

Famciklovir, liečba herpes zoster a prehľad problematiky

Sázelová, I.¹, Vorčáková, K.², Péč, J.², Adamicová, K.³, Martinásková, K.⁴

¹Kožné oddelenie Fakultnej nemocnice v Trenčíne

²Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana v Prešove

korešpondencia: ivanasazelova@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú prehľad problematiky infekcie vírusom varicela zoster (VZV), jeho etiopatogenézy, klinickej manifestácie nekomplikovaných prejavov ochorenia, akútnych a chronických komplikácií VZV a liečby takýchto stavov. Autori stručne a prehľadne uvádzajú jednotlivé antivirové a ich liečebné schémy, detailnejšie sa venujú problematike famcikloviru.

Kľúčové slová: herpes zoster, klinický obraz, famciklovir

Summary

The authors present a review of the varicella zoster virus (VZV) infection, also its etiopathogenesis, clinical manifestations of non complicated disease and acute and chronic complication of VZV infections. The authors shortly give antiviral effectivities of all antiviral antiherpetic drugs, especially famcyclovir and their therapeutical schemes.

Key words: herpes zoster, clinical manifestations, famcyclovir

Herpes zoster je infekčné vírusové ochorenie vyvolané humánnym herpes vírusom ako primárna infekcia spôsobujúca varicellu (ovčie kiahne) [1, 2]. Po prekonaní primárnej infekcie sa vírus VZV sťahuje pozdĺž senzitivných nervov do spinálnych ganglií zadných rohov miechy alebo do ganglií mozgových nervov, kde pretrváva v latentnom štádiu [3]. K reaktivácii vírusu VZV dochádza pri oslabení bunkovej imunity, či už v dôsledku zvýšenej psychickej či fyzickej záťaže [4]. Rizikové faktory sú vyšší vek, imunokompromitovaný pacient najmä s poruchami T-bunkovej imunity [5]. U celkovo zdravých jedincov sa pri jednorazovej (nerecidivujúcej) infekcii herpes zoster vo všeobecnosti nevyžaduje vyhľadávať závažné ochorenia ako napr. malignity, pretože jednoznačná súvislosť takýchto stavov so spustením prejavov herpes zoster nebola dokázaná. Iná situácia je v prípadoch recidivujúceho herpes zoster, kde je potrebné pátrať po závažných ochoreniach, nádorové (predovšetkým myelo a lymfoproliferatívne) nevynímajúc.

Klinická manifestácia

Preeruptívne (prodromálne) štádium herpes zoster

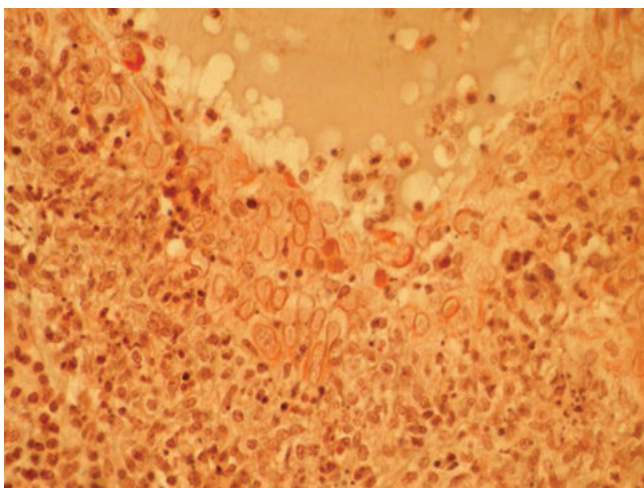
V tomto štádiu trvajúcom zväčša 1 – 2 dni, zriedkavo až 3 týždne, môže dôjsť k vzniku bolestivej symptomatológie alebo svrbenia pozdĺž postihnutého dermatómu. Tieto príznaky popisuje až 70 – 80% pacientov. Bolesti bývajú rôznej intenzity, zväčša popisované ako bolesť páľivá, trhavá, vystreľujúca [5, 6, 7].

Vyskytujú sa aj zmeny citlivosti v zmysle hyperestézie, parestézie, hypestézie až anestézie. Môžu byť prítomné aj príznaky podobné chrípke (únava, slabosť, bolesti hlavy, svalov, kĺbov) [5, 7], môže sa vyskytovať aj regionálna lymfadenopatia.

