

PSYCHOAKTÍVNE LÁTKY A NAJČASTEJŠIE KOMPLIKÁCIE SPOJENÉ S ICH UŽÍVANÍM

Jana Somošová

Psychiatrická klinika FN a LFUK, Bratislava

Oblasť drogových závislostí predstavuje problém, ktorý zasahuje ako ekonomicky úspešné krajiny, tak aj krajiny bývalého východného bloku a rozvíjajúce sa krajiny. Pandémia AIDS a epidémia vírusových hepatítid vystavuje riziku nákazy nie len samotných užívateľov, ale aj pre zdravotný personál, deti nakazených matiek a všetkých, ktorí s týmito jedincami vstupujú do reťazca sexuálnych kontaktov. Možno konštatovať, že doterajšie pokusy zabrániť drogovej scéne v jej existencii sú iba zanedbateľné.

Dnes už takmer niet drogy, s ktorou by naše zdravotnícke zariadenia neprišli do kontaktu. Praktický lekár sa môže vo svojej praxi stretnúť ako s prejavmi akútnej intoxikácie, abstinenčnými príznakmi, ale aj s rôznymi komplikáciami vzniknutými v dôsledku užívania drog.

Závislosť je hodnotená podľa diagnostických kritérií 10. medzinárodnej revízie klasifikácie chorôb (MKCH 10) ako zoskupenie behaviorálnych, kognitívnych a fyziologických fenoménov, ku ktorým dochádza po opakovanom užití psychoaktívnej látky. V typickom prípade zahŕňajú silnú túžbu získať látku, trvalé užívanie napriek nebezpečným následkom, uprednostňovanie užívania látky pred ostatnými činnosťami a povinnosťami, zvýšená tolerancia a somatický odvykací stav.

Vzhľadom k tomu, že popieranie užívania psychoaktívnych látok patrí k celkovému obrazu závislosti a je bežným javom, včasná detekcia je veľmi dôležitá. Treba spozornieť v prípade, ak zistíme u nášho pacienta náhle zhoršenie v pracovnom výkone, výkyvy v nálade, zanedbávanie osobnej hygieny, nápadnú zmenu v štýle obliekania, v hodnotových preferenciách, zvýšenú spavosť, alebo naopak nespavosť, apatiu, nechutenstvo a úbytok na hmotnosti, stopy po vpichoch. Systematická drogová anamnéza je nevyhnutná, najmä u jedincov mladších ako 35 rokov. Je vhodné zdôrazniť, že otázky týkajúce sa užívania psychoaktívnych látok patria k štandardným otázkam lekárskeho vyšetrenia a sú dôverné. Pýtame sa na užívanie sedatív, opioidov, stimulancií, analgetík a prchavých látok.

Sedatíva a trankvilizéry

Informácie o droge

Predstaviteľmi tejto skupiny sú benzodiazepíny (ďalej BZD) a barbituráty; preskripcia má byť časovo obmedzená, vhodná je monoterapia v účinných dávkach; dôkladne zvážte ich indikáciu; vhodné uprednostniť prípravky s krátkym polčasom; nevhodné predpisovať BZD osobám závislým od alkoholu a iných BZD ako aj u tých, ktorí majú závislosť v anamnéze.

Účinky

Pôsobia tlmivo na CNS, redukovujú úzkosť, navodzujú spánok, majú antikonvulzívny efekt. Prejavy intoxikácie a abstinenčný syndróm veľmi podobné ako pri alkohole.

Prejavy intoxikácie

Štupor, kóma, útlm dýchacieho centra, poruchy cirkulácie, somnolencia, ataxia, hypotenzia, dysartria, poruchy myslenia a úsudku, bradypsichizmus, spomalená reč, znížená koncentračná schopnosť, afektívna labilita. Výnimočne – difúzne paranoidné bludy, negativizmus, depresia.

