácně způsobí diseminované onemocnění s postižením různých orgánů a fatálním průběhem (především u nemocných s některými primárními imunodeficiencemi). Po primární nákaze herpetické viry přežívají v buňkách hostitele. Tato latentní infekce většinou nezpůsobuje žádné klinické příznaky, nicméně vlivem různých okolností na straně hostitele i viru může dojít k její reaktivaci. Spektrum klinických projevů, které se po reaktivaci objeví, je široké. Ve většině případů nepředstavuje reaktivace ohrožení hostitele. Výjimkou je přítomnost závažné imunodeficience (především sekundární), kdy reaktivace latentní herpetické infekce může vést k diseminovanému postižení orgánů a ke smrti imunokompromitovaného pacienta.

V primární péči patří k nejčastěji diagnostikovaným herpetickým infekcím infekce vyvolané alfaherpetickými viry – tj. herpes simplex virus typ 1 (HSV-1), herpes simplex virus typ 2 (HSV-2) a varicella-zoster virus (VZV). Diagnostika infekcí vyvolaných alfaherpetickými viry je většinou klinická, nicméně v posledním desetiletí došlo ke značnému pokroku v laboratorní diagnostice herpetických infekcí^{2/}. Současně se také rozšířily možnosti specifické protivirové terapie, jejíž preskripce již není vázána pouze na ambulantní specialisty či nemocniční zařízení.

je významně prodloužen u pacientů s anurií, což souvisí s jeho vylučováním ledvinami (nemetabolizovaný ACV je vylučován ledvinami ze 60-90 %) ^{3/}.

ACV má málo nežádoucích účinků. Ovlivnění renálních funkcí bylo zaznamenáno u 5 % pacientů léčených parenterálním ACV. Při podávání perorálního ACV bylo ovlivnění renálních funkcí pozorováno vzácně podobně jako další nežádoucí účinky, které zahrnují bolesti hlavy, nauzeu, průjem a kožní alergické reakce. U malých dětí byly výjimečně zaznamenány leukopenie a trombocytopenie. Lokálně aplikovaný ACV může způsobit přechodně pálení, při jeho aplikaci na sliznice vyvolá iritaci a není proto schválen pro vaginální použití. ACV je možné použít v graviditě, je hodnocen v kategorii B. Při jeho podání v těhotenství nebyl pozorován zvýšený výskyt vrozených vývojových vad^{4/}. Za zcela bezpečný se ACV považuje ve 2. polovině gravidity. Z lékových interakcí je důležité zvýšení nefrotoxicity při současném použití nefrotoxicých preparátů.

ACV má až 10x silnější účinek proti HSV-1 a HSV-2 než proti VZV. Co se týče rezistence HSV k ACV, její výskyt je u imunokompetentních pacientů nízký, a to i při dlouhodobém podávání ACV. Vyšší záchyt ACV rezistentních mutant byl pozorován pouze u imunokompromitovaných pacientů (3 %).

Valacyklovir (VCV; 1-valyl ester ACV) je preparát s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi: má asi 3 - 5x lepší vstřebávání

oproti ACV a jeho biologická dostupnost dosahuje 54-70 %. Po vstřebání je VCV rychle konvertován v játrech na ACV. U dětí a gravidních žen dosud nejsou k dispozici spolehlivé údaje o jeho bezpečnosti a proto je jeho použití u těchto skupin pacientů sporné. Ostatní charakteristiky má VCV podobné jako ACV. VCV má důležité lékové interakce s cimetidinem a probenecidem, které zpomalují jeho metabolismus.

Infekce Herpes simplex virem typ 1

Primární HSV-1 infekce

Symptomatická primární infekce se objevuje u malých dětí (většinou do 5 let věku), kdy se většinou projeví jako akutní herpetická gingivostomatitida. Dalším známým projevem primární infekce HSV-1 je folikulární konjunktivitida. Méně se ví, že primární HSV-1 infekce se může projevit jako herpetická faryngitida či genitální herpes (především u adolescentů)^{5/}. Zvláštní postavení má infekce kůže, ke které dochází při zanesení viru na postižené kožní plochy (např. při atopickém ekzému nebo po popálení). Herpetická infekce kůže se v tomto případě projevuje buď jako lokalizovaná vyrážka nebo jako generalizovaný kožní výsev, který představuje riziko orgánové diseminace.

