

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

2-е издание, переработанное и дополненное



Минск БГМУ 2009

УДК 616–053.2–085.281.8 (075.8)
ББК 57.33 я 73
П 83

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 25.06.2008 г., протокол № 11

С о с т а в и т е л и: А. А. Астапов, Г. Г. Максименя, А. А. Зборовская

Р е ц е н з е н т ы: доц. М. В. Чичко; доц. С. С. Прихожий

Противовирусные препараты в педиатрической практике : учеб-метод. по-
П 83 собие / сост. А. А. Астапов, Г. Г. Максименя, А. А. Зборовская. 2-е изд., перераб.
и доп. – Минск : БГМУ, 2009. – 32 с.

ISBN 978–985–462–931–5.

Представлена клинико-фармакологическая характеристика всех известных на сегодняшний день противовирусных препаратов. Указаны их дозировки, способы и особенности применения у детей. При этом большое внимание уделено побочным действиям препаратов данной группы лекарственных средств, мерам профилактики, а также противопоказаниям применения у детей. В новом издании (первое издание вышло в 1999 г.) переработаны главы, посвященные описанию фармакологических характеристик противогерпетических средств, включены новые главы «Препараты для лечения вирусных гепатитов» и «Препараты для лечения ВИЧ/СПИД-инфекций у детей».

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета, врачей-интернов.

УДК 616–053.2–085.281.8 (075.8)
ББК 57.33 я 73

ISBN 978–985–462–931–5

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2009

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВ — антиретровирусная
ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА — вирусный гепатит А
ВГВ — вирусный гепатит В
ВГС — вирусный гепатит С
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВЭБ — вирус Эпштейна–Барр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КИП — комплексный иммуноглобулиновый препарат
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
RS — респираторно-синтициальная инфекция
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
Супп. — суппозитории (свечи)
ЦМВ — цитомегаловирус

ВВЕДЕНИЕ

Лечение вирусных инфекций еще недавно было симптоматическим. Особенность патогенеза вирусных заболеваний заключается во внутриклеточном размножении вирусов, что затрудняет воздействие лекарств на вирусные частицы. Достижения молекулярной биологии в последние годы позволили изучить тонкие механизмы взаимодействия вирусных частиц с клетками человека и животных и разработать эффективные препараты для лечения больных, страдающих вирусными заболеваниями.

В патогенезе вирусных инфекций имеет место и феномен адсорбции вирусов на рецепторах чувствительных к ним клеток. Блокируя рецепторы с помощью определенных химических веществ, можно предотвратить инвазию вирусов в клетки. Большое значение при вирусных инфекциях имеет также распространение вирусов через кровь. Причем установлено, что чем раньше начато этиотропное лечение, тем лучше клинический эффект, так как при размножении вирусов разрушаются клетки. Противовирусные препараты предназначены для лечения различных вирусных заболеваний (гриппа, герпеса, ВИЧ и др.) Используют их также в профилактических целях. Это особенно важно при заболеваниях, вызываемых вирусами простого герпеса с поражением центральной нервной системы. В зависимости от заболевания различные противовирусные средства применяют внутрь, парентерально или местно (в виде мазей, кремов, капель). По источникам получения и химической природе их разделяют на следующие группы: 1) интерфероны (эндогенного происхождения и полученные генно-инженерным путем, их производные и аналоги); 2) синтетические соединения (ацикловир, амантадины, арбидол, бонафтон и др.); 3) вещества растительного происхождения (алпизарин, флакозид, хелепин и др.); 4) иммуноглобулины (введение антител в кровь позволяет нейтрализовать вирусы и предотвращает их инвазию в здоровые клетки. С этой целью можно использовать иммуноглобулины не только специально полученные при иммунизации доноров вакцинами, но и титрованные, в которых определено содержание антител к тому или иному вирусу).

В предлагаемом учебно-методическом пособии нами приводятся сведения о классификации, показаниях для применения, формах выпуска и дозах используемых в педиатрической практике противовирусных препаратов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

1. Противовирусные средства (в скобках даны фирменные названия препаратов):

а) интерфероны: альфа-интерферон (*альфаферон, интерферон лейкоцитарный человеческий сухой*), альфа-2а-интерферон (*интерферон лейкоцитарный человеческий сухой, гриппферон, роферон-А*), альфа-2в-интерферон (*интрон А, виферон, реальдирон*), альфа-п1-интерферон, бета-интерферон, бета-1в-интерферон (*бетаферон*), гамма-1в-интерферон, альфа-2а-пегинтерферон (*пегасис*), альфа-2в-пегинтерферон (*пегИнтрон*);

б) индукторы синтеза интерферона (интерфероногены): полудан, инозин пранобекс (*гроприносин*), неовир, циклоферон, ликопид.

2. Препараты синтетического происхождения:

а) для системного применения: ацикловир (*ацигерпин, герпоблок, герперакс, виворакс, гевиран, виролекс, герпесин, герпевир, зовиракс, ксорокс, ловир, медовир, хасковир, хелпосол, цикловир, цикломед*), ганцикловир (*цимевен*), озелтамивир (*тамифлю*), индинавир (*криксиван*), фамцикловир (*фамвир*), валацикловир (*валтрекс*), валганцикловир (*вальцит*), саквинавир (*инвираза*), пенцикловир (*вектавир*), бривудин, ламивудин (*зеффикс*), зальцитабин (*заммицит, хивид*), римантадин (*альгирем, ремантадин*), амантадин, рибавирин (*рибанег, рибамидил, виразол, рибавин, рибавир, ребетол*), тромантадин (*виру-мерц серол*);

б) для наружного и местного применения: ацикловир (*герпевир, герпесин, ацигерпин, зовиракс, ксорокс, виворакс, медовир, виролекс*), пенцикловир, идоксуридин, циторабин, глицирризиновая кислота (*эпиген*), оксолин (*оксолициевая мазь*), тромантадин (*виру-мерц серол*), фоскарнет, теброфеновая мазь, флореналевая мазь, адималевая мазь, алпизириновая мазь, риодоксоловая мазь, бонафтоновая мазь, випробел, бутаминофеновая мазь.

3. Препараты специфической терапии ВИЧ-инфекции:

а) ингибиторы обратной транскриптазы:

– **нуклеозиды:** абакавир (*зиаген*), абакавир + ламивудин + зидовудин (*тризивир*), диданозин (*видекс*), ламивудин (*зеффикс, ламивир, эпивир ТриТиСи*), ламивудин + зидовудин (*комбивир*), ставудин (*зерит, ставир*), зидовудин (*ретровир*), зальцитабин (*хивид, заммицит*);

– **ненуклеозиды:** ифавиренц (*эфавир, стокрин*), невирапин (*вирамун, невимун*);

б) ингибиторы протеазы: атазанавир (*ратаз*), ампренавир (*агенераза*), индинавир, индинавира сульфат (*криксиван*), ритонавир (*норвир*), ритонавир + лопинавир (*калетра*), саквинавир (*инвираза*), нелфинавир (*вирасепт, нелвир*);

в) ингибиторы фузии: энфувитид (*фузеон*).

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В настоящее время определенное место в лечении и профилактике вирусных инфекций у детей, особенно на фоне иммунодефицитных состояний, находят антилимфоцитарный, антирабический, против гепатита, клещевого энцефалита, противоцитомегаловирусный иммуноглобулины.

Иммуноглобулины представляют собой белки человека (животных), являющиеся носителями активности антител и присутствующие в крови, цереброспинальной жидкости, лимфоузлах, селезенке, слюне и других тканях. Синтезируются они в лимфоидных клетках, содержат углеводные группировки и могут рассматриваться как гликопротеины. По электрофоретической подвижности иммуноглобулины относятся в основном к гамма- и бета-2-глобулинам. Биологическая роль в организме связана с их участием в процессах иммунитета. Их защитная функция обусловлена способностью специфически взаимодействовать с антигенами.

Сыворотки и гамма-глобулины вводят в организм различными путями: подкожно, внутримышечно, внутривенно. Пассивный иммунитет возникает через несколько часов и длится до двух недель. Гомологичные сыворотки или гамма-глобулины человека не вызывают анафилактических реакций и вводятся однократно. Человеческий гамма-глобулин для профилактики кори вводят внутримышечно в количестве 1,5–3 мл.

Важным условием эффективного использования сывороток и гамма-глобулинов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний является как можно более раннее их назначение с момента заболевания или заражения. Противодифтерийную сыворотку вводят не позднее 2–4 ч после установления диагноза, противостолбнячную — в первые 12 ч после травмы.

