ZU_2013_ACU_1.qxd 09.04.2013 12:08 Page 38

В.О. Потапов, д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
О.О. Білодід, к.м.н, Харківська медична академія післядипломної освіти; **О.В. Шпонька,** к.м.н., поліклініка ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
Т.Р. Стрільцова, к.м.н., **Л.П. Гавриш,** Українсько-американський центр патології шийки матки КЗ «Міська клінічна лікарня № 9 ДОР», м. Дніпропетровськ

Етіотропна терапія поєднаної герпесвірусної та папіломавірусної інфекції у жінок із цервікальною інтраепітеліальною неоплазією

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN), або дисплазія шийки матки, є передраковим захворюванням, і сьогодні переконливо доведено, що в її етіології провідна роль належить вірусу папіломи людини (ВПЛ), особливо його онкогенним серотипам 16 і 18 [1, 2, 4, 6].

ВПЛ – це ДНК-віруси, які являють собою дволанцюгову понадспіралізовану молекулу, що містить до 8 тис. пар основ з молекулярною масою 5 МДа. Вважається, що лише один із ланцюгів ДНК кодує та містить інформацію про структуру вірусних білків, які залежно від розташування в геномі класифікують як ранні (E) і пізні (L). Рання ділянка включає гени El та E2, відповідальні за вірусну реплікацію, E4, який бере участь у процесі дозрівання вірусних часточок, а також E5, E6, E7, що мають трансформуючий потенціал. Пізні гени L1 і L2 кодують білки вірусного капсиду. Між кінцем ділянки пізніх генів і початком ділянки ранніх генів ВПЛ виявлено регуляторну ділянку вірусного геному, що нараховує близько 1 тис. пар основ. Ця ділянка містить область вірусного промотора з енхансерними елементами, які активують фактори реплікації вірусної ДНК.

Відомо, що внаслідок інфікування і персистенції ВПЛ відбувається інтеграція геному вірусу в геном базальних клітин багатошарового плоского епітелію екзоцервіксу, що призводить до підвищення їх проліферативної активності й онкогенної мутації. Проте, незважаючи на існування численних гіпотез, біологічні закономірності неопластичної трансформації у жінок із CIN на тлі ВПЛ-інфекції залишаються невідомими. Тому вивчення експресії імуногістохімічних (ІГХ) маркерів клітинної проліферації на різних етапах розвитку онкологічної патології, особливо на початкових стадіях, є перспективним напрямом не тільки для прогнозу перебігу передракових станів, а й для визначення стратегії їх лікування в кожному конкретному випадку.

Слід зазначити, що єдиного погляду щодо схеми терапії ВПЛ-інфекції не існує, а небезпека розвитку інвазивного раку нерідко обмежує вибір медикаментозних методів лікування і призводить до надмірної частоти хірургічних втручань у пацієнток із CIN з небажаними для репродуктивної функції наслідками. Водночас необхідно зауважити, що локальна деструкція шийки матки не усуває головного етіологічного чинника CIN, і у цих жінок нерідко протягом наступних 2-5 років виникає рецидив захворювання.

Тому питання етіотропної терапії ВПЛ-інфекції є актуальним не тільки з огляду на необхідність підвищення ефективності комплексного лікування передракових станів, а й у зв'язку з великим значенням профілактики їх розвитку, оскільки щороку захворюваність на ВПЛ-інфекцію як у нашій країні, так і в усьому світі зростає.

Разом з тим універсального засобу етіотропної терапії ВПЛ не існує. ВПЛ-інфекція зумовлює пригнічення місцевого імунітету, а особливо його клітинної ланки, тому серед консервативних засобів у її лікуванні провідна роль належить препаратам інтерферону та їх індукторам. Утім, навіть на тлі тривалого застосування інтерферону у значній кількості випадків (до 40%) не реєструють клінічного покращення. Феномен резистентності ВПЛ-інфікованих клітин до дії інтерферону пов'язаний із притаманною вірусним білкам E6 і E7 властивістю блокувати більшість протипухлинних генів-супресорів і регуляторних факторів, які індукуються інтерфероном.