Diagnostika primární infekce HSV-1 je většinou klinická, lze využít metody přímé detekce viru – průkaz HSV na otiskovém preparátu (podložní sklíčko) s ulcerací nebo detekce virové DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Vzorkem pro PCR vyšetření je tekutina z puchýřků odebraná na tampon, který je vložen do transportního media. Primární infekci HSV-1 je možné ověřit i pomocí průkazu protilátek, které jsou v době klinických příznaků negativní a v rekonvalescenci se objeví – dojde k tzv. sérokonverzi. V tomto případě se využívá stanovení typově specifických protilátek (anti-HSV-1 IgG) pomocí testů ELISA^{6/}.

Lehký průběh primárních HSV-1 infekcí se léčí pouze symptomaticky. V případě primárního labiálního herpesu lze podávat topické preparáty – tj. ACV 5% 5x denně po dobu 5 dnů; u těžších průběhů je možno podávat ACV perorálně, a to v dávce 200 mg 5x denně po 4 hodinách s vynecháním noční dávky, přičemž doporučená délka léčby je 5 - 10 dnů^{7/}. U dětí je doporučená dávka ACV 15 mg/kg 5x denně po dobu 7 dnů^{8/}. V sirupové formě však není ACV v současné době v České republice dostupný. Oční formy primární HSV-1 infekce se mají vždy léčit ve spolupráci s oftalmologem. Pacienti se závažnými formami HSV-1 infekce (encefalitida, diseminovaná infekce, těžké průběhy herpetické gingivostomatitidy apod.) jsou hospitalizováni a léčeni parenterálně aplikovaným ACV podávaným v dávce 10-15 mg/kg každých 8 hodin. Délka terapie těchto závažných infekcí se liší dle orgánového postižení - 7 dnů u herpetické gingivostomatitidy a 14 - 21 dnů v případě herpetické encefalitidy^{9/}.

Recidivující klinické projevy HSV-1 infekce

Recidivující projevy HSV-1 infekce jsou velmi časté, přičemž nejznámějším je labiální herpes. Dalším recidivujícím projevem HSV-1 infekce v dutině ústní mohou být recidivující afty. Při reaktivaci HSV-1 může dojít i k postižení oka. V takovém případě se objevuje keratitida, keratokonjunktivitida nebo blefaritida. Nejzávažnějším projevem reaktivace latentní HSV-1 infekce je herpetická nekrotizující encefalitida, která má i přes léčbu virostatiky závažnou prognózu.

1. Sérologická vyšetření při recidivujících projevech HSV-1 infekce nejsou příliš přínosná, což vyplývá z faktu, že většina osob má anamnestické titry specifických protilátek. Někdy je u pacientů s reaktivací nacházeno zvýšení titru druhově specifických protilátek (tj. anti-HSV protilátek). V diagnostice se dá s výhodou použít metod přímé detekce – PCR nebo průkaz antigenů. Tyto přímé metody lze například využít při diferenciální diagnostice recidivujících ulcerací v dutině ústní. Značný význam má průkaz HSV DNA v mozkomíšním moku pomocí PCR při herpetické encefalitidě^{10/}.

2. Při léčbě recidivujícího labiálního herpesu je lepší volit celkovou terapii ACV před použitím topických preparátů. Dostačující dávka ACV u dospělého je 200 mg 5x denně po dobu 5 - 7 dnů. Alternativu tohoto léčebného schématu představuje podání jedné denní dávky valacykloviru (VCV) – tj. 500 mg po 12 hodinách, a to již při prodromálních příznacích^{8/}. Při velmi častých recidivách (>6 recidiv ročně) je možné zvolit dlouhodobou potlačovací léčbu, kdy lze podávat perorálně ACV 400 mg 2x denně nebo VCV 500 mg 1x denně. Tuto léčbu je doporučeno podávat 6 měsíců, pokud nedojde k uspokojivé supresi viru, je možné ji zopakovat. Při herpetické nekrotizující encefalitidě se podává ACV v dávce 10 mg/kg každých 8 hodin intravenózně; doporučená délka terapie je 14 - 21 dnů^{9/}.

Infekce vyvolané Herpes simplex virem typ 2

Primární HSV-2 infekce

HSV-2 je přenášen především při pohlavním styku, možný je i vertikální přenos z infikované matky na plod nebo novorozence. Primární genitální nákaza může být asymptomatická, může se však projevit jako genitální herpes. Kongenitální infekce vede k malformacím plodu, jejichž klinické příznaky zahrnují jizvy na kůži novorozence, chorioretinitidu, mikrocefalii nebo hydrocefalus. Perinatální HSV-2 infekce, která je nejčastější formou vertikální HSV-2 infekce, se u 60 % novorozenců projevuje generalizovaným postižením kůže, sliznic a spojivek; u 40 % novorozenců jsou přítomné projevy diseminované infekce orgánů nebo postižení CNS.

