

С.В. Ярковья, завідувачка неврологічним відділенням учбово-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорозького державного медичного університету

# Опыт применения L-аргинина у пациентов с различными синдромами дисциркуляторной энцефалопатии

По данным официальной статистики Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, в структуре цереброваскулярных заболеваний первое место по распространенности занимают хронические нарушения мозгового кровообращения (около 90%), которые в отечественной научной литературе и клинической практике традиционно обозначаются термином «дисциркуляторная энцефалопатия». Это состояние, обусловленное хронической сосудистой мозговой недостаточностью или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения, которое проявляется прогрессирующими многоочаговыми нарушениями функций головного мозга. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра такого термина нет, а для обозначения хронических форм цереброваскулярных заболеваний выделены рубрики: церебральный атеросклероз; гипертензивная энцефалопатия; наследственные редкие сосудистые заболевания, такие как синдром CADASIL, болезнь Бинсвангера, которые уточняют этиопатогенез наблюдаемых нарушений. Этиологические факторы дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) подобны факторам риска развития мозгового инсульта: артериальная гипертензия/гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, атеросклероз, нарушения ритма сердца (ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий), васкулиты, патология системы крови.

Клиническая картина ДЭ обычно представляет собой сочетание неврологических, нейровегетативных, когнитивных, поведенческих, психических и других расстройств, которые у пациентов пожилого возраста накладываются на проявления естественного старения. У пациентов с ДЭ в тех или иных комбинациях возможно наличие цефалгического, кохлеовестибулярного, астенического, тревожно-депрессивного синдромов, синдрома легких когнитивных нарушений, вегетативных пароксизмов и панических атак.

В диагностике ДЭ, помимо рутинного неврологического обследования, необходимо применять методы нейровизуализации (компьютерную и магнитно-резонансную

томографию – МРТ) для подтверждения структурных изменений в мозге, ультрасонографию сосудов головы и шеи для уточнения роли сосудистого фактора, психодиагностические шкалы и тесты для оценки степени тяжести когнитивного дефицита (мини-тест психического статуса – MMSE, Монреальский тест когнитивных функций – MoCA, методику запоминания 10 слов, таблицы Шульте и др.), выраженности поведенческих и аффективных расстройств (тест тревоги Спилбергера-Ханина, шкалу астенических состояний и др.). Также могут применяться дополнительные методы исследования, такие как электрокардиография (ЭКГ), электроэнцефалография, офтальмоскопия, биохимические анализы крови и др.

В лечении пациентов с ДЭ можно выделить следующие направления:

- лечение основного заболевания, которое послужило причиной развития ДЭ;
- улучшение мозгового кровотока;
- коррекция метаболических процессов в головном мозге;
- симптоматическая терапия неврологических и когнитивных расстройств;
- вторичная профилактика острых и хронических нарушений мозгового кровообращения.

В последние годы наблюдается увеличение количества научных публикаций, посвященных проблеме эндотелиальной дисфункции как важному фактору патогенеза сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также эндотелиопротекции – направлению использования препаратов, обладающих свойствами коррекции нарушенных функций эндотелия сосудистой стенки.

Вниманию читателей предлагается несколько клинических случаев, иллюстрирующих разнообразие клинических проявлений ДЭ и возможности применения в комплексной терапии препарата с эндотелиопротекторными свойствами Тивортин (L-аргинин).

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Продолжение. Начало в № 9.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ II

Пациент К., 55 лет, поступил на плановое лечение в неврологическое отделение учебно-научного медицинского центра «Университетская клиника» Запорозького государственного медицинского университета (УК ЗГМУ) с жалобами на головную боль затылочной локализации, распирающего характера, преимущественно в ночное и утреннее время, снижение памяти на текущие события, снижение концентрации внимания, повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст.

**Анамнез заболевания.** Пациент болеет в течение 5 лет, когда стал отмечать периодические головные боли, колебания АД. Наблюдается у терапевта амбулаторно с диагнозом: «Гипертоническая болезнь, II стадия, степень 2, высокого риска». Однако регулярную антигипертензивную терапию не получает. Последний амбулаторный курс лечения прошел около 6 мес назад. Пациент получал вазоактивную и нейрометаболическую терапию с нестойкой положительной динамикой. Настоящее ухудшение ощущает около 1 мес в виде нарастания частоты и интенсивности головных болей и колебаний АД. В связи с этим пациент был планово направлен на госпитализацию в неврологическое отделение УК ЗГМУ.

**Анамнез жизни.** Сахарный диабет, вирусный гепатит, туберкулез пациент отрицает. Страдает язвенной болезнью желудка с 2000 г. В настоящее время, по данным фиброгастродуоденоскопии, изменений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки нет.

**Аллергоанамнез.** Не отягощен.

**Социальный анамнез.** Пациент курит 2-3 пачки сигарет в день в течение 35 лет. Алкоголь употребляет умеренно.

**Семейный анамнез.** Мать умерла от рака легкого. Отец страдал сахарным диабетом.

**Объективный статус.** Общее состояние средней тяжести. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 145/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72 уд/мин. Тоны сердца ясные. Ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный.