Вважається, що лише потрапляння вірусу до організму недостатньо для розвитку захворювання, і величезну роль у цьому процесі відіграють різноманітні фактори ризику, зокрема ранній початок статевого життя, ризикована сексуальна поведінка, паління, імунодефіцит та різноманітні генітальні інфекції. Серед останніх особливу увагу привертає **вірус простого герпесу (ВПГ), ДНК якого виявляється у 10-40% раку шийки матки.** Існує припущення, що ВПГ не тільки стимулює реплікацію ВПЛ, а й призводить до інтеграції його геному в геном клітини-господаря, що є однією з умов пухлинної трансформації. Також встановлено, що для імморталізації клітин, інфікованих ВПЛ-16 та ВПЛ-18, необхідний лише певний фрагмент ДНК ВПГ довжиною 2480 нуклеотидних пар (BC24), який кодує неідентифікований білок розміром 412 амінокислот.

Безперечно, **поєднання ВПГ і ВПЛ інфекції вимагає підходу до їх терапії не як до двох самостійних інфекцій, а як до вірусної асоціації, що разом значно підвищують ризик виникнення диспластичних уражень і новоутворень шийки матки.** Найефективнішими засобами для лікування ВПГ-інфекції на сьогодні є противірусні препарати з групи ациклічних нуклеозидів, які інгібують синтез вірусної ДНК, – ацикловір і валацикловір, який є L-валіновим ефіром ацикловіру. Валацикловір – аналог пуринового (гуанін) нуклеозиду, і в організмі людини швидко та майже повністю перетворюється на ацикловір і валін за допомогою ферменту валацикловіргідролази. Процес фосфорилювання ацикловіру (перетворення з моно- на трифосфат) здійснюється клітинними кіназами. Ацикловіру трифосфат конкурентно інгібує вірусну ДНК-полімеразу та інкорпорується у вірусну ДНК, що приводить до облігатного (повного) розриву ланцюга, припинення синтезу ДНК і блокування реплікації вірусу. На першій стадії фосфорилювання необхідна активність вірусспецифічного ферменту. Так, для ВПГ, вірусу varicella zoster та вірусу Епштейна-Барр це вірусна тимідинкіназа, яка наявна лише у клітинах, інфікованих вірусом. Часткова селективність фосфорилювання зберігається на тлі цитомегаловірусної інфекції та опосередкується через продукт гена фосфотрансферази UL 97. Активація ацикловіру специфічним вірусним ферментом значною мірою пояснює його селективність, тому ацикловір є специфічним інгібітором вірусів герпесу з активністю in vitro проти ВПГ I та II типу, вірусу varicella zoster, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барр та вірусу герпесу людини VI типу. Вплив ацикловіру на ВПЛ-інфекцію і передракові захворювання шийки матки майже не відомий.

Мета дослідження – визначити вплив препаратів з групи ациклічних нуклеозидів (валацикловіру) на перебіг CIN I на тлі комплексного етіотропного лікування поєднаної ВПГ- і ВПЛ-інфекції.

Матеріали і методи

Дослідження було виконано на базі Українсько-американського центру патології шийки матки міської клінічної лікарні № 9 м. Дніпропетровська. За допомогою методу простої рандомізації за критерієм наявності верифікованого інтраепітеліального неопластичного ураження шийки матки легкого ступеня тяжкості (CIN I) на тлі поєднаної ВПГ- та ВПЛ-інфекції до участі в дослідженні залучили 60 жінок, сформувавши дві рівноцінні за кількістю пацієнток групи: хворі першої групи (n=30) отримували противірусне лікування згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. (інтрацервікальні ін'єкції рекомбінантного інтерферону альфа-2b один раз на добу протягом 10 днів); пацієнткам другої групи (n=30) поряд з аналогічною схемою терапії додатково було призначено валацикловір (Валавір, «Фармак», Україна) 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. Контрольну групу становили 30 жінок із фоновою патологією без морфологічних ознак CIN та негативними тестами на наявність ВПЛ і ВПГ, які не отримували лікування.