В случае отсутствия вирусоспецифических иммуноглобулинов применяют нормальные (иммуноглобулин человеческий нормальный). Терапевтическая концентрация данных белковых препаратов в крови возникает не ранее, чем через 24–48 ч после внутримышечного введения. Из места инъекции к исходу суток всасывается не более 30–35 % введенного препарата. Этот факт послужил причиной усиленного поиска методов получения иммуноглобулинов для внутривенного применения.

У детей живые вирусные вакцины для парентерального применения не следует использовать по крайней мере в течение 30 дней после введения иммуноглобулина.

В табл. 1 приведены названия препаратов иммуноглобулинов, формы выпуска, показания к применению с указанием курсовых дозировок для детей.

Препараты иммуноглобулинов, применяемые в педиатрии

Препарат	Показания	Дозировки
Иммуноглобулин человеческого нормальный для в/в введения, фл. 25 мл	Тяжелые вирусные инфекции, их профилактика и лечение у новорожденных	Разовая доза детям 0,5–1 г/кг с интервалом 1–2 нед.
Интраглобулин, р-р для в/в введения, фл. 10, 20, 50, 100 мл	Тяжелые иммунодефицитные состояния	По 2–8 мл/кг 1 раз в месяц (30 кап./мин)
Пентаглобин, р-р для инфузий с высоким содержанием Ig M	В сочетании с антибиотиками при инфекционной патологии	Новорожденным по 5 мл/кг однократно в течение 3 дней, очень медленно
Иммуноглобулин, порошок для инъекций. Фл. 1, 3, 6, 12 г с растворителем и системой для в/в введения	Тяжелые формы вирусных инфекций	Новорожденным по 0,5–1,0 г/сут. Курс — 6 дней. Старшим детям по 0,2–0,4 г/кг на курс лечения
Гамма В.В. выпускается во флаконах в следующих объемах: 10 мл — 0,5 г белка, 50 мл — 2,5 г и 100 мл — 5 г	Первичный гуморальный иммунодефицит. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Синдром Кавасаки. Пересадка костного мозга при хроническом В-клеточном лейкозе. Синдром Гийена–Барре	Доза зависит от заболевания и составляет 100–200 мг/кг массы тела 1 раз/мес. При первичном иммунодефиците до 500 мг/кг в течение 2 дней и 7 дней после пересадки костного мозга
Кипферон содержит 500 000 МЕ интерферона человеческого альфа-2 и 60 мг КИП (свечи)	Грипп, парагрипп, RS- и аденовирусная инфекции, острые кишечные инфекции, вирусные гепатиты А, В, С, хламидиоз	От 1 мес. до 1 года по 0,5–1 свече 2 раза/день, от 1 года до 3 лет по 1 свече 2 раза/день, старше 3 лет по 1 свече 3 раза/день

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит иммуноглобулины классов А, М, G, выделенных из крови человека и проверенных на отсутствие антител к ВИЧ-1-го и 2-го типов, гепатита С и поверхностного антигена гепатита В. КИП содержит специфические антитела к герпесвирусам, ротавирусам, стафилококкам и повышенные концентрации антител к энтеробактериям (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии и др.). КИП оказывает иммуномодулирующее действие, свойственное данным препаратам. Человеческий рекомбинантный альфа-2-интерферон ингибирует внутриклеточные стадии развития вирусов, риккетсий, хламидий и стимулирует антивирусный, антибактериальный и антипротозойный иммунитет. Режим дозирования зависит от возраста пациента и этиологии заболевания. Анализ клинического течения различных по этиологии заболеваний, при которых в виде монотерапии или комплексной терапии использовался кипферон, свидетельствует о более быстрой

положительной динамики как общих, так и местных клинических проявлений болезни.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА I и II ТИПОВ, И ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Вирусы герпеса являются возбудителями разнообразных заболеваний, проявляющихся в виде как кожных высыпаний, так и генерализованных форм инфекции с поражением внутренних органов. Симптомы болезни при герпетической инфекции варьируются от состояний, вызывающих дискомфорт, до тяжелых осложнений (судорог, нарушений сознания и др.), представляющих опасность для жизни больного. Особенно тяжела данная инфекция у детей с нарушениями иммунитета, при проведении иммуносупрессивной терапии, а также у новорожденных. В таких случаях заболевание наиболее часто протекает в виде генерализованных форм болезни с поражением нервной системы, надпочечников, печени и других органов. Этиология вируса простого герпеса у новорожденных с пневмонией установлена в 47 % случаев, с обструктивными поражениями верхних и нижних дыхательных путей — соответственно в 67 и 13 % случаев.

Лечение детей, пораженных герпетическими вирусными инфекциями, ранее было симптоматическим. Использование таблеточных и мазевых форм таких противовирусных препаратов, как ридодоксол, бонафтон, оксолин, теброфен, флореналь, флакозид, госсипол не давало выраженного клинического эффекта. В настоящее время самыми активными противовирусными препаратами являются **ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир** (табл. 2).

Таблица 2

Препараты для лечения генерализованных и локализованных форм заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса и ветряной оспы

Препарат	Показания	Дозировки
Ацикловир: фл. 250, 500 мг; таблетки 200, 400, 500, 800 мг; мазь глазная 3 и 5%-ная; мазь-крем 5%-ный	Герпетический энцефалит, герпес новорожденных, рецидивирующая герпетическая инфекция, ветряная оспа (тяжелая форма), опоясывающий герпес. Герпес глаз, слизистых оболочек	Детям старше 12 лет в/в по 5 мг/кг каждые 8 ч; при Herpes zoster — 10 мг/кг каждые 8 ч внутрь, 2 года и более — 0,2 г 5 раз в день; при Herpes zoster — 0,8 г 4 раза/день, до 2 лет — 1/2 данной дозы (курс — 8 дней)
Валацикловир: табл. 500 мг	Опоясывающий герпес, ветряная оспа, простой герпес, в том числе рецидивирующий	Детям старше 7 лет — по 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней

Препарат	Показания	Дозировки
Фамцикловир: табл. 125, 250, 500 мг	Опоясывающий лишай	Старше 12 лет — по 250 мг 3 раза/день в течение 7 дней или по 500 мг каждые 8 ч в течение 7 дней
Пенцикловир: табл. 250 мг	Острая герпетическая инфек- ция, опоясывающий лишай	Внутрь 250 мг 3 раза/день 3 нед.
Флореналь: мазь 0,25 и 5%-ная	Герпес кожи и слизистых, ветряная оспа	Интраназально, местно на кожу и слизистые
Нуклеовир: глазная мазь 3%-ная	Герпетический кератит	Местно на слизистые, кожу
Фоскарнет натрия: крем 3%-ный	То же	То же
Мегосин: мазь 3%-ная	»	»

Ацикловир поступает в нашу республику из других стран (фирменные названия см. в классификации). Его выпускают в виде таблеток, суспензии, сухого вещества для инфузий, глазной мази, мази, крема. Для введения в вену сухое вещество во флаконе растворяют 10–20 мл стерильной дистиллированной воды для инъекций или физиологического раствора так, чтобы в 1 мл полученного раствора содержалось 25 мг ацикловира. Затем данный раствор разводят до концентрации 5 мг/мл 0,85%-ным рингерлактатным раствором. Минимальное количество растворов для вливаний: 50 мл — для 250 мг, 100 мл — для 500 мг. Растворяют и разводят ацикловир непосредственно перед инфузией. Приготовленный раствор сохраняет стабильность при комнатной температуре (12–25 °С) в течение 12 ч. Его не следует хранить в холодильнике. Перед введением раствор необходимо взболтать, а при наличии в нем кристалликов или мути его использование запрещено. Активность данного препарата по отношению к различным вирусам герпеса можно представить в следующей убывающей последовательности: вирусы простого герпеса (типы I, II, ветряной оспы и опоясывающего лишая, Эпштейн–Барр-вирус, цитомегаловирус. Являясь аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанидина, нормального компонента ДНК, ацикловир воспринимается энзимами вирусов простого герпеса в качестве субстрата для их размножения, чего нельзя сказать об энзимах нормальной клетки. Таким образом, ацикловир ингибирует процесс размножения вирусов герпеса, но при этом минимально действует на метаболизм здоровых клеток. Данный препарат оказывает высоко избирательное воздействие на вирусы герпетической группы. Механизм этого влияния уникален, и его можно разделить на три стадии:

1. Стадия 1: поглощение ацикловира клетками, инфицированными вирусом герпеса, в значительно большей степени, чем здоровыми клетками.