U niektorých pacientov môže dokonca prodromálne štádium prebehnúť bez rozvoja kožných herpetických prejavov. Táto situácia, tzv. “zoster sine herpette”, môže výrazne skomplikovať diagnostiku herpes zoster infekcie [6].

Štádium výsevu (eruptívne štádium)

Po prodromálnej fáze nasleduje vznik charakteristických kožných lézií. Prejavy na koži začínajú ako asymetrický, unilaterálne lokalizovaný makulopapulózny výsyp sledujúci distribúciu dermatómu. Po 12 – 24 hodinách dochádza k vzniku početných herpetiformne zoskupených vezikúl na erytémovej spodine – zosterových pľuzgierikov, ktoré sú identické s pľuzgiermi varicely a herpes simplex. V histologickom obraze možno pozorovať ložiskový intercelulárny edém a balónovú degeneráciu buniek stratum basale a spinosum epidermy s inklúziami vírusu a s následnou inváziou leukocytov (Obr. 1). V hornom kóriu je často obraz nekrotizujúcej vaskulitídy. Vezikuly sú bolestivé a ich vznik je často sprevádzaný úzkosťou a príznakmi chrípky [5, 7]. Po týždni začínajú vezikuly zasychať, vznikajú zaschnuté krusty, ktoré do 14 dní odpadávajú. Počas celej aktívnej infekcie je prítomná segmentálna bolesť [5, 7].



Obr. 1 • Vakuolárna degenerácia buniek epidermis s intracytoplazmatickými inklúziami (Lipsitzove telieska), ktoré sú konglomerátom viriónov

Diferenciálna diagnostika

Diagnostika herpes zoster (Obr. 2) môže byť sťažená najmä v preeruptívnom štádiu, kedy podľa lokalizácie môže imitovať infarkt myokardu, pleuritídu, apendicitídu, herniáciu disku, žlčníkové či renálne koliky, migrénu, duodenálne vredy, vertebroalgický syndróm a iné. V štádiu výsevu vezikulózných prejavov je nutné oddiferencovať infekciu herpes simplex, impetigo contagiosa, dermatitis contacta, atď. Odlišenie herpes zoster infekcie od herpes simplex je možné na základe laboratórnych vyšetrení typizácie vírusu. Pozitívny Tzankov test, prítomnosť obrovských mnohohadrových buniek na spodine otvoreného pľuzgiera pri farbení podľa Giemsa je prítomný u oboch infekcií [1].



Obr. 2 • Typické prejavy recidivujúceho herpes zosteru pacientky na dlhodobej anti-TNF alfa liečbe s výsevom herpetiformne usporiadaných vezikúl s čírym obsahom na erytémovej spodine

Komplikácie herpes zoster

Najčastejšou komplikáciou infekcie herpes zoster je sekundárna bakteriálna infekcia, najčastejšie spôsobená Gram - pozitívnymi baktériami *S. aureus*. Za akútne komplikácie zosteru kože a slizníc sa pokladá zoster haemorrhagicus s tvorbou hemoragických pľuzgierov, niekedy s tvorbou nekrotických príškvarov a ulcerácii – zoster gangraenosus (Obr. 3), pomaly sa hojaci vždy varioliformnou jazvou. Niekedy dochádza ku generalizácii ochorenia a vzniku zoster generalisatus. Vyskytujú sa taktiež postherpetické neuralgie. Ide o chronickú neuropatickú bolesť, ktorá perzistuje aj po zhojení kožných prejavov [8, 9].