Ефективність консервативної терапії оцінювали за результатами тестування на ВПЛ-, ВПГ- та ІГХ-маркери через 3 міс після лікування, враховуючи терміни фізіологічної ремодуляції слизової оболонки шийки матки. У разі неефективності медикаментозного лікування і прогресування CIN проводили деструктивну терапію з використанням методу радіохірургічної коагуляції патологічно зміненого осередку шийки матки.

Клініко-лабораторні обстеження жінок проводили згідно з наказами МОЗ України № 503 від 28.12.2002 р. «Про вдосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» (клінічного протоколу «Доброякісні та передракові процеси шийки матки») на базі відділів мікробіології та патоморфології діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії.

Цитологічне дослідження проводили за методом Папаніколау. Для визначення ступеня тяжкості CIN використовували цитологічну класифікацію за Richart згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.

ВПЛ-тест проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації в агарозному гелі з визначенням ДНК ВПЛ високого канцерогенного ризику 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 59, 52, 56, 58, 66 типів у матеріалі з екто- та ендоцервіксу.

Тестування на наявність ВПГ-інфекції здійснювали за допомогою методів ПЛР у матеріалі зіскрібка з екзоцервіксу (визначення ДНК ВПГ I і II типу) та імуноферментного аналізу з визначенням антитіл IgM і IgG у сироватці крові.

Гістоморфологічні дослідження цервікобіоптатів проводили згідно з протоколами дослідження зразків пацієнток із цервікальним раком і наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Усім хворим основних груп біопсію шийки матки виконували до лікування та повторно через 3 міс під час спостереження після терапії з метою морфологічної верифікації динаміки процесу. При цьому прагнули отримати діагностичний і контрольний цервікобіоптати в однакові дні менструального циклу. Прицільну біопсію тканинних зразків екзоцервіксу у жінок контрольної групи здійснювали в рамках диференційної діагностики у разі невизначеного цитологічного висновку та/або непереконливих результатів кольпоскопії.

Фрагменти екзоцервіксу й зіскрібок із цервікального каналу, не відмиваючи водою, фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 12 год з метою збереження цілісності клітин і тканин. Після фіксації та проведення за стандартним протоколом матеріал заливали у парафін. Парафінові зрізи піддавали мікроскопічному дослідженню.

ІГХ-дослідження зразків шийки матки виконували для визначення стану основних протоонкогенів і промоторів проліферативного росту епітеліальних клітин шийки матки. Для цього парафінові зрізи зразків товщиною 4-6 мкм наносили на адгезивні предметні скельця та депарафінізували з наступним проведенням теплової індукції в цитратному буфері з pH=6,0 в автоклаві (8 хв при температурі +121°C).

Як первинні використовували моноклональні антитіла до маркера проліферації Ki-67, p16INK4a, p63. Титр антитіл підбирали індивідуально для кожного маркера з використанням розчинника. Наступний етап ІГХ-дослідження проводили із застосуванням системи візуалізації останнього покоління. Вторинні антитіла, які містили велику кількість молекул пероксидази хрону, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хв із промиванням у трис-буферному розчині між кожним етапом упродовж 10 хв. Ідентифікацію реакції проводили шляхом нанесення хромогену під контролем мікроскопа протягом від 20 с до 3 хв, і її проявом було забарвлення специфічних структур залежно від маркера (інтрануклеарна, цитоплазматична, мембранна реакція). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра упродовж 1-3 хв. Наступну їх дегідратацію і включення у бальзам здійснювали згідно зі стандартами.

Клітини, позитивні щодо експресії маркерів, вивчали як мінімум на чотирьох-шести випадково обраних полях зору мікроскопа гістологічних зрізів з використанням об'єктивів ×100, ×200, ×400 та ×1000 (за необхідності). Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих об'єктів (ядер або клітин) визначали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок. Як позитивну враховували реакцію у нормальних клітинах епітеліального шару, а також у змінених CIN. Індекси проліферації на підставі експресії Ki-67, p63 і p16INK4A обчислювали як відсоток клітин з інтрануклеарною реакцією (незалежно від інтенсивності забарвлення) від загальної середньої кількості клітин за результатами всіх вивчених ділянок.