**Психический статус.** Пациент в сознании, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Эмоционально лабилен. Фиксирован на своих ощущениях. MMSE – 25 баллов. MoCA – 21 балл.

**Неврологический статус.** Обоняние не нарушено. Глазные щели D≥S. Зрачки D=S. Фотореакция сохранена, содружественная. Корнеальный рефлекс снижен с обеих сторон. Зрение не нарушено. Не доводит глазные яблоки в крайние отведения. Горизонтальный нистагм. Элементы центрального прозопареза справа. Речь не изменена. Слух не нарушен. Глоточный рефлекс сохранен. Язык девирует вправо. Симптом Маринеску-Радовичи (+) с обеих сторон. Сухожильные рефлексы в верхних конечностях D=S, сохранены, коленные D=S, сохранены, ахилловы D=S. Симптом Кипшидзе (+) с обеих сторон. В позе Ромберга пошатывание. Пальценосовую пробу выполняет неуверенно с обеих сторон. Тактильная, температурная, болевая, вибрационная, проприоцептивная чувствительность сохранена. Оценка головной боли по Headache impact test (HIT-6™) – 56 баллов.

### Комментарий

Известно, что объективная оценка боли – сложная медико-психологическая проблема. Наиболее часто с этой целью используются визуально-аналоговая шкала и Мак-Гилловский болевой опросник (McGill Pain

Questionnaire – MPQ). Для определения степени влияния головной боли на повседневную деятельность пациента применялся HIT-6™, который представляет собой опросник, где количество набранных баллов указывает, насколько существенно негативное влияние головной боли на качество жизни пациента. Опросник включает 6 вопросов, на каждый из которых возможны 5 вариантов ответа, соответствующих определенному количеству баллов.

### HIT-6™

1. Если вы испытываете головную боль, как часто она бывает сильной?
2. Как часто возникающая головная боль ограничивает вашу способность выполнять работу по дому, профессиональную деятельность или учебу?
3. Как часто во время приступа головной боли вы испытываете желание уснуть?
4. Как часто за последний месяц вы чувствовали себя настолько измученным головной болью, что откладывали выполненные работы?
5. Как часто за последний месяц головная боль вызывала у вас действительно сильное раздражение или усталость?
6. Как часто за последний месяц головная боль не позволяла вам сконцентрироваться на выполнении какой-либо задачи?

### Возможные варианты ответа:

- A – никогда (6 баллов);
- B – редко (8 баллов);
- C – время от времени (10 баллов);
- D – очень часто (12 баллов);
- E – всегда (14 баллов).

Если суммарный балл ≤48, то головная боль не влияет на повседневную жизнь пациента или ее влияние сведено к минимуму, при 50-54 баллах – головная боль оказывает определенное отрицательное влияние на повседневную

жизнь пациента, при ≥60 баллов боль существенно влияет на повседневную жизнь пациента.

### Результаты HIT-6™ у пациента К.

1. D
  2. C
  3. A
  4. B
  5. C
  6. C
- Итого: 56 баллов.

Учитывая жалобы больного, анамнез, неврологический статус, пациенту был установлен клинический диагноз: «Дисциркуляторная энцефалопатия II стадия, цефалгический, астенический синдромы, синдром умеренных когнитивных нарушений. Гипертоническая болезнь II стадия, степень 2, высокого риска. Атеросклероз церебральных артерий».

Клинико-диагностическая программа осуществлялась в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи больным с дисциркуляторной энцефалопатией (Приказ МЗ Украины от 17.08.2007 г. № 487).

**ЭКГ:** вольтаж достаточный, ритм синусовый правильный, электрическая ось LL = +49° не отклонена, позиция промежуточная. Q в I, II, RVL. Заключение: дисметаболические изменения миокарда, локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости.

**МРТ головного мозга:** МРТ-признаки начальных проявлений церебральной, церебеллярной атрофии.

**Ультразвуковое исследование интра- и экстракраниальных артерий:** эхографические признаки стенозирующего поражения брахиоцефальных артерий с явлением нетяжелого стенозирования правой внутренней сонной артерии до 20%, умеренно выраженной гипертонической полимикроангиопатии, гипостенический кровоток в интракраниальных ветвях средней мозговой артерии,

непрямолінійність ходу позвоночної артерії в сегментах V1 і V2 з двох сторін, вероятно, за счет дегенеративно-дистрофічних поразок позвоночника, признаки легкої венозної дисгемії.

**Консультація офтальмолога:** гіперметропія середньої ступені обох очей. Початкова візувальна катаракта обох очей. Гіпертонічна ангіопатія сітчатки з венозним застоєм.

Проведені додаткові методи дослідження підтвердили встановлений клінічний діагноз.