2. Стадия 2: переход ацикловира в результате фосфорилирования в активную форму (ацикловир трифосфат). Присоединение трех фосфатных групп к молекуле ацикловира — трехступенчатый процесс: под воздействием вирусного фермента тимидинкиназы ацикловир превращается в монофосфат, затем к нему присоединяется вторая фосфатная группа, в результате образуя ацикловир дифосфат, который соединяется с третьей фосфатной группой благодаря киназе и превращается в ацикловир трифосфат.

Киназы клетки хозяина могут воздействовать на ацикловир только тогда, когда он переходит в ацикловир монофосфат. А для этого необходимо присутствие вирусной тимидинкиназы. В процессе фосфорилирования и перехода ацикловира в моно-, ди- и трифосфатные формы, все большее число его молекул проникает в клетку. Происходит аккумуляция фосфорилированных продуктов ацикловира инфицированными клетками.

3. Стадия 3: торможение репликации вируса герпеса ацикловир трифосфатом. Здоровые клетки, объединяя структурные элементы ДНК обычным клеточным ферментом — ДНК-полимеразой, образуют ДНК. Вирусная ДНК-полимераза отличается от ДНК-полимеразы здоровой клетки человеческого организма специфичностью субстрата. Вирусные ферменты, в отличие от ферментов здоровых клеток, воспринимают ацикловир трифосфат в качестве субстрата. Следовательно, активированный ацикловир избирательно тормозит процесс включения дезоксирибозин трифосфата в состав вирусной ДНК, то есть замедляется процесс репликации вирусов. Чтобы задержать процессы размножения клеток человеческого организма в культуре (клетки Vero), необходима в 3000 раз большая концентрация ацикловира, чем для торможения размножения вирусов герпеса.

Фармакокинетические особенности данного противовирусного препарата сводятся к следующему: частичная адсорбция из кишечника (40–55 %), увеличивающаяся при приеме таблеточной формы ацикловира с пищей; слабое связывание с белками плазмы крови (средний уровень — 16 %), на основании чего можно полагать, что ацикловир не будет «бороться» за белки плазмы с другими группами лекарственных препаратов; хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер (концентрация препарата в спинномозговой жидкости составляет 50 % от таковой в плазме крови); создание больших концентраций в различных органах и тканях (особенно важно). Максимальная концентрация ацикловира в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Период полураспада препарата — около 3 ч, при заболеваниях почек он может удлиняться до 20 ч. Ацикловир хорошо распределяется в организме, проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет. Жидкость герпетических пузырьков проходит через гематоэнцефалический барьер. При местном применении препарат незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки. Выводится ацикловир из организма в основном

через почки в неизмененном виде (при внутривенном введении — до 75 %, при пероральном приеме — только 15 %), остальная часть адсорбируется через кишечник, поэтому применять препарат следует при нормальных показателях функции почек. Нарушения функции последних предполагают обязательный контроль за уровнем клиренса креатинина сыворотки крови и коррекцию в зависимости от показателя дозы препарата.

Побочные эффекты: хорошо переносится пациентами, однако иногда может вызывать тошноту, рвоту, жидкий стул, повышение активности ферментов печени, уровня билирубина, аллергические проявления. В результате кристаллизации препарата в почечных канальцах, чаще после внутривенного введения, возможно развитие обратимой нефропатии. Для ее профилактики необходимы достаточная гидратация (из расчета 1 л жидкости на 1 г ацикловира), медленное введение препарата (скорость не более 6 мг/мл/ч), уменьшение дозы у пациентов с почечной недостаточностью.

Взаимодействия: сочетание с ацикловиром антибиотиков аминокликозидной группы приводит к увеличению нефротоксичности, с зидовудином — повышение нейротоксичности, с циметидином — повышение концентрации ацикловира.

Клинический эффект ацикловира зависит от времени начала терапии и заключается в предупреждении образования новых элементов сыпи, уменьшении вероятности кожной диссеминации, висцеральных осложнений, генерализации процесса, ускорении образования корочек, ослаблении боли. Кроме этого, препарат обладает иммуностимулирующей активностью. Все фирменные варианты ацикловира одинаковы по механизму действия, фармакокинетическим и фармакодинамическим особенностям, побочным эффектам.

У детей при использовании дозы ацикловира 80 мг/кг/сут токсических действий не выявлено. Внутривенно ацикловир применяют с особой осторожностью у новорожденных в связи с обусловленным возрастом снижением клиренса. Период полувыведения и клиренс ацикловира, вводимого внутривенно детям старше года, сходен с таковым у взрослых с нормальной функцией почек. Местные формы выпуска — мази и кремы — могут быть 2, 3 и 5%-ной концентрации. На слизистые оболочки как у взрослых, так и у детей могут применяться только 2 и 3%-ные лекарственные формы, 5%-ные препараты ацикловира могут быть использованы для нанесения на поверхность кожи.

Видарабин в настоящее время применяется редко. Активен в отношении тех же самых вирусов, что и ацикловир, но по эффективности уступает. Фармакологическое действие видарабина заключается в угнетении активности ДНК-полимеразы и нарушении синтеза вирусной ДНК. Его вводят с большим количеством жидкости парентерально. Из-за

побочных действий, оказываемых препаратом в больших дозах (более 30 мг/кг/сут), может проявиться тромбоцитопения и лейкопения.

Валацикловир — это L-ваниловый эфир ацикловира, предназначенный для приема внутрь. В печени препарат превращается в ацикловир. Имеет в 3 раза более высокую биодоступность в сравнении с ацикловиrom. Клинический опыт применения валацикловира у детей моложе 12 лет отсутствует.

Пенцикловир фосфорилируется в клетках, превращаясь в трифосфат, который угнетает репликацию вирусной ДНК. При приеме внутрь имеет очень низкую биодоступность (5 %), поэтому применяется у детей только местно. Не рекомендуется наносить на кожу около глаз и слизистые оболочки. Детям с ослабленным иммунитетом препарат назначают с повышенной осторожностью.

Фамцикловир по структуре является пролекарством пенцикловира. При приеме внутрь метаболизируется в пенцикловира диацелат, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Биодоступность препарата при приеме натощак составляет 70–80 %. Период полувыведения — 2 ч. Назначается детям старше 12 лет.

Белорусским заводом медпрепаратов создан и внедрен в медицинскую практику препарат **Нуклеавир**, являющийся фосфатом циклоцитидина. Доклинические и клинические исследования позволяют утверждать об антигерпетической эффективности препарата, отсутствии выраженных побочных действий при его местном (3%-ная глазная мазь) применении.

Использование противовирусных препаратов не ведет к полному излечению, так как вирус герпеса сохраняется в организме в неактивной форме.

При поражениях кожи и слизистых оболочек, кроме указанных препаратов, местно можно применять мази — бонафтоновую, алпизариновую, оксолиновую, теброфеновую и др.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

К ацикловиру близки по структуре, механизму действия и активности в отношении тех же вирусов, но в другой последовательности (цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, вируса опоясывающего лишая и простого герпеса) другие противовирусные препараты — **ганцикловир**, **валганцикловир**, **фоскарнет**. Их используют для лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции или против герпетических вирусов, резистентных к ацикловиру.

Противоцитомегаловирусные препараты

Препарат	Показания	Дозировки
Ганцикловир: фл. 500 мг, капсул. 250 мг	Приобретенная тяжелая форма ЦМВ-инфекции, тяжелая форма ветряной оспы	10 мг/кг/сут в/в через 12 ч (вводить 60–120 мин), курс — 10 дней, затем 5 мг/кг 1 раз/сут (14–21 день), можно в такой же дозе назначить внутрь
Фоскарнет натрий: фл. 6 и 12 г	ЦМВ-инфекция, врожденный СПИД	Начальная доза — 180 мг/кг/сут через 8 ч и поддерживающая доза 90 мг/кг/сут через 24 ч в вену (10–14 дней)
Цитотект (иммуноглобулин против ЦМВ): амп. 5, 10, 20 мл	ЦМВ-инфекция (профилактика и лечение)	Для профилактики — 1 мл/кг на одно введение, для лечения разовая доза — 2 мл/кг каждые 2 дня до исчезновения симптомов болезни
Циклоферон (индуктор интерферона): фл. 250 мг	ЦМВ-инфекция	По схеме: в/м 10 мл/кг
Валганцикловир: табл. 0,45 г	ЦМВ-инфекция	Терапия ЦМВ-ринита: 0,9 г каждые 12 ч в течение 3 нед.