Liečba intoxikácie

Monitorovanie vitálnych funkcií, antidotum flumazenil (Anexate), intubácia, antišoková liečba, sledovať PVT, výplach žalúdka, aktívne uhlie, uvažovať o kombinovanej intoxikácii, priebežne sledovať zrenice, korneálny reflex, citlivosť, reflexy, forsírovať diurézu.

Prejavy závislosti

Zvyšovanie denných dávok, naliehavé opakované dožadovanie sa predpisu týchto liekov, abstinenčná symptomatológia pri vynechaní dávok.

Abstinenčný syndróm

Anxieta, insomnie, psychomotorická agitovanosť, afektívna labilita, zvýšená dráždivosť, palpitácie, agresivita, cefalea, dysfória, hyperhidróza, tremor, hypotenzia, hypertermia, nauzea a vracanie, kŕče GIT, znížený prah citlivosti na hluk, pachy a dotyk, myalgie, kŕče, ataxia, poruchy motorickej koordinácie, výnimočne zmätenosť, depersonalizácia a derealizácia, poruchy vnímania.

Terapeutický postup pri abstinenčných príznakoch

Diazepam 40–80 mg pro die v rozdelených dávkach, po 3 dňoch znižovať o 10 mg každý druhý deň. Pri dominujúcich poruchách vnímania haloperidol 5–20 mg.

Opioidy

Informácie o droge

Opioidy – akékoľvek exogénne látky, ktoré pôsobia agonisticky na ktorýkoľvek z opioidových receptorov. Ópium je zaschnutá šťava z nezrelých makovíc (*Papaver somniferum album*). Obsahuje asi 20 fenantrénových (morfín, kodein a thebain) a benzyliochinolinových alkaloidov (papaverin, narkotin, narcein). Suché makovice obsahujú asi 0,5% morfínu. Ide o prirodzený alkaloid ópia, ktorý pôsobí ako po parenterálnom, tak aj po perorálnom podaní. Subkutánne (s.c.) dávky 10mg / 70kg hmotnosti vedú asi u 70% ľudí k dostatočnému analgetickému účinku. Efekt nastupuje asi po 10 minútach a trvá dlhšie než 4 hodiny. Opioidní antagonisti – látky, ktoré sa na opioidné receptory naviažu, ale neaktivujú ich.

Účinky

CNS – analgézia, sedácia, zmeny nálady, poruchy pozornosti, stav zastretého vedomia, nauzea a zvracanie. GIT – spomalenie črevnej motility a zmeny v sekrécii žalúdočných a črevných štiav. Morfín a väčšina μ agonistov spôsobuje miózu. Najčastejšou príčinou úmrtí spôsobených predávkovaním je útlm dýchacieho centra. Pri chronickom užívaní – rýchle zvýšenie tolerancie.

Absorbcia – subkutánne (s.c.) a intramuskulárne (i.m.), z GIT, z nosovej sliznice (ak je heroín inhalovaný) a z pľúc (pri fajčení heroínu). Najvýraznejší účinok – po i.v. užití opioidu už v prvých minútach po aplikácii dochádza k príjemnému stavu opioidnej intoxikácie, sprevádzanej stavom eufórie – „flush“. Dochádza k prudkej relaxácii hladkého svalstva, hlavne pod epigastriom a v oblasti genitálií, preto tento stav pripomína silný orgazmus. Relaxácia je sprevádzaná návalom tepla. Dochádza k zníženiu dychovej frekvencie aj hĺbky dýchania, k spomaleniu peristaltiky v hrubom čreve. Väčšina opioidov vyvoláva zmeny v autonómnom nervovom systéme a spôsobuje miózu, s výnimkou meperidínu (Demerol), ktorý pre svoje účinky podobné atropínu spôsobuje mydriázu, tremor a možné stavy zmätenosti.