Obr. 3 • Nekrotizujúca forma herpes zoster u pacienta s m. Hodgkin

U imunokompetentných pacientov, pri včasnej efektívnej liečbe, len zriedkavo hrozí diseminácia infekcie (Obr. 4) s rozvojom ďalších akútnych komplikácií zosteru nervového systému (encephalitis, meningitis, segmentálna paréza, granulomatózna arteritída, paréza n. facialis) akútnych komplikácií zosteru vnútorných orgánov (pneumónia, ezofagitída, myokarditída, enterokolitída, pankreatitída, hepatitída, myozitída, artritída), komplikácií zosteru oka (conjunctivitis, episcleritis, uveitis, keratitis, iridocyclitis) [1, 10, 11, 12, 13]. Ako chronické komplikácie zosteru kože a slizníc sa udávajú perzistujúci zoster, tvorba atrofických resp. hypertrofických jaziev, zmeny pigmentácie, granulomatózne kožné lézie a pseudolymfóm. Medzi chronické komplikácie zosteru nervového systému zaradujeme Guillainov–Barrého syndróm, myelitis, motorickú neuropatiu, abdominálne hernie, frenoplégia a dysfunkciu močového mechúra. Chronické komplikácie zosteru oka predstavujú keratitída, chorioretinitída, retrobulbárna neuritída, vaskulitída a atfia n. opticus [1, 10, 11, 12, 13]. Herpes zoster v oblasti vetiev n. trigeminus vzácnne spôsobuje tzv. Ramsay-Huntov syndróm, alebo idiopatická Bellova obrna, pri ktorom je kombinácia obrny n. facialis s príznakmi postihnutia vnútorného ucha pri herpes zoster oticus (vertigo, tinitus, nystagmus) [14]. U dospelých, ale aj detí sa opisuje aj maxilárna a mandibulárna trigeminová distribúcia zosteru s osteonekrózou a spontánnym

vypadávaním zubov [15]. Ďalšou komplikáciou je postihnutie III. kraniálneho nervu s oftalmoplégiou a s neuritídou nervu opticus, vysvetlením ktorej je pomalé šírenie VZV pozdĺž aferentných vlákien trigeminu a iných ganglionárných vlákien do malých ciev vyživujúcich hlavné nervy. Pri rozsiahlych infekciách sa vyskytuje trombocytopenia [2].



Obr. 4 • Generalizácia herpesu u pacientky s centrálnym venóznym katétrom liečenej na pemfigus pod silnou imunosupresívnou a imunomodulačnou liečbou (mykofenolát mofetyl, metylprednisolon, plazmaferéza, vysokodávkový imunoglobulín)

Postherpetická neuralgia

Definuje sa ako perzistujúca viac ako 4–6 týždňov trvajúca bolesť po exantéme, postihujúca najčastejšie jeden nervový segment, raritne postihnutie mnohých nervových segmentov na oboch stranách tela. Definícia postherpetickej neuralgie však nie je jednotná. Pri trvaní do 3 mesiacov je označovaná ako tzv. subakútna herpetická neuralgia [5, 7]. Bolesť môže pretrvávajúť počas rôzne dlhého obdobia (mesiace až roky), častejšie u starších pacientov nad 60 rokov [5, 6, 7, 8, 9].

Mechanizmus vzniku postherpetickej neuralgie nie je známy. Dôkaz špecifických proteínov VZV v mononukleárných leukocytoch pacientov s postherpetickou neuralgiou v mieste neuralgie [16] potvrdzuje perzistenciu VZV podobne ako dôkaz DNA VZV v mononukleároch periférnej krvi pacientov s postherpetickou neuralgiou a negatívnosťou takýchto nálezov u pacientov bez neuritídy [17]. Je možné, že cirkulujúce mononukleárne leukocyty, ktoré sa pretláčajú cez gangliá, získavajú vírus, ktorého DNA sa ďalej môže zosilňovať, čo by potvrdzovalo u pacientov s postherpetickou neuritídou agresívnu antivírusovú liečbu.

Ďalšou nádejnou možnosťou prevencie postherpetickej neuralgie je vakcinácia pacientov, najmä vo veku nad 60 rokov. Očkovacia látka obsahuje živý oslabený vírus. Klinické štúdie dokazujú významnú účinnosť na redukcii vzniku herpes zoster, ako aj vplyv na vznik postherpetickej neuralgie [3]. Nález ganglionitídy bez dermatologickej symptomatológie herpesu vysvetľuje výskyt radikulárnej bolesti viac ako 100 dní pred herpesom sa nazýva aj preherpetická neuralgia.

Liečba herpes zoster má 3 základné princípy: liečba akútnej vírusovej infekcie; liečba bolesti asociovej s herpes zoster; prevencia postherpetickej neuralgie [5, 7].