Для проявления активности **ганцикловира** необходим фермент ганцикло-вирциклаза. Он имеется в цитомегаловирусе, благодаря чему ганцикловир, включившись в цикл размножения этого вируса, способен прервать его репликацию в клетке хозяина. Ганцикловир выпускается только в двух формах: в виде сухого вещества для внутривенного введения во флаконах и в виде капсул. Биоусвоение капсульных форм препарата очень низкое (9 %). По этой причине капсулы на сегодняшний день перестали применяться.

Показания. Назначать внутривенную форму ганцикловира детям младше 12 лет можно только в тех случаях, когда предполагаемая польза от проводимой терапии превышает риск развития побочных эффектов. Показанием к применению ганцикловира является цитомегаловирусная инфекция с угрозой жизни или зрению ребенка на фоне снижения иммунитета при нормальной функции почек. Очень редко у детей препарат используется для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации печени, почки, легкого, сердца, костного мозга.

Перед внутривенным введением сухое вещество (фл. 500 мг) ганцикловира растворяют в 100 мл базисного раствора (физиологический раствор, 5%-ная глюкоза, раствор Рингера) и в дозе 5 мг/кг массы тела вводят медленно (в течение 1 ч). Повторить введение этой дозы можно через 12 ч. Раствор для инфузий необходимо хранить в холодильнике. Он должен быть использован в течение 24 ч после разведения. Рекомендуется

начальную дозу рассчитывать по 10 мг/кг/сут, затем перейти на поддерживающую дозу: 6 мг/кг 5 раз/нед. или по 5 мг/кг ежедневно.

Препарат вызывает большое количество **побочных эффектов**: негативно действует на систему кроветворения (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, эозинофилия), сердечно-сосудистую систему (аритмии, артериальная гипертензия), центральную нервную систему (атаксия, кома, бессонница, спутанность сознания, головная боль, нервозность, парестезии, психозы, судорожные припадки), желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота, сухость во рту, диарея, метеоризм, изменение функции печени), мочевыделительную систему (гематурия, повышение уровня креатинина крови и мочевины в плазме), вызывает нарушение обмена глюкозы (гипогликемия), дерматологические изменения (сыпь, крапивница, аллопеция), прочие осложнения (отеки, флебиты и т. д.).

Назначая ацикловир и ганцикловир, врач должен контролировать концентрацию креатинина, или клиренс креатинина (КК), сыворотки крови каждые 2 нед. лечения и соответственно корректировать дозировку препарата. Кроме того, следует предотвращать вдыхание и контакт инфузионных форм данных препаратов с кожей и слизистыми оболочками. При нейтропении менее 500 клеток в 1 мкл и тромбоцитопении менее 25 000 в 1 мкл ганцикловир нужно отменить.

Сочетания с другими препаратами. Для предотвращения токсических влияний необходимо избегать совместного назначения данного препарата с циклоспорином, амфотерицином (повышается риск появления судорог), триметопримом, бисептолом, винкристином, винбластином. Больным с почечной недостаточностью следует уменьшить дозу препарата, исходя из содержания креатинина в сыворотке крови. Противопоказаниями к назначению ганцикловира у детей являются нейтропения (менее 500×10^9 л), врожденная и неонатальная цитомегаловирусная инфекция, повышенная чувствительность к препарату.

Фоскарнет активен практически в отношении всех герпес-вирусов, а также вирусов иммунодефицита. Избирательно препарат накапливается в центральной нервной системе и глазах. Ведущим показанием для его назначения является ретинит цитомегаловирусной этиологии, а также резистентные к ацикловиру случаи заболеваний, вызываемых вирусами простого герпеса, ветряной оспы и опоясывающего лишая. Фоскарнет применяется только внутривенно. Длительность инфузии разведенного препарата 60 мин, но при этом необходимо учитывать, что его концентрация в растворителе не должна превышать 24 мг/мл при введении в центральную вену и 12 мг/мл — в периферическую вену. Из побочных действий, оказываемых фоскарнетом, следует отметить его влияние на метаболизм Са, Mg, К, Р и нефротоксичность (осаждается в канальцах почек, костях).

Валганцикловир — пролекарство ганцикловира. Быстро и почти полностью преобразуется в ганцикловир, биодоступность при приеме таблеток в 8–10 раз выше, чем у капсульных форм ганцикловира. Основным показанием для использования валганцикловира является профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов и лечение цитомегаловирусного ретинита у больных СПИДом. Безопасность и эффективность применения данного препарата у детей не были установлены. Для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции можно также использовать цитотек (иммуноглобулин против ЦМВ) и циклоферон (индуктор интерферона).

Циклоферон — низкомолекулярный индуктор интерферона, обладающий противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и антихламидийной активностью. Выпускается в ампулах в виде 12,5%-ного раствора по 2 мл и в таблетках по 0,15 г, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Показан детям с 4-летнего возраста для лечения вирусных гепатитов А, В, С, Д, ЦМВ-инфекции. Детям циклоферон назначают внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут в терапевтической дозе 6–10 мг/кг по схеме в зависимости от этиологии болезни.

Фармакологи России зарегистрировали и с 2007 г. стали использовать и в детской практике (с 12-летнего возраста) растительный препарат **панавир** — высокомолекулярный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов (очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*). Выпускается данное лекарственное средство во флаконах для внутривенного использования (0,04 мг/мл по 5 мл) и в ампулах (0,1 мг/мл и 0,2 мг/мл по 1 мл). Обладая противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, показан для лечения:

- герпесвирусных инфекций различной локализации (рецидивирующий генитальный герпес, герпес Зостер, офтальмогерпес);
- вторичных иммунодефицитных состояний на фоне инфекционных заболеваний;
- ЦМВ-инфекции;
- папилломавирусной инфекции в комплексной терапии;
- клещевого энцефалита в комплексной терапии.

Детям с 12 лет назначается в дозе 100 мкг внутривенно 1 раз/сут. При лечении герпесвирусных инфекций и клещевого энцефалита панавир применяют двукратно с интервалом в 48 или 24 ч. При необходимости через месяц курс лечения можно повторить. Цитомегаловирусная и папилломавирусная инфекции предполагают применение препарата трехкратно в течение первой недели с интервалом в 48 ч и двукратно в течение второй недели — 72 ч.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР

Аналоги нуклеозидов, такие как ацикловир и ганцикловир, а также ингибиторы полимеразы, представителем которых является фоскарнет, воздействуя на прекращение вирусной репликации и уменьшение выделения вируса со слюной, не оказывают клинического эффекта на тяжесть и продолжительность симптомов инфекционного мононуклеоза. Это, возможно, связано с тем, что клинические симптомы при инфекционном мононуклеозе обусловлены не столько вирусной репликацией, сколько опосредованной поликлональной гуморальной и клеточной иммунореактивностью. Тем не менее, имеются отдельные указания, что комплексное применение данных препаратов при лечении ВЭБ-ассоциированных патологических состояний дает эффект, тем более что *in vitro* эти препараты подавляют репликацию ВЭБ. Показанием для лечения инфекционного мононуклеоза противовирусными препаратами являются тяжелое, осложненное течение болезни, необходимость профилактики ВЭБ-ассоциированной В-клеточной лимфопрлиферации у иммуноскомпрометированных пациентов, лейкоплакия, ассоциированная с ВЭБ. При наличии показаний ацикловир можно назначать внутрь в дозе 40–80 мг/кг/сут через 6 ч в течение 5–7 дней. Но при поражениях нервной системы следует использовать внутривенный способ введения препарата в дозе 30 мг/кг/сут через 8 ч в течение 5 дней. В комплексной терапии при данной вирусной патологии можно также применять иммуноглобулины для внутривенного введения («Sandoglobulin», «Alphaglobin», «Venimmun»), в которых содержатся и антитела к вирусу Эпштейна–Барр (в альфаглобулине титр антител 1 : 320). Эти иммуноглобулины назначаются в разовой лечебной дозе 0,2–0,4 г/кг в виде 3 или 6%-ного раствора внутривенно капельно. Начальная скорость введения 3%-ного раствора — 10–20 кап./мин, через 15 мин ее можно увеличить до 20–30 кап./мин, а через 30 мин — до 40–50 кап./мин. Выпускаются препараты иммуноглобулинов в виде сухого порошка по 0,5, 1, 3, 6 г во флаконах с прилагающимся раствором для разведения.

В последние годы все чаще для лечения данной патологии стали применять рекомбинантные альфа-интерфероны («Интрон А», «Роферон А», «Реоферон») в разовой дозе 1–3 млн МЕ внутримышечно в течение 5–7 дней или через день. При хронической активной ВЭБ-инфекции доза препарата может быть до 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю курсом 12–36 нед.