Laboratorní diagnostika primárních projevů HSV-2 infekce je obdobná jako u HSV-1 infekce, přičemž se rovněž preferují metody přímého průkazu viru^{2/}. Tyto jsou například velmi důležité pro včasnou diagnostiku novorozenecké HSV-2 infekce. Nepřímé diagnostické metody (tj. průkaz specifických protilátek) jsou naopak důležité pro zjištění sérokonverze v graviditě, případně mohou pomoci v rámci diferenciální diagnostiky genitálních ulcerací.

Terapie lehčích klinických forem primární HSV-2 infekce spočívá v perorálním podávání ACV v dávce 200 mg 5x denně případně VCV v dávce 500 mg 2x denně. Doporučená délka terapie je 10 dnů. Tento terapeutický postup lze využít při primárním výsevu genitálního herpesu v graviditě, který má těžší průběh s celkovými příznaky. Závažné formy primární HSV-2 infekce se léčí vždy parenterálně podávaným ACV, a to včetně nedonošených novorozenců. V těchto případech je doporučená dávka intravenózně podávaného ACV 10-20 mg/kg každých 8 hodin v pomalé infuzi, která má trvat alespoň 1 hodinu. Doporučená délka terapie se liší podle postižení – 7-10 dnů u těžších průběhů genitálního herpesu, 14 dnů u diseminované infekce a 21 dnů při infekci CNS^{11/}.

Recidivující klinické projevy HSV-2 infekce

Recidivující projevy HSV-2 jsou časté, přičemž nejvíce frekvencovaným projevem je recidivující genitální herpes. Reaktivace HSV-2 může být i asymptomatická, kdy je virus bezpříznakově vylučován do cervikovaginálního sekretu či do uretry u mužů. Asymptomatické vylučování viru je epidemiologicky velmi závažné a je příčinou až 70 % všech nových genitálních HSV-2 infekcí. Asymptomatické i symptomatické reaktivace HSV-2 mohou být také provázeny postižením periferního i centrálního nervového systému.

Diagnostika recidivujících projevů HSV-2 infekce je podobná jako u primární infekce, nicméně u gravidních žen je velmi důležitý průkaz typově specifických protilátek (anti-HSV-2 protilátky). Je totiž známo, že u žen s dostatečnou sérovou hladinou anti-HSV-2 protilátek je významně nižší riziko přenosu infekce na plod nebo novorozence než u žen, které tyto protilátky nemají^{11/}.

Terapie recidivujících projevů HSV-2 infekce je obdobná jako u infekce vyvolané HSV-1. Nicméně existuje celá řada možných

Tabulka 2. Terapeutická schémata recidivujícího genitálního herpesu

Recidivující genitální herpes: epizodická terapie 5 dní
acyklovir 400 mg 3x denně nebo acyklovir 200 mg 5x denně
valacyklovir 1 g 2x denně
Recidivující genitální herpes: supresivní terapie – léčba alespoň 1 rok
acyklovir 400 mg 2x denně
valacyklovir 500 mg 1x denně, při počtu >10 recidiv ročně 1 g 1x denně
Recidiva genitálního herpesu při supresivní terapii
acyklovir 400 mg 3x denně – 3 - 5 dní
valacyklovir 500 mg 2x denně – 3 - 5 dní
Asymptomatické vylučování
léčba není doporučována

léčebných schémat. Přehled vybraných terapeutických postupů je uveden v tabulce 2. V terapeutických postupech je věnována značná pozornost gravidním ženám s anamnézou genitálního herpesu nebo s příznaky recidivujících projevů genitálního HSV-2 v průběhu těhotenství^{11/}. Recidivující projevy HSV-2 infekce se v graviditě léčí, pouze pokud jsou lokálně rozsáhlé nebo jsou-li přítomny celkové příznaky (např. horečky). U žen s pozitivními protilátkami proti HSV-2 a/nebo anamnézou recidivujícího genitálního herpesu je doporučeno pro snížení rizika perinatálního přenosu infekce profylaktické prodávání ACV v dávce 400 mg 3x denně od 36. týdne gravidity do porodu^{12/}.