Opioidy sa delia na látky s kompletným, alebo s parciálnym (zmiešaným) agonistickým účinkom na opioidné receptory. Z klinického hľadiska považujeme za mimoriadne významné vyvinutie čistých opioidových antagonistov. Dokážu vytesniť opioidy z receptorov a tak antagonizovať ich efekt. Nemajú analgetický ani euforizačný efekt, nevzniká riziko návyku. Ich podanie pri intoxikácii opioidmi je život zachraňujúce (naloxon, naltrexon, nalorfín).

Opioidy s parciálne agonistickým (zmiešaným agonistickým a antagonistickým) účinkom, (buprenorfín, nalbufín) stimulujú μ receptory, avšak nekompletné, nevedú tak k ich úplnej aktivácii. Ich podanie môže vyvolať abstinčný syndróm u jedincov závislých na plných μ agonistoch, preto treba dodržať špecifické zásady pri úvodných dávkach. V dôsledku ich parciálneho agonistického účinku nespôsobujú takú depresiu dýchacieho centra a sedáciu ako kompletní agonisti, preto sa v začiatkoch ich uvedenia predpokladalo, že budú menej zneužívané. Tento predpoklad sa nepotvrdil.

Pokusy vyrobiť blízke analógy syntetického heroínu v domácich laboratóriách vedú často ku kontaminácii 1-methyl-4-fenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridínom. Táto chemikália spôsobuje deštrukciu dopaminergných neurónov v substantia nigra. Tento ireverzibilný proces vedie k rýchlemu nástupu neprogresívneho parkinsonského syndrómu.

Prejavy intoxikácie

Depresia dýchacieho centra, cyanóza, extrémne miotické zrenice, hyperémia nosovej sliznice (pri aplikácii inhaláciou), stopy po vpichoch, vpichnutá ihla, pľúcny edém, kardiálna arytmia, bradykardia, hypotenzia, analgézia, pruritus, hypotermia, nauzea.

Smrť – kombinácia útlmu dýchania a pľúcneho, alebo mozgového edému.

Pľúcny edém môže nastať aj následkom alergickej reakcie na prímese či uvoľnenie histamínu.

Liečba intoxikácie

Zabezpečiť základnú resuscitáciu, zabezpečiť i.v. prístup, podať naloxon i.v. 0,4mg v iniciálnej dávke, opakovať po 15–20 min., ďalej každých 30–60 minút až do úplného odoznenia kvantitatívnej poruchy vedomia a celkovej stabilizácie (treba pamätať na krátky polčas naloxonu) Observácia pacienta aspoň 12 hodín.

Prejavy závislosti

Tolerancia voči týmto látkam sa rozvíja rýchlo, hlavne voči útlmu dýchacieho centra, analgézii, sedácii, zvracaniu, ale aj voči euforizujúcim vlastnostiam. Istý stupeň tolerancie voči euforizačnému efektu opioidov možno pozorovať už po 1 až 2 týždňoch dennej aplikácie. Tento jav vedie k progresívnemu zvyšovaniu dávok. Napriek tomu, že organizmus jedinca sa rýchlo prispôbuje vysokým dávkam, neustále riskuje smrť v dôsledku útlmu dýchacieho centra. Počas obdobia abstinencie sa tolerancia rýchlo vytráca a k predávkovaniu väčšinou dochádza aj pri aplikácii dávky, na ktorú bol závislý pred obdobím abstinencie zvyknutý. K najčastejším príčinám kontaktu závislých osôb so zdravotníckymi zariadeniami patrí intoxikácia a abstinčný syndróm.

Abstinčný syndróm

Začína sa rozvíjať zvyčajne v čase obvyklej ďalšej dennej dávky, teda približne po 4-6 hodinách od posledného užitia heroínu. Jeho priebeh a intenzita závisia od mnohých faktorov, hlavne však od denných dávok, od dĺžky užívania drogy a od celkového zdravotného stavu. Príznaky sú zoradené v poradí, v akom sa manifestujú :