В качестве индуктора интерферона при тяжелом течении ВЭБ-инфекции можно применять циклоферон в дозе 6–10 мг/кг/сут внутривенно или

внутримышечно по схеме, аналогичной таковой при цитомегаловирусной инфекции.

Перспективно также использование гроприносина (инозин пранобекса) для лечения инфекционного мононуклеоза в дозе 50–100 мг/кг/сут в 3–4 приема в течение 8 дней.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Интерферон — это гликопротеин, образующийся в культурах лейкоцитов человека (альфа-интерферон) или фибробластов (бета-интерферон), либо из Т-клеток в результате реакции на митогены (гамма-интерферон). По способу получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластные и рекомбинантные интерфероны. Данные препараты отличаются друг от друга молекулярной массой, устойчивостью к нагреванию, антигенными свойствами. Как противовирусные используются рекомбинантные альфа-интерфероны. Они обладают основными свойствами природных интерферонов человека, индуцируют в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируют ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вирусов или уничтожение инфицированных ими клеток. Лейкоцитарный интерферон угнетает различные РНК- и ДНК-содержащие вирусы, подавляя синтез вирусных белков, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную цитотоксичность натуральных киллеров, повышает противоопухолевой эффект. Взаимодействуя с родственными ему рецепторами на поверхности клетки, он инициирует сложную цепь изменений, в частности, предотвращает репликацию вирусов в клетке, тормозит пролиферацию клеток, оказывает иммуномодулирующее действие.

Препараты интерферона плохо проникают через клеточные мембраны и гистогематические барьеры, быстро инактивируются ферментами тканей; при местном применении плохо проникают в кровь, поэтому для поддержания терапевтических концентраций их следует вводить в значительных дозах с целью получения лечебного эффекта. При вирусных менингитах и гепатитах интерферон необходимо вводить внутривенно капельно в течение 2–3 ч. При непрерывном внутривенном вливании в плазме крови постепенно создаются высокие его концентрации. Максимальная концентрация препарата после однократного внутривенного введения возникает сразу, но быстро снижается. При внутримышечном и особенно подкожном введении концентрация интерферона в крови значительно ниже, чем при внутривенной инъекции, но снижается она более длительно. В случае интраназального введения эффект наступает только в носоглотке, в кровь препарат не всасывается и не вызывает каких-либо осложнений. Онкологические больные, получающие препараты интерфе-

рона, реже болеют ОРВИ. Включение реаферона в комплексную схему лечения способствует сокращению сроков обострения хронических неспецифических заболеваний легких у детей на 7–10 дней, удлиняет ремиссию заболевания на 3–4 мес. и повышает противовирусную резистентность при контакте с больными ОРВИ. Усилению эффективности интерферонотерапии способствует одновременное назначение антиоксидантов: витамина Е (по 12,5 мг/кг/день) и аскорбиновой кислоты (по 50 мг ежедневно). Для детей предпочтительнее ректальный способ введения реаферона (100 000–150 000 МЕ три раза в день).

При парентеральном введении препарата возможны **побочные эффекты**. Чаще они заключаются в повышении температуры тела через 4–6 ч после инъекций препаратов в высоких дозах. Кроме того, могут быть тошнота, рвота, угнетение кроветворения. У многих больных развивается гриппоподобный синдром в виде повышения температуры, озноба, мышечных и суставных болей, потливости. Большие дозы интерферона могут стать причиной последующего развития аутоиммунных заболеваний типа красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии и т. п.

Показания для назначения интерферонов: хронические гепатиты В, С, Д, острый гепатит С. Следует ожидать наибольшего эффекта от лечения интерферонами в следующих случаях: длительность заболевания менее 5 лет, отсутствие гистологических признаков цирроза печени, уровень АлАт и АсАт не более 3 норм, нормальные цифры сывороточного железа. Альфа-интерферон не рекомендуется детям до 1 года.

Противопоказаниями для парентерального назначения препаратов интерферона у детей являются повышенная чувствительность к данным препаратам, выраженные нарушения функций почек, органов кроветворения, печени (в том числе, цирроз печени), заболевания сердечно-сосудистой системы, патология центральной нервной системы (особенно при наличии эпилепсии), лечение хронического гепатита иммунодепрессантами (исключение — короткий курс стероидной терапии), низкая цитолитическая активность хронического гепатита.

Взаимодействия: альфа-интерферон ингибирует макросомальные ферменты печени (цитохром Р 450). Усиление нейротоксичности, гематотоксичности и кардиотоксичности отмечается при сочетании интерферонов с алкоголем, наркотическими, снотворными, седативными препаратами.

Препараты интерферона в настоящее время широко применяются при самой разнообразной патологии, но наиболее часто при вирусных гепатитах В, С, Д как в остром периоде болезни, так и при хронических формах. Дозировки препаратов представлены в табл. 4.

Препараты интерферона, применяемые в педиатрии

Препараты	Показания	Дозировки
Альфа-2а-интерфероны: реаферон: порошок для инъекций, амп. 1 мл — 1 млн МЕ; роферон-А: порошок во фл. по 3, 9, 18 млн МЕ, шприц-тюбик по 3, 4, 5, 6, 9 млн МЕ	Гепатит В, С. Хронический гепатит В, С	Детям старше года 3–6 млн МЕ/м ² на поверхность тела 3 раза/нед. подкожно или внутримышечно в течение 6, 9, 12 мес.
Альфа-2в-интерфероны: реальдирон: сухое вещество в амп. по 1, 3, 6 млн МЕ; интрон-А: порошок для инъекций во фл. по 3, 5, 10, 30 млн МЕ	Гепатит В острый. Гепатит В хронический. Гепатит В, С, Д хронический	В/мышечно и подкожно по 1 млн МЕ 1 раз/день (5–6 дней). В/мышечно, подкожно по 3 млн МЕ 3 раза/нед. (6 мес.) Подкожно по 5 млн МЕ/кг 5 раз/нед. (6 мес.)
Альфа-2-интерфероны: берофор: глазные капли	Вирусные поражения глаз	Субконъюнктивально, местно
Бета-интерфероны: ребифор: порошок для инъекций, амп. 3 млн МЕ, порошок для приготовления глазных капель, фл. 600 000 МЕ, мазь глазная 5 г в шприце	Герпетическая инфекция, ветряная оспа. Герпетические и аденовирусные поражения глаз	Назначается по схеме
Гамма-интерфероны: имукин: сухое в-во для инъекций, фл. 3 млн МЕ	Гепатит В, Д, цирроз печени, вирусные заболевания глаз	Дозу подбирают в каждом конкретном случае в зависимости от нозологии и переносимости (у детей применяется редко)

Курс лечения хронических гепатитов препаратами интерферона от 6 до 12 мес. В процессе лечения необходимо контролировать ПЦР для выявления времени окончания репликации вирусов гепатита в организме больных, нормализации уровня аминотрансфераз и улучшения гистологической картины в печени.

Схема применения одного из рекомбинантных препаратов интерферона — виферона в свечах (содержит 500 тыс. МЕ или 1 млн МЕ и витамины С, Е): детям до 4 лет — по 500 тыс. МЕ, после 4 лет — по 1 млн МЕ 2 раза/день. В течение первых 2 нед. ежедневно, а затем через день в течение 5,5 мес. при 6-месячном курсе лечения или 8,5 мес. при 9-месячном.

Установлено, что иммунопрофилактика иммуноглобулинами подавляет систему интерферона, поэтому оптимальный лечебно-профилактический эффект может быть достигнут путем комбинирования иммуноглобулинов с предварительно введенными препаратами интерферона.

В настоящее время проводится комплексная терапия хронического гепатита В с использованием ламивудина — аналога нуклеозидов — в до-

зе 3 мг/кг (не более 0,1 г) 1 раз/сут в течение года у детей старше 2 лет. При хроническом гепатите С используется комплексная терапия с рибавирином в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки внутрь. Курс лечения — не менее 24 нед. Монотерапия рибавирином не приводит к элиминации вируса, но в сочетании с интроном А у 40 % больных значительно улучшает лабораторные показатели.