#### Общеклінічні дослідження

Общий анализ крови		
Показання	Результат	Референтные значения
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,2	4,0-10,0
Лимфоциты, %	36,7	25-50
Моноциты, %	8,5	2-10
Гранулоциты, %	54,8	50-80
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,74	М 4,1-6,2 Ж 3,5-5,5
Гемоглобин (Hb), г/л	132	М 124-170 Ж 112-160
Гематокрит, %	40,1	32-49
Средний объем эритроцитов, фл	84,6	80-100
Содержание Hb в эритроцитах, пг	27,8	26-34
Концентрация Hb в эритроцитах, г/дл	32,9	33-37
Анизоцитоз эритроцитов, %	11,6	11,5-14,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	193	150-400
Объем тромбоцитов, фл	9,5	9,5-10,6
Тромбоцитрит, %	0,183	0,15-0,4
Анизоцитоз тромбоцитов, %	14,4	10-20
СОЭ, мм/ч	15	М 1-10 Ж 2-15
RW (24.05.2012 г.)	Отрицательно	Отрицательно

СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Общий анализ мочи		
Показання	Результат	Референтные значения
Цвет	Соломенный	
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная
Реакция	Слабощелочная	
Удельный вес	1008	1001-1040
Белок	Отрицательно	Отрицательно
Глюкоза	Отрицательно	До 1,1 ммоль/л
Эритроциты	Отрицательно	Отрицательно
Эпителий полиморфный	0-2 в п/з	Единичный в п/з
Лейкоциты	1-3 в п/з	6-8 в п/з
Слизь	+	Отрицательно
Оксалаты	+	Отрицательно
Бактерии	Отрицательно	Отрицательно

Биохимические анализы		
Показання	Результат	Референтные значения
Глюкоза	4,2	3-6 ммоль/л
Креатинин	88	44-115 мкмоль/л
Холестерин	6,59	3,9-6,2 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	1,38	1,04-1,55 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	5,0	0-2,59 ммоль/л
Триглицериды	1,2	0-1,7 ммоль/л

ЛПВП – липопротеины высокой плотности;  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Коагулограмма		
Показання	Результат	Референтные значения
Протромбиновое время, с	14,8	9,2-14,1
Протромбиновый индекс, %	103	80-120
МНО	0,97	0,8-1,2
Фибриноген, г/л	4,11	2,0-4,0

МНО – Международное нормализованное отношение.

Лечебная программа также осуществлялась в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи больным с дисциркуляторной энцефалопатией

(Приказ МЗ от 17.08.2007 г. № 487). К базисной терапии был добавлен препарат Тивортин. Способ введения: Тивортин 4,2% раствор 100 мл внутривенно капельно, № 10.

#### Комментарий

Активное действующее вещество Тивортина – аминокислота L-аргинин, которая относится к разряду условно незаменимых. L-аргинин является единственным субстратом для синтеза NO. При применении данной аминокислоты улучшается эндотелийзависимая вазодилатация, снижается агрегация тромбоцитов и уменьшается эндотелиальная адгезия

моноцитов. Высокий уровень L-аргинина в плазме крови приводит к неспецифической вазодилатации за счет осмотического рН-эффекта. Повышение концентрации NO ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сопротивления, что способствует снижению АД и уменьшению кислородного голодания различных тканей.

Следует отметить, что после проведенной терапии у пациента уменьшилась выраженность головной боли с 56 до 44 баллов по НГТ-6<sup>TM</sup>, стабилизировалось АД на уровне 130/80 мм рт. ст. Отмечалось улучшение когнитивных функций с 25 до

27 баллов по MMSE. При проведении повторного дуплексного сканирования регистрировалось повышение линейной скорости кровотока по брахиоцефальным и интракраниальным артериям.

#### Выводы

Учитывая полимодальное терапевтическое действие L-аргинина, препарат целесообразно рекомендовать для применения в комплексной терапии больных с хронической ишемией мозга с целью терапии церебрального синдрома, коррекции когнитивных функций и церебральной гемодинамики.

## ТИВОРТИН® Незамінний донатор оксиду азоту

- сповільнює прогресування хронічної цереброваскулярної патології;
- профілактика повторних порушень мозкового кровотоку;
- рання реабілітація після перенесеного ГПМК;
- кардіопротективна дія: підвищує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги.\*

\* Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.



[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)

#### Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузії  
L-аргініну аспартат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарський препарат Тивортін® та Тивортін® аспартат. Тивортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тивортін® аспартат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспартагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, став після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардодилатії, діабетична ангіопатія. Захворювання черевної системи: атеросклероз судин головного мозку, став після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плоду і прееклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тивортін® Розчин для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 20 крапель за хвилину. Ділова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії 7-10 днів. Тивортін® аспартат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемійній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунореакції при зниженні функції вищої мозкової кори по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна ділова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкої дискомфорту в шлунку і кишечку, нудота безосередньо після застосування препарату, ні зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, набуття фарби в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. ЛПМЗ України №ЦА/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №ЦА/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Микет розроблено: ТОВ «Бі-Брайт Медіа». Фото: Shutterstock.com/

**ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)