Liečba herpes zoster vyžaduje kľud na lôžku. Na potlačenie akútnej vírusovej infekcie sú účinné virostatiká. Ich cieľom je redukovať lokálne a systémové prejavy infekcie, zabrániť ďalšej replikácii vírusu, redukcia bolesti, skrátenie doby hojenia a prevencia vzniku postherpetickej neuralgie [6]. Antibiotická liečba je indikovaná len v prípade prítomnosti sekundárnej bakteriálnej infekcie. Ako podporná liečba sa odporúča liečba vitamínmi skupiny B. Všetky dostupné virostatiká sú všeobecne dobre tolerované a relatívne bezpečné [5, 6, 7].

Pri porovnávaní efektu liečby na kožné prejavy či ovplyvnenie bolestivosti literatúra neudáva významné rozdiely medzi famciklovirom v porovnaní s valaciklovirom a brivudinom s valaciklovirom. Avšak u týchto virostatík (famciklovir, valaciklovir, brivudin) sa v praxi očakáva vyššia efektívnosť v porovnaní s aciklovirom, v dôsledku ich potencionálne vyššieho účinku, vyššej virostatickej aktivity v krvi. Takisto dávkovanie sa líši, aciklovir vyžaduje z dôvodov svojej farmakokinetiky užívanie každých 5 hodín denne, famciklovir a valaciklovir 3-krát denne, dávkovanie brivudinu 1-krát denne, čo významne zlepšuje „compliance“ pacienta. Výhodou acikloviru však naďalej ostáva najnižšia cena. Vo všeobecnosti lokálna antivirotická liečba na infekciu herpes zoster nie je dostatočne efektívna, z tohto dôvodu sa ako monoterapia neodporúča. Systémová antivirotická liečba je jednoznačne odporúčaná v prvej línii liečby herpes zoster, najmä u pacientov vo veku nad 50 rokov, so strednou až výraznou bolestivosťou a strednými až rozsiahlymi kožnými prejavmi. Včasný začiatok virostatickej liečby, najneskôr do 72 hodín od vzniku kožných prejavov, výrazne znižuje rozsah poškodenia nervu [6]. V praxi sa však často stáva, že pacient príde na vyšetrenie neskôr, s už rozsiahlymi prejavmi. U týchto pacientov, najmä pokiaľ pretrvávajú tvorba nových vezikúl, alebo sú prítomné neurologické, očné či iné komplikácie infekcie herpes zoster, je zahájenie virostatickej liečby jednoznačne indikované. Najmä vyšší vek a silná bolestivosť, ako riziko rozvoja postherpetickej neuralgie, výrazne uľahčujú rozhodnutie v prospech zahájenia liečby aj po 72 hodinách od vzniku kožných prejavov [6]. Pri predpokladanom nedostatočnom efekte perorálnej liečby, najmä u imunodeficientných, onkologických pacientoch, alebo pri veľkom rozsahu herpetickej infekcie najmä u starších osôb je odporúčaná parenterálna aplikácia virostatík.

Niektoré publikácie uvádzajú v preventívnej liečbe PHN podávanie kortikosteroidov. Novšie práce však upozorňujú na vysoké nebezpečenstvo závažných komplikácií. Kortikosteroidy neskrátia čas hojenia herpetických prejavov a nemajú vplyv na celkový priebeh postherpetickej neuralgie [5].

Aciklovir bolo prvé antivirotikum používané na liečbu herpes zoster. Ide o purínový nukleozidový analóg, inhibujúci syntézu DNA herpetických vírusov. V indikácii liečby herpes zoster viaceré klinické štúdie odporúčajú perorálnu dennú dávku acikloviru 800 mg 5-krát denne na 7–10 dní (Tabuľka č. 1). Aciklovir je účinný aj na infekcie

kože a slizníc vyvolané Herpes simplex vírusom typ 1 a 2, takisto na liečbu rekurentných infekcií Herpes simplex u imunokompetentných a profylakticky u imunodeficientných pacientov. Najmä u starších pacientov s ochorením obličiek je nutná dostatočná hydratácia, odporúča sa úprava dávkovania podľa hodnoty obličkových funkcií.