Infekce vyvolané varicela-zoster virem

Primární infekce VZV

Primární infekce má vždy klinické projevy a je známá jako plané neštovice (varicella), které patří mezi klasické dětské exantémové infekce. Varicella je vysoce nakažlivé infekční onemocnění, které se projevuje horečkou a charakteristickou kožní vyrážkou. Infekce převážně postihuje především děti v předškolních zařízeních a mladší školáky, u nichž bývá průběh většinou nekomplikovaný. Výjimku představují bakteriální superinfekce kožních eflorescencí (většinou stafylokokové nebo streptokokové), které jsou časté u malých dětí. Vzácně se u dětí jako komplikace objevují pneumonie a postižení mozečku. Velmi závažnou je VZV infekce novorozence, u kterého může vyvolat diseminované onemocnění s vysokou úmrtností (10-30 %). Pokud k primární infekci dojde v dospělosti, je riziko komplikovaného průběhu větší než u dětí. Nejčastější komplikací u dospělých je varicellová pneumonie, která může progredovat až v šokovou plíci. Tato komplikace se nejčastěji objevuje u kuřáků a těhotných žen, u nichž je nejvyšší riziko diseminované VZV infekce ve III. trimestru gravidity. Další důležitou komplikací u dospělých je podobně jako u dětí postižení nervového systému.

Diagnostika varicelly je především klinická, při rozpacích lze užít nepřímé diagnostické metody. Vyšetření specifických protilátek může ukázat známky sérokonverze. Pro průkaz sérokonverze je nutné odebrat tzv. párová séra (v rozmezí asi 2-3 týdnů), kdy v prvním vzorku nejsou přítomny specifické anti-VZV IgG protilátky a v kontrolním vzorku jsou již detekovány. Další možností je průkaz VZV-specifických IgM protilátek, které má většina nemocných s akutním onemocněním detekovatelné v krvi^{13/}. Využití přímých diagnostických metod, kdy lze například ve steru z eflorescencí prokázat VZV DNA, je rovněž možné. Odběr materiálu je nejlepší provést z vezikuly, ze které se strhne kožní kryt a spodina ulcerace se setře na tampon, jenž se vloží do sterilní zkumavky s transportním médiem. Důležité je, aby odběr byl proveden šetrně a spodina ulcerace při něm nekrvácela (krev může znehodnotit PCR vyšetření)^{14/}.

Nekomplikované průběhy varicelly je sice možné léčit antiviro-

tiky, nicméně toto není obecně doporučováno. Terapie ACV je při nekomplikovaném průběhu varicelly doporučena pouze pro pacienty starší 13 let. Děti 12měsíční a starší jsou ACV léčeny pouze tehdy, pokud jsou na kortikoterapii nebo mají chronické kožní nebo plicní onemocnění^{15/}. V těchto případech lze použít perorální ACV, který se má nasadit do 24 hodin od prvního výsevu. U dospělých se ACV podává v dávce 800 mg 5x denně, u dětí 2-12letých v dávce 20 mg/kg 4x denně; doporučená délka terapie je 5 dnů^{16/}. Komplikované průběhy varicelly se léčí parenterálně podávaným ACV, a to v dávce 2x vyšší než u infekcí vyvolaných HSV – podává se 20 mg/kg každých 8 hodin. Důležité je tuto léčbu nasadit včas, optimálně během 72 hodin od prvního výsevu. Doporučená délka terapie je u komplikovaných průběhů varicelly 7 dní, a to včetně imunokompromitovaných pacientů^{16/}. Tuto délku terapie považují někteří autoři za nedostatečnou, neboť po jejím ukončení někdy dochází k výsevu nových eflorescencí (především u imunokompromitovaných nemocných).

Recidivující klinické projevy VZV infekce

Nejznámějším recidivujícím klinickým projevem VZV infekce je herpes zoster (pásový opar), který se může objevit v kterémkoliv věku, i když nejčastěji postihuje seniory starší 60 let věku. Pásový opar většinou postihuje trup, objevuje se však i na krku a na hlavě, což často vede k postižení oka a/nebo CNS. Výsev pásového oparu předchází výrazné bolesti v příslušném dermatomu, které následuje charakteristický vezikulární exantém, jenž je většinou omezen na oblast inervovanou příslušným nervem. U imunokompromitovaných jedinců se může objevit postižení více dermatomů, generalizovaná vyrážka, hemoragické a gangrenózní projevy a může dojít i k diseminaci infekce do orgánů. Z komplikací pásového oparu je častá bakteriální superinfekce, postižení oka, serózní meningoencefalitida (při lokalizaci na hlavě, krku nebo horní polovině hrudníku) a postherpetická neuralgie.

Diagnostika pásového oparu je klinická, při nejistotě lze diagnózu ověřit přímými diagnostickými metodami, kdy lze využít průkaz antigenů viru nebo detekci jeho DNA ve steru z puchýřků (postupuje se stejně jako v případě HSV infekce). Vyšetření specifických protilátek nemá příliš význam, neboť pacienti mají anamnestické protilátky po prodělané varicelle a odpověď ve třídě IgM je při pásovém oparu nespolehlivá^{13/}.