- nástup niekoľko hodín po poslednej dávke, vrchol za 36–72 hodín výrazná túžba („craving“, prekladaný ako tzv. baženie) po droge
- nástup 8–12 hodín po poslednej dávke, vrchol za 48–72 hodín slzenie, rhinorea, zívanie, hyperhidróza
- nástup 12 hodín po poslednej dávke, vrchol za 48–72 hodín insomnia
- nástup 12 hodín po poslednej dávke, vrchol za 48–72 hodín mydriáza, hyporexia, piloereckcia („husia koža“), iritabilita, tremor, celková slabosť, nauzea, myalgie, kŕče GIT, triaška, príp. epileptické paroxyzmy, spontánna ejakulácia, bolesti v brušnej dutine

Terapeutický postup pri abstinčných príznakoch

Detoxikácia – súbor opatrení, zameraných na zvládanie abstinčného stavu a minimalizovanie celkového diskomfortu. Ambulantná forma je možná pri spolupracujúcich príbuzných pacienta. Tzv. „liečba na sucho“, t.j. bez použitia farmák nie je vhodná pre väčšiu pacientov pre distress a riziká. Uprednostňujeme podávanie opioidných agonistov. V iniciálnom štádiu začať menšími dávkami – hrozí riziko kumulácie s látkou, ktorú pacient užíva. U nás najdostupnejší etylmorfín (Diolan tbl a 15 a 30 mg). V denných dávkach 4x60 mg, každé 2 dni postupne dávky znižovať podľa stavu pacienta. K dispozícii máme tiež buprenorfín (Subutex tbl a 0,4 mg, 2 mg a 8 mg), agonista μ a antagonistu kappa receptorov. Zvyčajne postačí v úvodnom štádiu denná dávka 4 mg buprenorfínu. Táto látka je relatívne najbezpečnejšia vzhľadom na tzv. stropný efekt (naviaže sa na receptory a obsadí ich). Minimalizuje sa riziko intoxikácie. Napriek krátkemu polčasu (3–5 h) jeho stabilná väzba umožňuje podávanie v 1 dennej dávke.

Kokaín**Informácie o droge**

Kokaín je alkaloid, obsiahnutý v listoch Erythroxyton Coca. Užíva sa intranazálne (max.plazmatickú hladinu dosiahne za cca 30 min po požití, účinok trvá 20–60 min.) a i.v., (okamžité dosiahnutie plazmatického vrcholu, účinok trvá cca 30–120 sek.). Kokaín je sympatikomimetický stimulant a silné lokálne anestetikum.

Účinky

Po jeho požití sa dostavuje pocit eufórie a zvýšenej energie, zlepšuje sa výkon pri stereotypných opakovaných úkonoch.

Prejavy intoxikácie

Hyperaktivita, tremor, potenie, sínusová, supraventrikulárna a ventrikulárna tachykardia, arytmie a extrasystoly až srdcová zástava, hypertenzia systémová aj pľúcna, ruptúra aorty, spazmy koronárnych ciev, cerebrálne hemorágie, nekrotické poškodenia tkanív, zvracanie, abdominálne bolesti, retencia moča, záškľby mimického svalstva, konvulzie, abnormné pohyby, hypertermia, kóma, náhla smrť v dôsledku hyperaktivity sympatiky.

Liečba intoxikácie

Resuscitácia, aplikácia kyslíka, monitorovanie cirkulácie a telesnej teploty, katetrizácia močového mechúra, zabezpečiť i.v. prístup, podanie glukózy, BZD v prípade psychomotorickej agitovanosti (neuroleptiká môžu znížiť prah pre paroxyzmálnu aktivitu), symptomatická liečba pri konvulziách (diazepam, klonazepam), pri hypertenzii betablokátory, vyrovnanie elektrolytov (hypokalémia, acidóza), chladenie.

Sledovať: ionogram, glykémia, hladina kalcia, urea, kreatinín, hepatálne testy, LDH, myoglobínémia, myoglobínúria, krvné plyny, RTG hrudníka, EKG.