Не менее эффективно и применение различных по механизмам основного воздействия групп препаратов, которых объединяет свойство — оказывать стимулирующее действие на продуцирование интерферона в организме. Так называемые **индукторы интерферона** (кофеин, дибазол, полудан, инозин пранобекс, неовир, циклоферон, тиролон) обладают антитуморогенными, противовирусными, иммуномодулирующими свойствами и пригодны для профилактики и лечения вирусных инфекций. В педиатрической практике десятки лет дибазол использовался в качестве индуктора интерферона. Детские таблетки дибазола содержат 4 мг препарата. Необходимо помнить, что в женском молоке и молозиве содержатся интерферон и иммуноглобулин А. Интраназальное введение молока матери издавна используется для профилактики респираторных инфекций у новорожденных и грудных детей. В последнее время начинают все чаще применять для лечения не только взрослых, но и детей более современные индукторы интерферона: циклоферон, неовир, полудан, тиролон, инозин.

Циклоферон — основной активный компонент — акридонуксусная кислота, оказывающая иммуностимулирующее, противовирусное и противовоспалительное действие. У детей старше 4 лет используется в составе комплексной терапии при вирусных гепатитах (А, В, С, Д), герпетической и ВИЧ-инфекциях. Побочные реакции проявляются в виде аллергической патологии. Назначается детям внутримышечно или внутривенно 1 раз/сут из расчета суточной дозы 6–10 мг/кг по схеме. При заболеваниях щитовидной железы лечение следует проводить под контролем эндокринолога. Лечение герпетических и цитомегаловирусных инфекций наиболее эффективно в начальной стадии заболевания.

Тиролон (амиксин) — низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона ароматического ряда, относится к классу флуоренонов. Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой желтого цвета, по 0,06 г активного вещества. Установлено, что препарат индуцирует образование интерферона как первого, так и второго типов. Время максимального ответа — 10–18 ч. В проведенных клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность использования препарата у детей с аллергической патологией и ОРВИ. Его применение способствовало уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов. Назначается препарат по 0,06 г 1 раз/день после

еды на 1, 2, 4-й день от начала респираторной инфекции (курсовая доза — 0,18 г).

Полудан — лиофилизированный порошок для приготовления раствора. Содержит комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот. Приготовленный раствор препарата используется субконъюнктивально по 1–2 кап. 4–6 раз/сут, курс лечения — 7 дней.

Инозин пранобекс (гроприносин) — это соединение инозина с пропанолбензоатом, оказывающее иммуномодулирующее, противовирусное действие. Стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов, повышая неспецифическую реактивность организма. Одновременно блокирует размножение вируса путем повреждения его генетического аппарата. Эти свойства инозина пранобекса уменьшают клинические проявления вирусных заболеваний и ускоряют реконвалесценцию. Назначается препарат детям при опоясывающем лишае, простом герпесе, при вирусных инфекциях на фоне иммунодефицита внутрь в дозе 50 мг/кг, разведенной на 3–4 приема, курс лечения — 5–8 дней. Противопоказан препарат больным с гиперчувствительностью, подагрой, мочекаменной болезнью.

Разрабатывается также способ применения иммуномодуляторов типа ронколейкина (рекомбинантная форма интерлейкина-2 человека), которые усиливают противовирусный иммунный ответ.

Таким образом, разработка методов промышленного получения препаратов интерферона, индукторов интерферона и иммуномодуляторов позволила приблизиться к решению вопросов этиотропного лечения хронических форм гепатитов В, С, D, других вирусных инфекций, а также злокачественных новообразований.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Дети значительно чаще, чем взрослые, болеют ОРВИ. Ежегодно фиксируется 1–2 случая респираторной инфекции у каждого ребенка. По данным ВОЗ, от респираторных инфекций каждый год погибает 8–10 млн людей Земного шара, преимущественно детей.

Для проведения специфической антивирусной химиотерапии у детей разработан и налажен выпуск ряда селективных химиопрепаратов. Имеются 2 группы противогриппозных препаратов: блокаторы М2-каналов — амантадин и римантадин и ингибиторы вирусной нейраминидазы — занамивир и озелтамивир. В России разработан арбидол. Они не влияют на проникшие в клетку вирусы, но блокируют места их связывания с поверхностью клеточной мембраны. Такие пероральные формы противогриппозных препаратов как рибавирин (вирозол), амантадин, дейтифорил,

арбидол и другие применяются не только для профилактики заболевания, но и для облегчения течения патологического процесса, уменьшения количества и степени тяжести осложнений (табл. 5).

Таблица 5

Препараты для лечения респираторных вирусных инфекций у детей

Препарат	Показания	Дозировка
Римантадин: таб. 50 мг, сироп 50 мг в 5 мл, порошок по 50 мг	Грипп А	Детям от 1 года до 7 лет по 50 мг 1 раз/день, 7–10 лет — по 50 мг 2 раза/день, детям старше 7 лет — по 50 мг 3 раза/день, 11–14 лет — по 50 мг 3 раза/день (5 дней после еды)
Рибавирин (виразол): фл. 6 г, аэрозоль, табл. 200 мг	Грипп А, В, аденовирусная инф., Р-С-вирусы (тяжелые формы), лихорадка Ласса	Аэрозоль в концентрации 20 мг/мл: суточная доза — 6–10 мг/кг, курс — 5–6 дней, другие схемы лечения разрабатываются
Гриппферон: капли в нос	Профилактика и лечение гриппа, аденовирусная инфекция	Интраназально
Реаферон-ЕС-липид для приема внутрь	Лечение и профилактика гриппа, ОРВИ, хронического гепатита В	Детям от 3 до 15 лет по 0,25 млн МЕ внутрь 2 раза/сут, для профилактики — 0,25 млн МЕ 1 раз/сут
Оксолин, флореналь, бонафтон и другие местные противовирусные мази	Грипп А, В, С, ОРВИ	Интраназально
Арбидол: табл. 0,1 г, капс. 0,05; 0,1 г	Грипп А, В	Прием внутрь детям 2–6 лет для лечения по 0,05 г каждые 6 ч (5 дней), для профилактики — 0,05 г/сут (10–14 дней). Детям 6–12 лет для лечения 0,1 мг каждые 6 ч (5 дней), для профилактики — 0,1 г/сут (10–14 дней). Старше 12 лет — по 0,2 г 4 раза/сут (5 дней) для профилактики и 10–14 дней для лечения

Препараты для лечения респираторных вирусных инфекций у детей:

1. Блокаторы М2-каналов.

Были открыты в 1960 г., появились в продаже в начале 1980 г. Они представляют собой С-10 трициклические первичные амины, которые оказывают действие на М2-ионные каналы, в результате чего нарушается высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса в клетке хозяина. М2-каналы имеются только в вирусах гриппа А, поэтому ингибиторы М2-каналов не эффективны при гриппе В. Доказано что данная группа препаратов быстро формирует устойчивые штаммы вируса гриппа, поэтому некоторые страны мира отказались от ее использования.

Противогриппозные таблетки данной группы (**римантадин**) принимаются с пищей. Они, потенцируя эффекты эндогенного дофамина, преимущественно в ЦНС, могут вызвать у ребенка бессонницу, раздражительность, головную боль, нарушение зрения, тремор, судороги. Их можно использовать детям с 1-го года жизни. Противопоказаны страдающим заболеваниями ЦНС, сопровождающимся возбуждением (эпилепсия и т. п.). Римантадин может быть использован не только для профилактики и лечения вирусов гриппа А, но и для профилактики развития клещевого энцефалита после обнаружения на теле клеща. Период полувыведения римантадина — 1–1,5 сут.

Рибавирин угнетает синтез РНК и ДНК более чем 20 вирусов, но клинически применяется в основном в виде ингаляционного введения при тяжелом течении респираторно-синтициальной инфекции у младенцев и детей, а также при лихорадке Ласса. При тяжелых формах Rs-инфекций препарат распыляют через кислородную маску в течение 12–18 ч/сут (5–7 дней). При назначении рибавирина в таблетках или при внутривенном введении при лихорадке Ласса может быть угнетение костномозгового кроветворения с транзиторной анемией, заболеваниями ЦНС (эпилепсия и др.). Рибавирин для ингаляционного применения может использоваться только в специализированных отделениях, так как обладает тератогенным действием.

Мазевые формы противогриппозных препаратов, такие как оксолиновая (0,25 и 0,5%-ная), теброфеновая, флореналева, альпизариновая мази наносятся на слизистые носа 2–3 раза/день. У некоторых детей они могут оказать раздражающее действие на слизистые, спровоцировать кашель, чихание. У детей предпочтение отдается ингаляционному способу применения (виразол) и местному в виде мазевых аппликаций. Риодоксоловая мазь (0,25 %) и теброфеновая (0,5 %) могут также применяться у детей для местного лечения при герпетической инфекции, кандиломатозе кожи (бородавки) и лишае.

2. Ингибиторы нейроаминидазы.

При ингибировании нейроаминидазы нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.