Дослідження імунного статусу передбачало визначення рівня поверхневих антигенів лімфоцитів CD_{3+}, CD_{4+}, CD_{8+}, CD_{16+}, CD_{22+}, CD_{95+} за допомогою методу лазерної проточної цитофлюориметрії із застосуванням моноклональних та поліклональних антитіл; рівня імуноглобулінів (Ig) класів A, M, G з використанням радіальної імунодифузії в агаровому гелі за G. Manchini et al. (1965) у модифікації Stefani (1978); рівня імунних комплексів за методом Ю.А. Гриневича, А.Н. Алфьорова (1981).

Результати та обговорення

Згідно з результатами проведеного дослідження після закінчення курсу лікування інтерфероном негативні результати ВПЛ-тесту було відзначено у 43,3% жінок групи I, проте ВПЛ-інфекція зберігалася також у досить значної частини пацієнток – 56,7% (рис. 1). Резистентність ВПЛ до інтерферону деякою мірою є прогнозованою і зумовлена властивістю папіломавірусів блокувати інтерферонзалежні гени, які відповідають за противірусний та протипухлинний захист.

Застосування комбінації препаратів інтерферону і валацикловіру у жінок групи II виявилося більш ефективним. Про це свідчить досить високий відсоток випадків (76,7%) **повної елімінації збудника після курсу лікування** (рис. 1). На перший погляд, це не зовсім зрозуміло, оскільки відомо, що циклічні нуклеозиди, представником яких є валацикловір, активуються лише у присутності тимідинкінази вірусного походження, яка є продуктом життєвого циклу перш за все ВПГ. Стосовно ВПЛ дані щодо його тимідинкіназної ферментативної активності відсутні. Таким чином, можна припустити, що **супресивна дія валацикловіру на ВПГ-інфекцію певним чином позитивно впливає на перебіг ВПЛ-інфекції у жінок із CIN I,** вірогідно, за рахунок зниження загального вірусного навантаження та полегшення процесів саногенезу. При цьому **ефект лікування, який спостерігався у обстежених нами жінок, був більшою мірою пов'язаний із прямою противірусною дією обох препаратів,** а не з їх імуномодулюючим впливом, оскільки у проведеному дослідженні не виявлено вірогідної різниці ($p>0,05$) в показниках імунітету як при лікуванні інтерфероном (група I), так і на тлі застосування комбінації інтерферону з валацикловіром (група II). Це стосувалося і гуморальної, і місцевої ланки імунітету (табл.).

Згідно з результатами цитологічного і морфологічного дослідження матеріалу з шийки матки після курсу лікування настало повне одужання у 10 (33,3%) жінок групи I і у 19 (63,3%) – групи II

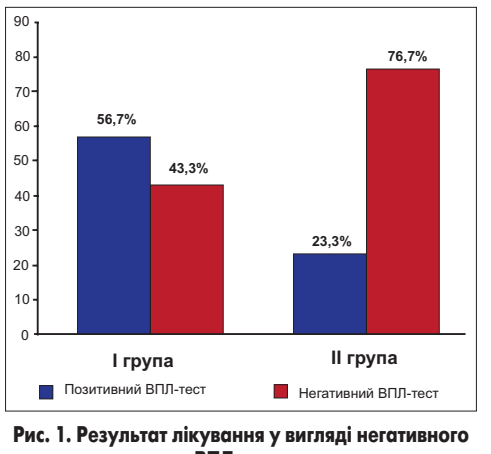

Рис. 1. Результат лікування у вигляді негативного ВПЛ-тесту

ZU_2013_ACU_1.qxd 09.04.2013 12:08 Page 39

Таблиця. Показники імунного статусу у жінок на тлі поєднаної ВПЛ- та ВПГ-інфекції до і після лікування (M±m)