Prejavy závislosti

Komplikácie pri dlhodobom užívaní: rinitída, ulcerácie nosnej sliznice až perforácia prepážky, dyspnoe, opakované bronchitídy, chronický produktívny kašeľ, bronchospazmus, pľúcna granulomatóza, pľúcny absces, pneumotorax, pseudomediastínium, pneumoperikarditída, trombóza, paranoidné bludy, halucinatórny syndróm, panické ataky.

Toxická psychóza: hyperaktivita, hypomanická nálada, paranoidné obsahy myslenia.

Abstinenčný syndróm

Dysfória, asténia, hypersomnia, hyperfágia, anxieta, suicídálne úmysly, pocit zúfalstva, bezradnosti, exhauscia, depresia až melanchólia, nutkanie užiť ďalšiu dávku.

Amfetamíny**Informácie o droge**

Amfetamíny (syntetické deriváty fenylišopropylamínov) sú látky, ktoré vo svojej molekule obsahujú benzedrín (l-amfetamín), dexedrín (d-amfetamín) a metylamfetamín (metamfetamín). Na európskom ilegálnom trhu nájdeme väčšinou zmes „l“ a „d“ amfetamínu. Hlavným prekursorom, ktorý sa používa pri ich ilegálnej výrobe je benzyl metyl keton. Pojmom „speed“ alebo amfetamín sulfát sa označuje „l“ a „d“ amfetamínová báza s kyselinou sírovou. Najsilnejší psychostimulačný účinok sa pripisuje dextroamfetamínu, metamfetamínu (pervitín) a amfetamínu a súvisí s ich podobnosťou s noradrenalínom a adrenalínom.

Pôsobia ako silné stimulanty CNS mechanizmom inhibície spätného vychytávania biogénnych amínov (noradrenalin, dopamín a serotonín) zo synaptickej štrbiny a zvyšovaním ich uvoľňovania z presynaptických vezikul. Inhibujú monoaminoxidázu, ktorá inaktívuje dopamín.

Účinky

Pri p.o. užití sa dosahuje plazmatický vrchol za 1-2h, účinok sa dostavuje cca za 3min. Pri i.v. užití sa dostaví okamžitý intenzívny účinok.

Navodzujú silnú psychickú závislosť, rýchlo sa vyvíja tolerancia, abstinenčný stav nebýva veľmi výrazný. Rozoznávame amfetamíny s prevahou halucinatórneho účinku (dimetoxylmetylamfetamín-DOM, STP, chlorhydrát d metamfetamínu-lce.), amfetamíny s prevahou stimulačného účinku (metamfetmín sulfát-Pervitín, dexamfetamín, 3,4 metyléndioxyamfetamín-Extáza, metyléndioxyamfetamín-MDA, metylfenidát- Ritaline) a amfetamíny s prevahou anorektického účinku (fenfluramín, fentermín)

Prejavy intoxikácie

Podobný obraz ako pri intoxikácii kokaínom. Tachykardia, arteriálna hypertenzia, hyperventilácia, mydriáza, zvýšenie intelektuálnej výkonnosti, elevovaná nálada až eufória, insomnie, anorexia, absencia únavy, logoroe, zvýšená sociabilita a sebavedomie, preceňovanie svojich schopností až megalomaniacké obsahy, sexuálna hyperaktivita, prípadne hnačka, nauzea a zvracanie, bronchodilatácia, hypertermia, potenie, triaška, xerostómia, zvýšenie šlachovoosticových reflexov, konvulzie, kardiálne arytmie, psychomotorická agitovanosť, poruchy vedomia, poruchy vnímania, agresivita, porucha kontroly impulzov, paranoidné obsahy myslenia. Toxická „amfetamínová“ psychóza:

Euforizujúci efekt uspuje rýchlejšie ako stimulačný, čo môže viesť k podráždenosti, zvýšenej psychickej tenzii a úzkosti.