Famciklovir je diacetyl ester 6-deoxy pencikloviru. Samotný penciklovir je veľmi zle absorbovateľný v perorálnej forme, preto bola jeho molekula modifikovaná do formy vírusu (EBV). Experimentálne práce dokázali aj inhibíciu replikácie HBV. Famciklovir je registrovaný len na liečbu herpes zoster a herpes genitalis v odporúčenej liečebnej schéme 3-krát denne 250 mg 7 dní (Tabuľka č. 1). Klinické štúdie dokazujú dobrú tolerabilitu lieku pacientmi porovnateľnú s placebom. Analýzou viacerých klinických štúdií nebol potvrdený nárast nežiaducich účinkov so zvyšovaním dávky famcikloviru. Dávky boli v rozsahu 125 mg/deň – 2,250 mg/deň (klinické štúdie boli s dávkovaním u imunosuprimovaných pacientov 750 mg 1-krát denne, 500 mg 2-krát denne, alebo 250 mg 3-krát denne) [18]. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria bolesti hlavy, nauzea, hnačky, ktoré sa vyskytovali u menej ako 2% pacientov v skupine pacientov liečených famciklovirom. Uvedené nežiaduce účinky, rovnako ako závažné nežiaduce účinky neboli signifikantne vyššie v skupine pacientov liečených famciklovirom oproti placebo a nebol dokázaný ani žiadny iný závažný nežiaduci účinok, ktorý by súvisel s liečbou famciklovirom. Výhodou famcikloviru je jeho biologická dostupnosť. Po perorálnom užití je rýchlo absorbovaný v tenkom čreve a aktívne metabolizovaný pečeňou na aktívnu zložku penciklovir (4,5 famciklovir), ktorý má prolongovaný intracelulárny polčas rozpadu v prípade buniek infikovaných VZV približne 9 – 14 hodín a v prípade buniek infikovaných HSV-1 a HSV-2 dokonca 10 – 20 hodín [19], oproti aciklovir trifosfátu kde je iba 0,7 – 1 hodina [2]. Na rozdiel od aciklovir trifosfátu, ktorý má biologickú dostupnosť 10 – 20%, biologická dostupnosť pencikloviru po perorálnom užití 500 mg famcikloviru je 77% [4, 8, 9].

Famciklovir je primárne eliminovaný obličkami, pričom sa nevyžaduje korekcia dávky famcikloviru u starších pacientov s normálnou, alebo mierne zníženou funkciou obličiek [20]. Ďalej bolo dokázané, že v prípade famcikloviru v akútnej fáze herpes zosterovej infekcie akceleruje jeho liečebný účinok kožných lézií. Predovšetkým u starších pacientov účinnejšie ako aciklovir, redukuje trvanie postherpetickej neuralgie, znižuje intenzitu bolesti a zvyšuje kvalitu života pacientov. Tieto poznatky si však vyžadujú ešte ďalšie štúdie na väčších súboroch pacientov [21]. Okrem dokázaného účinku liečby famciklovirom na recidivujúce ataky rekurentného genitálneho herpesu, famciklovir tiež znižuje replikáciu B vírusu hepatitídy (HBV), respektíve reinfekciu HBV po transplantácii obličiek. Po dlhodobej aplikácii, kedy je dobre tolerovaný ľudským organizmom, sám famciklovir, alebo v kombinácii s inými antivirotikami, znižuje hodnoty HBV – DNA, čo ho predurčuje aj na liečbu chronických HBV infekcií alebo HBV reinfekcií po transplantácii obličiek. Tying a spol. [22] v randomizovanej,

dvojito slepej multicentrickej aciklovir kontrolovanej štúdií, sledovali účinnosť a bezpečnosť liečby herpes zoster u imunosuprimovaných pacientov po transplantácii kostnej drene a orgánov alebo onkologických ochorení. Pacientom podávali famciklovir v dávke 3-krát 500 mg a aciklovir 5-krát 800 mg denne 10 dní, pričom famciklovir bol ekvivalentný s aciklovirom bez signifikantných rozdielov v novotvorbe herpetických pľugierov (dokonca mierne v prospech famcikloviru 77% versus 73%), ich kompletného hojenia, ako aj straty akútnej fázy bolesti. Autori konštatujú, že je účinným a dobre tolerovaným antivirotikom v liečbe herpes zoster imunosuprimovaných pacientov.

Valaciklovir je L-valín ester acikloviru, ktorý sa po vstrebaní metabolizuje na aciklovir a valín. Je indikovaný na liečbu infekcie herpes zoster, účinkuje aj na vírus Herpes simplex typ 1 a 2, používa sa aj na prevenciu recidivujúcich herpes simplex kože a slizníc. V liečbe herpes zoster infekcie sa odporúča dávkovanie 1000 mg 3-krát denne po dobu 7 dní (Tabuľka č. 1). Valaciklovir má veľmi podobné účinky ako famciklovir a rovnako aj efektívnosť liečby herpetickej infekcie. V prípade supresie genitálneho herpes sa účinnosť liečby valaciklovirom ukazuje o niečo lepšia ako famciklovirom [23].