Показники	Групи			
	I (n=30)		II (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD_3, %	50,2±1,2	52,1±1,3	49,5±1,5	51,6±1,3
CD_4, %	17,5±1,4	19,3±1,4	18,2±2,1	19,0±2,3
CD_8, %	28,2±1,7	26,8±1,2	26,9±1,8	27,5±1,3
CD_4/CD_{8+}	0,62±0,04	0,71±0,04	0,64±0,05	0,59±0,07
ЦІК, ум. од.	3,6±0,8	3,8±0,5	3,3±0,4	3,6±0,6
IgA, г/л	1,62±0,2	1,55±0,3	1,45±0,2	1,56±0,2
IgM, г/л	2,7±0,1	2,8±0,3	2,9±0,3	2,6±0,2
IgG, г/л	6,9±0,3	7,6±0,4	7,2±0,4	7,1±0,5

Примітка: різниця між усіма показниками до і після лікування в досліджених групах не достовірна (p>0,05).

з повним відновленням багатошарового епітелію шийки матки, характерними рисами якого були виявлення паракератозу у цитологічних мазках та нівелювання ознак дисплазії шийки матки при гістоморфологічному дослідженні – відсутність койлоцитозу, акантозу, гігантських ядер, епітеліоцитів з кількома ядрами. Привертає увагу той факт, що серед жінок, які одужали, їх частка після комбінованої терапії інтерфероном і валацикловіром (група II) майже в 1,9 раза перевищувала відповідний показник у групі I (рис. 2).

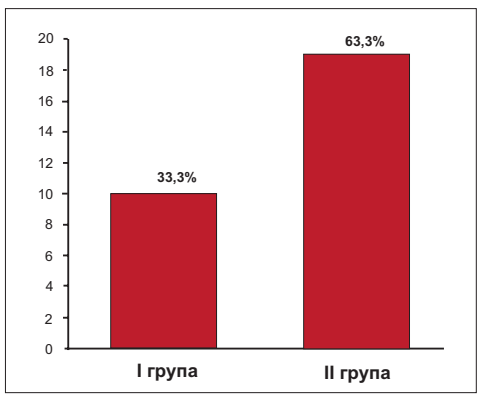

Рис. 2. Відновлення багатошарового епітелію шийки матки після проведеної терапії

За отриманими даними, елімінація ВПЛ, яка відбулася внаслідок проведеного лікування, не завжди корелювала з клінічними наслідками терапії CIN, і нами відзначено досить високу частку випадків CIN, резистентних до консервативного лікування – у 20 (66,7%) жінок групи I та в 11 (36,7%) – групи II. Як відомо, неконтрольована проліферація є однією з головних характеристик онкологічного процесу. Припускають, що онкогени ВПЛ Е6 та Е7 мають вирішальне значення в порушенні процесу нормального поділу епітеліальних клітин, а саме Е6 дестабілізує геном шляхом блокування p53, а Е7 індукує аномальну дуплікацію центросом. Обидва онкогени через індукцію мітотичних аберацій, пов'язаних із центросомами, призводять до анеуплоїдії клітин. Такі клітини не можуть завершити мітоз і характеризуються великою кількістю генетичних мутацій. Вони мають типову цитологічну характеристику (патологічні мітози, втрата полярності, клітинна атипія), але картина, яка спостерігається під час традиційної мікроскопії, не відображає реальний проліферативний потенціал клітини, оскільки власне мітоз потребує лише декілька годин, тоді як підготовча фаза триває значно довше. Поява моноклональних антитіл до білків проліферації уможливила візуалізацію клітин, що перебувають у підготовчій фазі клітинного циклу, і, як наслідок об'єктивну кількісну оцінку проліферативного пулу клітин.

Справа в тому, що сьогодні існує декілька ІГХ-біомаркерів, які привертають особливу увагу дослідників у контексті пухлинного росту. Так, протеїновий комплекс, який виявляють за допомогою антитіла Ki-67, визначає клітини, що вийшли з G_0-фази, і, таким чином, відображає весь пул клітин, які проліферують. Гіперекспресія Ki-67 спостерігається при багатьох доброякісних станах, для яких характерна посилена проліферація клітин. Білок p16INK4a є одним з інгібіторів циклінзалежних кіназ Cdk 4,6 і не визначається у нормальних епітеліальних клітинах. Експресія вірусного онкогену Е7 в уражених клітинах викликає значну експресію продуктів гена p16INK4a , який є маркером інтеграції геному ВПЛ у геном епітелію екзоцервіксу і їх передракових змін. Онкопротеїн p63 (маркер базального диференціювання) відіграє значну роль у підтримці проліферативної здатності епітеліальних стовбурових клітин. Надмірна його експресія може бути причиною порушення функції генів-супресорів пухлинного росту і є частою подією в онтогенезі низки злоякісних епітеліальних пухлин людини.