Zážitok sa rýchlo mení na hostilitu. Paranoidné bludné interpretácie môžu viesť k nebezpečným reakciám. Dostavuje sa pocit, že je jediniec sledovaný, pozorovaný, čím sa zvyšuje anxieta. Pridružujú sa verbálne sluchové halucinácie. Hrozí riziko autoagresívneho až suicídálneho správania, príp. heteroagresivita voči domnelým prenasledovateľom.

Liečba intoxikácie

Symptomatická liečba (konvulzie, hypertermia, psychóza), pri masívnej intoxikácii je nevyhnutná hospitalizácia, zabezpečiť i.v. cestu.

Abstinenčný syndróm

Dysforická nálada, depresívny syndróm ťažkého stupňa s rizikom suicídálnej aktivity, astenický syndróm, somatopsychická exhauscia, somnolencia, anxieta, poruchy spánku, bulímia, silná túžba po amfetamínoch, myalgie, krče v GIT

Tabuľka 3. Prehľad antivirotickej liečby genitálneho herpesu

	Aciklovir	Valaciklovir	Famciclovir
Biologická dostupnosť	10–25%	50–70%	75–85%
Primoinfekcia	5 mg/kg á 8 h i.v. 5 dní 200 mg 5x denne 5 dní	500 mg 2x denne 5–10 dní	250 mg 3x denne 7 dní
Epizodická liečba rekurencií	200 mg 5x denne 5 dní	500 mg 2x denne 5 dní	125 mg 2x denne 5 dní
Supresívna liečba rekurencií	200 mg 3–4x denne 400 mg 2x denne	500 mg 1x denne	250 mg 2x denne
Bezpečnosť použitia	porovnateľná s placebom	porovnateľná s placebom a aciklovírom	porovnateľná s placebom

priebeh s dobrou odozvou na symptomatickú liečbu. Na liečbu obzvlášť ťažkej formy stomatitídy sa odporúča podávať aciklovir (ACV) v dávke 5x200 mg alebo valaciklovir (VAL) 2x500 mg v perorálnej forme. V liečbe najťažších infekcií môžeme podať ACV intravenózne v dávke 5mg/kg. Na liečbu primárnej infekcie v genitálnej lokalizácii s ťažkou lokálnou a závažnou celkovou reakciou sa odporúča podávať ACV intravenózne v dávke 5 mg/kg každých 8 hodín, následne je možné pokračovať v perorálnej liečbe (tzv. sekvenčná alebo „follow up“ terapia). V ostatných prípadoch sa odporúča začatie liečby perorálnym ACV v dĺžke 5–10 dní. Odporúčaná dávka ACV je 5x200 až 5x400 mg. ACV účinne redukuje lokálne a systémové prejavy infekcie, skracuje dobu hojenia, znižuje vylučovanie vírusu a inhibuje výsev ďalších eflorescencií (19). Nebola potvrdená klinicky vyššia účinnosť kombinácie perorálneho a lokálneho podávania ACV, pričom tretina špecialistov vo Veľkej Británii túto kombináciu rutinne podáva. Ďalšou možnosťou liečby je podávanie brivudínu v dávke 125 mg 1x denne.

Rekurentná infekcia: V liečbe recidivujúceho herpesu v orofaciálnej lokalizácii u menej závažných symptomatických rekurencií je dostatočná lokálna alebo perorálna antivírusová liečba. Pri klinicky nezávažnom priebehu je dostatočná symptomatická liečba. Profylakticky je možné antivirotiká podať v perorálnej forme pacientom: s viac ako 6 rekurenciami za 1 rok, podstupujúcim chirurgický výkon na trigeminálnych gangliách, vybraným skupinám zdravotníckych pracovníkov ako prevencia prenosu na pacientov. V prípade viscerálnej diseminácie alebo kožnej generalizácie infekcie je potrebné začať s parenterálnou aplikáciou antivirotik.