Brivudin je tymidínový analóg, jeden z najúčinnějších analógov nukleozidov redukujúcich replikáciu vírusu varicella zoster. Je indikovaný vo včasnom štádiu liečby akútnej infekcie herpes zoster u imunokompetentných pacientov v dávke 125 mg 1-krát denne (Tabuľka č. 1). Brivudin má vysoko selektívny účinok proti vírusu varicella zoster (VZV), inhibuje replikáciu VZV pravdepodobne cestou kompetitívnej inhibície vírusovej DNA- polymerázy, alebo ako substrát deoxytymidín-trifosfatázy, ktorá spôsobuje štiepenie vírusovej DNA. Má veľmi rýchly nástup účinku v štádiu rýchleho rozmnožovania vírusu. 50%-ná koncentrácia inhibujúca replikáciu vírusu sa dosiahne do 1 hodiny po expozícii. Brivudin je účinný aj voči infekcii vírusom Herpes simplex 1, avšak účinnosť proti Herpes simplex 2 sa nepotvrdila. Klinická účinnosť lieku sa hodnotí ako čas, ktorý uplynie od začiatku terapie po objavenie sa poslednej vezikulóznej erupcie. Stredný čas pri brivudine bol o 25% kratší (13,5 hodín) v porovnaní s aciklovirom (18 hodín). Riziko vzniku postherpetickej neuralgie (PHN) bolo pri brivudine o 25% nižšie (u 33% pacientov) ako u acikloviru (u 43 % pacientov). Do štúdie boli zaradení imunokompetentní pacienti vo veku nad 50 rokov [24]. Z hľadiska prevencie postherpetickej neuralgie a redukcie herpetických prejavov na koži, bol brivudin rovnako účinný ako famciklovir [8]. Brivudin môže predpisovať aj lekár prvého kontaktu. Skoré zahájenie virostatickej liečby brivudínom má zásadný význam z hľadiska liečby ochorenia, ako aj z hľadiska prevencie postherpetickej neuralgie. Brivudin však nesmie byť použitý u pacientov liečených 5-fluouracilom (či inými 5-fluoropyrimidínmi). Interakcia týchto dvoch liečiv môže viesť k závažnej až k fatálnej myelosupresii. Najbežnejšie vedľajšie účinky antivirotickej liečby sú nauzea, občas so zvracaním, bolesti hlavy (10 – 20% pacientov) [5, 6].

Tabuľka č. 1 • Prehľad štandardnej liečby herpes zoster jednotlivými antivirotikami

Prípravok	Podanie	Dávkovanie	Dĺžka liečby
Valaciklovir	p. o.	3-krát denne 1000 mg	7 dní
Aciklovir	p. o.	5-krát denne 800 mg	7 dní
Aciklovir	i. v.	3-krát denne 5 – 7,5 mg/kg	7 dní
Aciklovir *	i. v.	3-krát denne 8 – 10 mg/kg	7 – 10 dní
Famciklovir	p. o.	3-krát denne 250 mg	7 dní
Brivudin	p. o.	1-krát denne 125 mg	7 dní

* u imunokompromitovaných pacientov

Záver

Herpetická infekcia vírusom VZV, predovšetkým u pacientov imunosuprimovaných môže znamenať závažné komplikácie ochorenia priamo ohrozujúce pacienta na živote, pred érou antivirotik (aciklovir), predovšetkým s myelo- a lymfoproliferatívnym ochorením, často končiaca letálne.

Z uvedených dôvodov dôkladná znalosť symptomatológie herpetickej infekcie vo všetkých štádiách jej vývoja a včasné zahájenie jej liečby v dostatočných dávkach, ako aj správne zvolených liečebných schémach, často prolongovaných, znamená veľký benefit pre pacienta. Veľkou nádejou sú nové vysokoúčinné antivírusové prípravky, medzi ktorými má prioritné postavenie famciklovir. U pacientov s recidivujúcimi infekciami herpes zoster, predovšetkým u imunodeficientných pacientov, je na mieste dlhodobá kontinuálna udržiavacia liečba famciklovirom.