Саме тому для з'ясування імовірних молекулярних механізмів більш позитивного впливу комбінованої терапії інтерфероном і валацикловіром на перебіг вірусасоційованих форм CIN у жінок репродуктивного віку нами проведено аналіз результатів ІГХ-дослідження показника проліферації Ki-67, експресії онкопротеїнів p16 та p63 в епітелії і стромі екзоцервіксу.

Перш за все слід зазначити, що у жінок із CIN I тільки близько 20% епітеліальних клітин екзоцервіксу проявляють позитивну ІГХ-реакцію до маркера Ki-67, що свідчить про не надмірно великий їх проліферативний потенціал на цій стадії ураження. Водночас такі специфічні маркери для ВПЛ-інфекції, як онкобілок p16 і p63, було відповідно визначено у 23,3 і 36,7% випадків CIN I, що свідчить про можливість інтеграції геному вірусу у геном епітеліоцитів екзоцервіксу вже на цій стадії процесу ураження клітин ВПЛ і зумовлює необхідність застосування активних профілактично-лікувальних заходів з метою попередження прогресування інтраепітеліальної неоплазії.

Як видно з рисунку 3, позитивний лікувальний вплив інтерферону, як ізольовано (група I), так і в комбінації з валацикловіром (група II), можна пов'язати з вірогідним ($p<0,05$) зниженням частки хворих із позитивною ІГХ-реакцією до онкомаркерів Ki-67, p16 і p63. Але істотна різниця ($p<0,05$) у випадках позитивної ІГХ-реакції до Ki-67, онкопротеїнів p63 і p16 після лікування між групами I і II вказує на **більш значне гальмування процесу реплікації ВПЛ у жінок, що отримували інтерферон у комбінації з валацикловіром.**

Висновки

1. Отримані дані підтверджують гіпотезу по те, що у виникненні CIN на тлі носійства транзиторної або персистуючої ВПЛ-інфекції важлива роль належить також ВПГ-інфекції, і це треба враховувати при визначенні стратегії профілактики раку шийки матки у цих жінок.

2. Призначення валацикловіру і пригнічення реплікації ВПГ в уражених клітинах призводить до обмеження поширення інфікування ВПЛ стовбурового пулу клітин базального прошарку епітелію шийки матки.

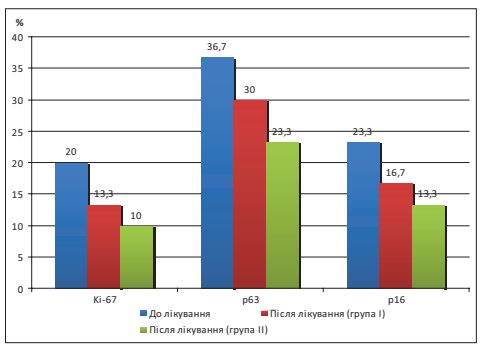

Рис. 3. Динаміка позитивної ІГХ-реакції до маркерів Ki-67, p63 і p16 в епітелії шийки матки обстежених жінок унаслідок лікування

3. Згідно з результатами проведеного дослідження є всі підстави вважати, що застосування комбінації препаратів інтерферону і валацикловіру в лікуванні поєднаної ВПГ- і ВПЛ-інфекції дозволяє підвищити цілеспрямованість і ефективність медикаментозної терапії та уникнути зайвих хірургічних втручань у 2/3 пацієнток із CIN I, особливо у молодих жінок з нереалізованою репродуктивною функцією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Валавір® —
валацикловір, протигерпетичний препарат