V liečbe rekurentného genitálneho herpesu sú možné 2 prístupy (tabuľka 3)

1. epizodická liečba, ktorá redukuje symptomatickú epizódu infekcie (ak sa začne do

24 hodín od objavenia prvých klinických symptómov) a

2. dlhotrvajúca supresívna liečba (DSP), ktorej princípom je zníženie replikácie vírusu pri dlhodobom podávaní antiherpetík. DSP redukuje frekvenciu symptomatických epizód, asymptomatického vylučovania vírusu, čo vedie hypoteticky k redukcii transmisie. Pri DSP sa podáva ACV v dávke 3x200 mg alebo 2x400 mg, VAL v dávke 1x500 mg. Minimálna dĺžka podávania je 3 mesiace.

Pri voľbe liečebnej modality sú dôležité i nasledujúce faktory – cena terapie, compliance pacienta k terapii (adherencia), ktorá je najväčšia ihneď po diagnostikovaní infekcie, možnosť transmisie u sérodiskordantných párov, možnosť vertikálneho prenosu infekcie. Za frekventné genitálne herpetické infekcie pokladáme také, ktoré sa vyskytujú aspoň 4x ročne.

V liečbe recidivujúcich herpetických infekcií je možné u niektorých pacientov použiť metisoprinol.

Literatúra

1. Diaz-Mitoma F, Sibbald G, Shafran D, a kol. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes. *JAMA*, 1998; 280: 887–892.
2. Zemľa J, a kol. Špeciálna virológia. SAP Bratislava, 1998: 38–46.
3. Corey L, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infection: current concepts in diagnosis, therapy and prevention. *Ann Intern Med*, 1983; 98: 973–983.
4. Spruance S. Pathogenesis of herpes simplex labialis, excretion of virus in oral cavity. *Journal Clinical Microbiology*, 1994; 19: 675–679.
5. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with HSV types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis*, 2002; 186 (suppl 1): 3–28.
6. Bystrická M, Gašparovičová L, Staneková D, Mokráš M, Soláriková L, Russ G. Prevalence of antibodies to herpes simplex virus 2 among homosexual men either positive or negative for human immunodeficiency viruses in Slovakia. *Acta Virol*, 2000; 44: 163–167.
7. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. 4rd Edition, Churchill, Livingstone, 2000: 1330–1379.
8. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes infection and viral type. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1444.
9. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis*, 1990; 69: 19–36.
10. Kameyama T, Sujaku C, Yamamoto S, et al. Shedding of herpes simplex virus type 1 into saliva. *Journal Oral Pathology* 1990; 17: 478–481.
11. Raborn GW, Grace M. HSV-1 Orofacial Infections. *Herpes*, 1999; 6: 8–11.
12. Sandstrom E, Whitley RJ. Genital and orofacial herpes simplex infection – clinical implications of latency. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting, Alabama, 1995: 26–34.
13. Cunningham AL, Mindel A, et Dwyer D. Genital Herpes, a Clinician's Manual, Science Press, London, 2003: 328–340.
14. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley RL, et al. Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic partner and one asymptomatic partner: a prospective study. *J Infect Dis* 1988; 157: 1169–1177.
15. Gibson JJ, Hornung CA, Alexander GR, et al. A cross-sectional study of herpes simplex virus types 1 and 2 in college students: occurrence and determinants on infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 306–312.
16. Schomogyi M, Wald A, Corey L. Herpes simplex virus-2 infection. An emerging disease? *Infect Dis Clin North Am*, 1998; 12: 47–61.
17. Dennett C, Cleator GM, Klapper PE. HSV-1 and HSV-2 in herpes simplex encephalitis. A study of sixty-four cases in the United Kingdom. *Journal of Medical Virology*, 1997; 53: 1–3.
18. Yenjean SH, Spruance SL. The epidemiology of uncommon herpes simplex virus type 1 infections. *Herpes* 1999; 6, 1: 16–19.
19. Mindel A, Weller IV, Faharty A, et al. Aciclovir in first attacks of genital herpes and prevention of recurrences. *Gonitourin Med*, 1986; 62: 28–32.