Озелтамивир хорошо всасывается в ЖКТ, в печени превращается в активный метаболит. **Заламивир** обладает низкой биодоступностью при приеме (используется ингаляционно). Выводятся оба препарата с мочой. Период полувыведения заламивира — 2,5–5 ч, озелтамивира — 7–8 ч. Показаниями для назначения препаратов являются профилактика и лечения гриппа А и В. У детей до 7 лет заламивир не применяется. Быстро начатое

лечение озелтамивиром позволяет добиться максимального эффекта. Переносимость препарата хорошая. В клинических исследованиях самым частым нежелательным явлением была непродолжительная рвота. Зарегистрированный положительный момент при использовании препарата — улучшение функции дыхания у детей с бронхиальной астмой. Судороги (как при использовании римантадина) даже у детей с сопутствующей эпилепсией или судорожным синдромом зафиксированы не были.

Рекомендуемые лечебные и профилактические дозы озелтамивира в различных возрастных группах представлены в табл. 6.

Таблица 6

Лечебные и профилактические дозы озелтамивира

Пациенты	Дозировки		
	Лечение (5 дней)	Профилактика после контакта (10 дней)	Сезонная профилактика (до 6 нед.)
Взрослые и подростки (старше 13 лет) и дети весом более 40 кг	75 мг 2 раза/сут	75 мг 1 раз/сут	75 мг 1 раз/сут
Дети с массой тела:			
менее 15 кг	30 мг 2 раза/день	30 мг 1 раз/день	30 мг 1 раз/день
15–23 кг	40 мг 2 раза/день	40 мг 1 раз/день	40 мг 1 раз/день
23–40 кг	60 мг 2 раза/день	60 мг 1 раз/день	60 мг 1 раз/день

Механизм действия **арбидола** не известен. Показаниями для его применения являются профилактика и лечение гриппа вирусов А и В. Арбидол довольно быстро всасывается, максимальная концентрация через 1–1,5 ч частично метаболизируется в печени, 40 % выводится в неизменном виде. Период полувыведения — 17 ч. Детям до 2 лет не назначают, от 2 до 6 лет применяется только для лечения гриппа. Арбидол эффективен в комплексной терапии рецидивирующего герпеса, так как препарат обладает интерферониндуцирующим и иммуномодулирующим действиями.

Реаферон-ЕС-липид содержит в одном флаконе альфа-2-интерферон человеческий рекомбинантный в количестве 500 000 МЕ, витамины Е (в дозе 10 мг) и С (1,5 мг) и оказывает противовирусное и иммуностимулирующее действие, обусловленное наличием альфа-интерферона. Применяется для лечения острого и хронического гепатита В, для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, также при рецидивирующем герпесе.

**ДРУГИЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

Эффективность большинства рекламируемых лекарственных средств для профилактики вирусных инфекций и гриппа неоправданно оптимистична: часть препаратов тщательно не исследовали, а в отношении неко-

торых, например, препаратов эхинацеи, высоких доз аскорбиновой кислоты положительных результатов получено не было.

В последние годы интенсивно развивается новое направление — нетрадиционная химиотерапия вирусных инфекций. **Ингибиторы протеолиза** снижают активность процесса депротеинизации вируса мембранами чувствительных клеток, и тем самым увеличивают в популяции вирусов удельный вес ее неинфекционной части и противостоят присоединению бактериального инфицирования. Благодаря этому сокращается время обнаружения вирусного антигена в верхних дыхательных путях при ОРВИ. Вирусы гриппа и других ОРВИ активизируют протеолитические системы хозяина, что в свою очередь способствует развитию, генерализации и утяжелению инфекционного процесса. Ингибиторы протеолиза, воздействуя как на этиологический фактор, так и на патогенетические механизмы, способны предотвратить развитие инфекции. В клинической практике широко применяются как естественные (апротинин), так и синтетические (эпсилон-аминокапроновая, парааминометилбензойная кислоты) ингибиторы протеолиза. Апротинин детям назначается в дозе 20 000 ЕД на кг массы тела в сутки, эпсилон-аминокапроновая кислота — в дозе 100 мг/кг массы тела в сутки, парааминометилбензойная кислота (амбен) — по 100 мг/сут. Ингибиторы протеолиза применяются как парентерально, так и перорально. Включение их в комплекс лечения гриппа, парагриппа и других ОРВИ у детей раннего возраста обуславливает укорочение периода гипертермии, токсикоза, бронхиальной обструкции, предупреждение геморрагического синдрома, уменьшение числа осложнений. Прежде всего показаны эти препараты детям, часто болеющим ОРВИ с осложненным течением заболевания. Так как у пациентов стабильно повышена активность ферментов протеолиза, это способствует структурным нарушениям соединительной ткани и паренхимы легких с последующим пневмосклерозом и пневмофиброзом особенно у детей с врожденной патологией легких. При ингаляционном введении ингибиторы протеолиза легко проникают в дистальные отделы органов дыхания вплоть до альвеолярного эпителия, поэтому данный способ наиболее предпочтителен в педиатрической практике.

Такие ферментные препараты, как **рибонуклеаза** и **дезоксирибонуклеаза**, обладают способностью разрушать нуклеиновые кислоты и таким образом задерживать размножение ряда РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Обычно применяют их у детей местно на слизистую носа в виде капель или аэрозолей (25 мг препарата растворяют в 4 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 0,5%-ном растворе новокаина). При отитах 0,5%-ный раствор можно закапывать в ухо. При местном использовании препаратов в отдельных случаях бывают аллергические реакции. У больных бронхиальной астмой могут учащаться приступы, что требует пере-

рыва в лечении данным препаратом или полной его отмены. Исключительно редко у детей применяется внутримышечный способ введения (при клещевом энцефалите, тяжелых формах герпетической инфекции, остром вирусном гепатите, паратифной инфекции).

Во время острых респираторных заболеваний резко возрастает захват **аскорбиновой кислоты** лейкоцитами, что продолжается и в течение 3 нед. после исчезновения симптомов болезни. Вирусные инфекции, особенно при наличии геморрагических явлений (корь, грипп, краснуха и т. д.), являются основанием для назначения аскорбиновой кислоты в суточной лечебной дозе до 1 г (детям старше 3 лет). Для этих целей могут быть использованы таблеточные формы (по 0,025, 0,05, 0,1 г, ампульные — 5%-ный раствор витамина С), сироп плодов шиповника, таблетки из витаминов С и Р с шиповником. В период вирусных заболеваний актуально назначение и витаминов группы В (В1, В2, В5, В6), витаминов А, РР и др.

Основную роль в профилактике и дополнительную в терапии могут играть официальные противовирусные **препараты растительного происхождения**, в частности, госсипол (препарат из семян и корней хлопка), гипорамин (препарат из листьев и плодов облепихи), эвкалипт (эмульсия камфорного древесного соснового масла для ингаляций и ванн), хелепин (очищенный экстракт из наземной части растения леспедецы), алпизарин (трава копеечника альпийского), флакозид (листья бархата амурского). Данные препараты употребляют в виде растворов, ингаляций, используют для добавления в ванны. Кроме того, для фитотерапевтического, потогонного и жаропонижающего действия у детей во время ОРВИ можно использовать **отвары** или **настои** коры ивы, плодов малины, цветов липы и т. д. Богатым содержанием витаминов обладают плоды шиповника, облепихи, плоды и листья смородины, зеленые стебли укропа. Вместе с тем больной ребенок должен получать достаточное количество жидкости, с этой целью лучше использовать крепко заваренный чай. Содержащиеся в нем танины оказывают дезинтоксикационное действие, а кофеин является индуктором интерферона и оказывает диуретическое и тонизирующее действия, потенцирует влияние жаропонижающих препаратов.

Применение синтетических противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота, метамизол, бутадиион и др.) на фоне гриппа и других форм острых респираторных вирусных инфекций чревато развитием тяжелых осложнений — носовых кровотечений, геморрагической сыпи, печеночной энцефалопатии и др.

В межэпидемический период профилактические меры в отношении вирусных инфекций основываются на назначении детям **стимуляторов иммунитета**: элеутеракокка, заманихи, аралии, китайского лимонника и др. Лекарственные формы представлены спиртовыми настойками и назначаются детям по одной капле на каждый год жизни курсом 2–3 нед.

Группа ослабленных и длительно болеющих детей 2 раза в год подлежит более активной иммуномодулирующей терапии с применением биогенных стимуляторов иммунитета — рибомунилы, бронховаксона (назначаются по схеме). Достойное место в качестве профилактического средства должен занимать чеснок (1–3 зубчика в день как отдельно, так и в составе пищи). По показаниям детям проводится и плановая вакцинация против гриппа.