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ЛІКАРІВ
(для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики)

Валавір®:

- Має доведену біоеквівалентність[1]
- Застосовується для лікування та профілактики рецидивів герпесу[2]
- Діє вибірково у клітинах, уражених вірусом[2]

Валавір® має наступні показання:

- лікування оперізуючого герпесу;[2]
- лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес;[2]
- лікування лабіального герпесу;[2]
- профілактика цитомегаловірусної інфекції[2]

Джерело інформації:
1 – Дослідження по біоеквівалентності оригінальному препарату, Харків, на базі клініко-діагностичної лабораторії Національного медичного університету під керівництвом проф. Зупанця, 2011 рік.
2 – Джерело: ВАЛАВІР, інструкція, застосування препарату ВАЛАВІР таблетки 500 мг № 42 (6х7), № 10 (10х1) у блістерах.

Склад: діюча речовина: valaciclovir; 1 таблетка містить валацикловіру гідрохлориду 556 мг в перерахуванні на валацикловір 100 % безводну речовину 500 мг; Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати прямої дії. Код АТС J05A B11. **Показання.** Лікування оперізуючого герпесу (herpes zoster). Лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи первинний та рецидивний генітальний герпес. Лікування лабіального герпесу (губної пропасниці). Превентивне лікування (супресія) рецидивів інфекцій шкіри та слизових оболонок, що спричинені вірусом простого герпесу, включаючи генітальний герпес. Зменшення передачі вірусу генітального герпесу здоровому партнеру при застосуванні Валавір® як супресивна терапія за умов дотримання правил безпечного сексу. Профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювань після трансплантації органів. **Фармакодинаміка.** Валацикловір – L-валіновий ефір ацикловіру, що є аналогом пуринового (гуанін) нуклеозиду. В печінці за допомогою валацикловіргідролази валацикловір перетворюється в ацикловір і валін. Ацикловір — специфічний інгібітор вірусів герпесу з активністю in vitro проти вірусів простого герпесу I та II типу, вірусу Varicella zoster, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра та вірусу герпесу людини VI типу. **Побічні реакції.** За частотою виникнення побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 та <1/10), нечасто (≥1/1 000 та <1/100), рідко (≥1/10 000 та <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000). Нервова система та психічні розлади: часто – головний біль; рідко – запаморочення, сплутаність свідомості, галюцинації, зниження розумових здібностей; дуже рідко – збудження, тремор, атаксія, дизартрія, психотичні симптоми, конвульсії, енцефалопатія, кома. Шлунково-кишковий тракт: часто – нудота; рідко – дискомфорт у животі, блювання, діарея. Гепатобіліарна система: дуже рідко – оборотне збільшення рівня печінкових тестів. Періодично це описують як гепатит. Кров і лімфатична система: дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія. Лейкопенія головним чином спостерігається у хворих з імунодефіцитом.
Імунна система: дуже рідко – анафілаксія. Дихальна система та органи грудної порожнини: нечасто – задишка. Шкіра та підшкірні тканини: нечасто – висипання, включаючи явища фотосенсибілізації; рідко – свербіж; дуже рідко – кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Нирки та сечовидільна система: рідко – порушення функції нирок; дуже рідко – гостра ниркова недостатність, біль у ділянці нирок. Біль у ділянці нирок може бути асоційований з нирковою недостатністю. Інші: є повідомлення про ниркову недостатність, мікроангіопатичну гемолітичну анемію та тромбоцитопенію (інколи у комбінації) у тяжких хворих з імунодефіцитом, особливо у хворих з пізніми стадіями ВІЛ-інфекції, які отримували високі дози (8 000 мг на день) валацикловіру протягом тривалого часу. Ці явища були помічені у пацієнтів з такими ж захворюваннями, але які не лікувались валацикловіром.
Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ВАЛАВІР® (VALAVIR):
Р.П. МОЗ України № UA/5386/01/01 від 06.09.11 № 570,
Р.П. МОЗ України № UA/5386/01/02 від 06.09.11 № 570.

Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63;
тел. (044) 239 19 44 | www.farmak.ua

Фармак