Základem léčby pásového oparu u imunokompetentních pacientů jsou antivirotika. Je prokázáno, že včas nasazená antivirotika snižují výskyt komplikací pásového oparu, a to především postherpetické neuralgie. V tabulce 3 je uveden přehled antivirotik použitelných u pásového oparu. Striktní indikací antivirotik jsou vedle věku nad 50 let významné bolesti i postižení hlavy a/ nebo krku či středně až významně rozsáhlý výsev. Poslední vydaná doporučení pro terapii pásového oparu uvádějí, že je vhodné léčbu antivirotiky zvažovat i u osob mladších 50 let a že je rovněž vhodné zvážit nasazení antivirotik po více než 72 hodinách od ob-

Tabulka 3. Přehled perorálních antivirotik pro ambulantní terapii pásového oparu u imunokompetentních pacientů

Léčivá látka	Dávkování	Délka podávání	Nejčastější nežádoucí účinky	Důležitá omezení
acyklovir	5x800 mg (po 4-5 hod.)	7-10 dní	nauzea, bolesti hlavy	úprava dávky při renální insuficienci
valacyklovir	3x1000 mg (po 8 hod.)	7 dní	nauzea, bolesti hlavy	úprava dávky při renální insuficienci

jevení se výsevu. U přestárých osob se protivirová léčba zvažuje i po více než 7 dnech od prvního výsevu (vzhledem k riziku diseminace a výrazné bolesti)^{17,18/}.

Komplikované průběhy pásového oparu jako je postižení CNS nebo infekce diseminovaná do orgánů se léčí parenterálně podávaným ACV, a to v dávce 20 mg/kg a den. Doporučená délka léčby je v těchto případech 14 dnů. Delší terapie se užívá u imunokompromitovaných osob a u závažných neurologických postižení (např. chronická VZV encefalitida u HIV-pozitivních osob), kdy se ACV podává až 3 týdny^{19/}.

Závěr

Diagnostické a terapeutické možnosti infekcí vyvolaných HSV-1, HSV-2 i VZV se v posledních dvou desetiletích významně zlepšily. Do rutinní praxe se tak dostaly zcela nové diagnostické metody (např. vyšetření typově specifických protilátek a PCR) a běžně dostupnými se stala účinná virostatika, která jsou málo toxická a mají vysokou genetickou bariéru proti rozvoji virové rezistence. Tato fakta by měla vést k přehodnocení dosud převažujících způsobů diagnostiky a léčby uvedených herpetických infekcí.

Literatura

- Lobovská A. Infekční nemoci. Praha: Karolinum, 2002.
- Lobovská A, Holub M. Diagnostika infekčních nemocí. In: Zima T et al (Eds). Laboratorní diagnostika. 2. vydání. Praha: Galén Karolinum, 2007.
- Hayden FG. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004; 70: 201-7.
- Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. J Infect Dis 2000; 181: 1454-7.
- Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zwegyberg Wirgart B, et al. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. J Clin Virol 2004; 29: 120-6.
- Dwyer DE, Cunningham AL. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. Med J Aust 2002; 177: 267-73.
- Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. Arch Intern Med 2008; 168: 1137-44.
- Bell DJ, Suckling R, Rothburn MM, et al. Management of suspected herpes simplex virus encephalitis in adults in a U.K. teaching hospital. Clin Med 2009; 9: 231-5.
- Schloss L, Falk KI, Skoog E, Brytting M, Linde A, Aurelius E. Monitoring of herpes simplex virus DNA types 1 and 2 viral load in cerebrospinal fluid by real-time PCR in patients with herpes simplex encephalitis. J Med Virol 2009; 81: 1432-7.
- Holub M, Aster V, Roubalová K, Záhumenský J, Radina J. Doporučený postup pro diagnostiku a terapii genitálního herpesu u žen. Klin mikrobiol inf lék 2009; 15: 102-6.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 2003; 289: 203-9.
- van Loon AM, van der Logt JT, Heessen FW, Heeren MC, Zoll J. Antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assays that use enzyme-labelled antigen for detection of virus-specific immunoglobulin M, A and G in patients with varicella or herpes zoster. Epidemiol Infect 1992; 108: 165-74.
- Espy MJ, Teo R, Ross TK, Svien KA, Wold AD, Uhl JR, Smith TF. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR. J Clin Microbiol 2000; 38: 3187-9.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. Pediatrics 1993; 91: 674-6.
- Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13: 12-21.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44: S1-26.
- Gnann J. Antiviral therapy for herpes zoster. Herpes 2006; 13: 16A-20A.
- Volpi A. Severe complications of herpes zoster. Herpes 2007; 14: 35A-39A.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101