Literatúra

- Braun-Falco, O., Plewig, Wolf.: Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin, 2001, s. 43 – 46.
- Drgoňa, Ľ.: Liečba infekcií vyvolaných vírusom herpes zoster i imunokompromitovaných pacientov. Ambulantná terapia 2008; 6 (4): s. 228 – 229.
- Fashner, J., Bell, A.L.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. Am Fam Physician 2011; 83(12): s. 1432 – 1437.
- Gnann, J.W. jr., Whitley, R.J.: Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347(5): s. 340 – 346.
- Habif, T. (2010): Clinical Dermatology (5th ed). MosbyElsevier. ISBN: 978-0-7234-3541-9.
- Mounsey, A.L., Matthew, L.G., Slawson, D.C.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. Am Fam Physician 2005;72(6): s. 1075 – 1080.
- Robert, H., Dworkin, R., Johnson, W. et al.: Recommendations for the Management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; s. 21 – 26.
- Seth John Stanku et al.: Management of Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. In American Family Physician, 2000, 61(8), s. 2437 – 2444.
- Watson, P.: Postherpetic neuralgia (updated). Clin Evid (Online). October 8, 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/ind/0905/0905.jsp>. Accessed February 7, 2011.
- Grossa, G., Schoferb, H. et al.: Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637076>.
- Kozub, P., Šimaljaková, M.: Herpes zoster – aktuálne pohľady na liečbu. Via practica, 2008; 5(10): s. 439 – 443.
- Whitley, R.J., Volpi, A.: Management of herpes zoster and post- herpetic neuralgia now and in the future. J Clin Virol 2010; 41: s. 20 – 28.
- Robert H. Dworkin, Robert W. Johnson et al.: Recommendations for the Management of Herpes Zoster. In Clinical infectious diseases, 2007, s. 21 – 26.
- Miller, D.H., Kay, R., Schon, F., McDonald, W.I., Haas, L.F., Hughes, R.A.: Optic neuritis following chickenpox in adult. J Neurol 1986; 233: s. 182 – 184.
- Garty, B.Z., Dinari, G., Sarnat, H., Cohen, S., Nitzan, M.: Tooth exfoliation and osteonecrosis of the maxilla after trigeminal herpes zoster. J Pediatr 1985; 106: s. 71 – 73.
- Vafai, A., Murray, R.S., Wellish, M., Devlin, M., Gilden, D.H.: Expression of varicella-zoster virus and herpes simplex virus in normal human trigeminal ganglia. Proc Natl Acad Sci (US) 1988; 85: s. 2362 – 2366.
- Mahalingam, R., Wellish, M., Brucklier, J., Gilden, D.H.: Persistence of varicella – zoster virus DNA in elderly patients with postherpetic neuralgia. J Neurovirol 1995; 1: s. 130 – 133.
- Shafraan, S.D., Tyring, S.K., Ashton, R., Decroix, J., Forszpaniak, C., Wade, A., Paulet, C., Candaele, D.: Once, twice, or three daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. J Clin Virol 2004; 29(4): s. 248 – 253.
- Cirelli, R., Herne, K., McCrary, M., Lee, P., Tyring, S.K.: Famciclovir: review of clinical efficacy and safety. Antiviral Res 1996; 29(2-3): s. 141 – 151.
- Crumpacker, C.: The pharmacological profile of famciclovir. Semin Dermatol 1996; 15(2 suppl 1): s. 14 – 26.

21. Li, Q., Chen, N., Yang, J., Zhou, M., Zhou, D., Zhang, Q., He, L.: Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15(2): CD006866.
22. Tyring, S., Belanger, R., Bezwoda, W., Ljungman, P., k obrazom Boon, R., Saltzman, R.L.: A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest* 2001; 19(1): s. 13 – 22.
23. Wald, A., Selke, S., Warren, T., Aoki, F.Y., Sack, S., Diaz-Mitoma, F., Corey, L.: Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for supression of recurent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006; 33(9): s. 529 – 533.
24. Wutzler, P., De Clercq, E. et al.: Oral brivudine vs. Intravenous acyklovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double- blind trial. In *J Med Virol* 1995; 46(3): s. 252 – 257.