Ранняя этиологическая диагностика вирусной инфекции у ребенка позволяет назначить этиотропную терапию и отказаться от излишне широкого применения антибактериальных препаратов. Но еще важнее — принять профилактические меры и не допустить заболевания вирусными инфекциями. Эффект от лечебных мероприятий будет лучше при раннем назначении. Применение лекарственных средств должно быть комплексным. Только тяжелые формы заболеваний являются показаниями для парентерального введения противовирусного препарата. Педиатр должен отдавать предпочтение ингаляционному способу введения и местному воздействию на кожу и слизистые.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ И СПИД У ДЕТЕЙ

Антиретровирусные препараты применяют для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции. Эти препараты подразделяются на 4 класса:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин, диданозикс, ставудин, ламивудин, абакавир) и комбинированные препараты (комбивир, перизивир).

2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (невирапин, ифаверин).

3. Ингибиторы протеазы ВИЧ (саквинавир, нельфинавир, лопинавир, ритонавир).

4. Ингибиторы слияния (фузии) — инфувирд (только для взрослых).

В педиатрической практике применяются не все препараты из-за высокой токсичности.

Показания для назначения антиретровирусных препаратов:

1. Лечение инфекций, вызванных ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

2. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ от матери к плоду.

3. Химиопрофилактика ВИЧ у новорожденного.

4. Профилактика парентерального заражения.

Прием препаратов не излечивает от ВИЧ, но задерживает размножение вируса и защищает иммунную систему от заражения, тем самым улучшая качество жизни больного. Разработка высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с использованием 3 и более препаратов позволяет максимально продлить жизнь больным с ВИЧ. Однажды начатое

лечение должно продолжаться годами под строгим лабораторным и клиническим контролем с ежедневным приемом препаратов в определенное время суток. Эффективность лечения контролируется определением каждые 3–4 мес. содержания в крови CD-4-лимфоцитов и вирусов. Если количество CD-4-клеток не увеличивается, а снижается, это свидетельствует о бездейственности проводимого лечения.

Особенности лечения ВИЧ у детей:

1. Применение детских лекарственных форм в виде сиропов с приятным вкусом и комбинированных препаратов.
2. Использование простых схем лечения.
3. Совместно с детьми эти же схемы лечения могут применять их родители при наличии ВИЧ у них.
4. Дозы препаратов могут быть рассчитаны как на 1 кг массы тела, так и на 1 м² поверхности тела.
5. Чаще всего используется тройная терапия (ВААРТ).

В схему первого ряда для лечения ВИЧ/СПИД у детей включают 3 препарата:

- зидовудин (ретровир);
- ламивудин (эпивир);
- невирапин (вирамун), который может заменить инфавиренц.

Об эффективности лечения судят на основании следующих показателей:

1. Клинических: обратное развитие оппортунистических инфекций (через 3 мес. от начала лечения), увеличение массы тела ребенка.
2. Лабораторных: увеличение CD-4-лимфоцитов в крови (признак редукции иммунной системы больного), снижение вирусной нагрузки до 500 копий в 1 мл, а затем (через 6 мес.) — менее 50 копий ниже определяемого этим методом уровня.

При отсутствии эффекта от применения схемы первого ряда переходят на другую с использованием абакавира, диданозина, лопинавира (ритонавира).

Лечение детей с ВИЧ/СПИД является сложной задачей и требует постоянного клинического и лабораторного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Буйко, В. П.* Современные средства и методы противовирусной терапии у детей раннего возраста, больных острыми респираторными вирусными инфекциями / В. П. Буйко, Л. А. Тилушенко, В. П. Ловицкий // Педиатрия. 1990. № 6. С. 95–100.
2. *Булгакова, В. А.* Ингибиторы нейраминидазы — новые возможности в лечении гриппа / В. А. Булгакова, Т. Б. Сенцова, И. И. Балаболкин // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 2. С. 38–47.
3. *Геппе, Н. А.* Современные аспекты лечения внутриутробной инфекции у новорожденных / Н. А. Геппе, Е. В. Меньшикова // Эпидемиология и инф. болезни. 1997. № 1. С. 23–26.
4. *Германенко, И. Г.* ВИЧ-инфекция в практике врача-педиатра : учеб.-метод. пособие / И. Г. Германенко, А. А. Астапов, В. А. Логотьюко. Минск : БГМУ, 2008. 56 с.
5. *Ершов, Ф. И.* Лекарства против вирусов / Ф. И. Ершов // *Materia med.* 1996. № 2. С. 5–13.
6. *Ивашкин, В. Г.* Результаты контролируемого исследования терапевтической эффективности интерферона-альфа-2а при хроническом гепатите С в России / В. Г. Ивашкин, В. В. Гобяков // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктол. 1997. № 7. С. 21–28.
7. *Инструкция по применению циклоферона.* Утверждена Фармакологическим государственным комитетом Минздрава России 8 октября 1998. Регистрационный номер 95/21/5.95/211/6.
8. *Клинико-иммунологическая эффективность индуктора синтеза интерферона у детей с аллергической патологией при острых респираторных инфекциях* / В. А. Булгакова [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 1. С. 33–36.
9. *Коломиец, А. Г.* Этиологическая структура респираторных вирусных заболеваний и современные возможности терапии / А. Г. Коломиец, Н. Д. Коллошцец, В. П. Ловицкий // Клиническая медицина. 1997. № 2. С. 6–12.
10. *Носик, Н. Н.* Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении «Панавира» : сб. ст. / Н. Н. Носик, Л. В. Колобухина, Л. Н. Меркулова. М., 2004. С. 7–10.
11. *Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика* : материалы науч.-практ. прогр. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2002.
12. *Применение рекомбинантного альфа-2-интерферона в виде ректальных свечей у детей с хроническим гепатитом В и С* / В. Ф. Учайкин [и др.] // Педиатрия. 1998. № 1. С. 13–21.
13. *Противовирусная терапия ОРВИ у детей* / Ф. И. Ершов [и др.] // Дет. инфекции. 2006. Т. 5. № 3. С. 56–60.
14. *Романцов, М. Г.* Иммунодефицитные состояния : коррекция циклофероном : рук. для врачей / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко. СПб., 1998. 80 с.
15. *Сорокин, Л. Я.* Актуальные вопросы клиники, лечения и профилактики инфекционных заболеваний у детей / Л. Я. Сорокин, С. Т. Безух, О. А. Аксенов. СПб., 1996. С. 34–37.
16. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлова. М., 2002. С. 145–176.
17. *Таточенко, В. К.* Медикаментозная терапия и профилактика гриппа / В. К. Таточенко // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 1. С. 86–88.

18. Учайкин, В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин. М., 1998. 809 с.
19. *A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons* / N. Kawai [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 43. № 4. P. 439–444.
20. *Antiviral activity of proteolytic inhibitor-ambenurn* / V. P. Lozitsky [et al.] // *Antiviral Res.* 1994. Vol. 23. Suppl. 1. P. 127.
21. *Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon alpha 2b* / W. H. Wilson [et al.] // *Blood.* 1996. № 87. P. 4531–4537.
22. *Chiodo, F. Varicella ion immunocomhtteir children in the first two years of life : role of triatment with oral aciclovir* / F. Chiodo, R. Manfredi, H. Anlonilli // *J. Chemother.* 1995. № 7. Vol. 1. C. 62–66.
23. *Herpes simplex virus-the most frequent isolated pathogen in the laungs of patients with severe respiratory distres* / T. Preilner [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 24. P. 283–292.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение	4
Классификация противовирусных средств.....	5
Иммуноглобулины в профилактике и лечении вирусных инфекций	6
Препараты для лечения герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса I и II типов, и ветряной оспы	8
Препараты для лечения цитомегаловирусной инфекции.....	12
Препараты для лечения инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр	16
Препараты для лечения вирусных гепатитов	17
Препараты для лечения респираторных вирусных инфекций у детей	21
Другие группы лекарственных препаратов для лечения вирусной патологии у детей	24
Препараты для лечения ВИЧ и СПИД у детей.....	27
Литература.....	29

Учебное издание

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учебно-методическое пособие

2-е издание, переработанное и дополненное

Составители: **Астапов** Анатолий Архипович,
Максименя Галина Григорьевна, **Зборовская** Анна Анатольевна

Ответственная за выпуск И. Г. Германенко
Редактор Н. В. Тишевич
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 25.06.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,7. Тираж 200 экз. Заказ 106.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.