

О.Є. Коваленко, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС; Р.А. Валько, лікар-ординатор, Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва

Питання диференційної діагностики первинної та вторинної хореї: клінічні випадки

Терміном «хорея» зазвичай позначають синдромокомплекс, який характеризується збільшеною амплітудою часто безладних, нерегулярних, навіть гротескних рухів, асоційованих зі зниженням м'язовим тонусом, що нагадує викривлений танець (від грец. *χορεία*, що означає назву танцю). У клінічній практиці під терміном «хорея» розуміють як самостійне захворювання, при якому хореїчний гіперкінез є провідним проявом (хорея/хвороба Гантінгтона, мала хорея), так і цілу низку синдромів, що виникають при різних патологіях.

Неврологія з хореїчним гіперкінезом поділяють на первинні та вторинні форми. Первинні — це спадкові, генетично детерміновані патології, але вони можуть виступати не тільки як самостійне захворювання, а і як синдром у складі таких спадкових екстрапірамідних захворювань, як гепатоцеребральна дистрофія (хвороба Вільсона-Коновалова), синдром Леша-Ніхена, пароксизмальний хореоатетоз. До первинних форм належать: хорея Гантінгтона, спадкова не прогресуюча хорея з раннім початком, хронічна хорея з пізнім початком. Класичним прикладом первинної хореї є **хвороба Гантінгтона** — генетичне захворювання нервової системи, що характеризується поступовим початком із поєднанням прогресуючого хореїчного гіперкінезу та когнітивних і психічних розладів. Хвороба Гантінгтона виникає в працездатному віці — зазвичай у 30-50 років. Особливості генетичного розладу полягають у множенні кодона CAG у гені HTT. Цей ген кодує 350-kDa білок гантінгтін з іще не встановленою функцією. У немутантному гені дикого типу в різних людей присутня різна кількість CAG-повторів, натомість доведено, що прояви хвороби розгортаються тільки тоді, коли число CAG-повторів перевищує 36.

Верифікація діагнозу в разі наявності у хворого специфічного синдрому — гіпотонічно-гіперкінетичного, що проявляється збільшеною амплітудою рухів зі зниженням м'язовим тонусом, або первинної та вторинної хореї ґрунтується на оцінюванні специфічних клінічних проявів, даних анамнезу, нейровізуалізації, генетичних досліджень.

Генетичне тестування є ключовим діагностичним методом, що дає змогу верифікувати хорею Гантінгтона в диференційній діагностиці з вторинними хореями (хоресподібними синдромами).

Вторинні хореї — це поліетіологічні патологічні стани, при яких ураження базальних ядер проявляються синдромом гіпотонії-гіпокінезії.

Якщо первинна хорея трапляється відносно нечасто, то вторинні хореї, коли структури екстрапірамідної системи уражаються внаслідок різних інших причин або їх поєднання, становлять досить великий перелік патологій.

Вторинні хореї, що пов'язані з ураженням базальних ядер головного мозку, класифікують за етіологічним чинником: вірусні, бактеріальні (як прояв або наслідок вірусного/бактеріального енцефаліту), судинні, посттравматичні, дисимунні — мала хорея (системний червоний вовчак), метаболічні, токсичні (поліхімії, отруєння чадним газом, сіркоуглецем, марганцем, унаслідок вживання деяких лікарських засобів — амфетаміну, леводопи, похідних хлорпромазину тощо), змішані (присутні декілька чинників).

Слід зазначити, що існують хореї, притаманні більш молодому, навіть дитячому віку, діагностика яких нерідко ускладнюється через низку причин. Серед них — первинний ювенільний акінетико-ригідний варіант (варіант Вестфала) та вторинна мала хорея (ревматична хорея, інфекційна хорея, хорея Сиденгема). Для встановлення цих діагнозів слід звертати увагу на наявність інших клініко-параклінічних проявів, притаманних саме цим патологіям.

Своєчасна діагностика захворювань із хореїчним гіперкінезом залишається сьогодні актуальною проблемою: пацієнти на перших етапах розвитку патології часто концентрують увагу на симптомах, які уводять лікаря в хибному напрямку в діагностичному пошуку. Наприклад, пацієнта можуть більше непокоїти часті головні болі, фізична та психічна виснажливості, аніж моторні порушення. Однак і лікарі первинної ланки, від яких залежить, наскільки швидко пацієнт буде спрямований на обстеження в стаціонар неврологічного профілю, рідко проявляють спостережливості щодо хореї та хоресподібних синдромів. Тим часом саме своєчасне встановлення правильного діагнозу нерідко вирішує подальшу долю не тільки самого пацієнта, а і його сім'ї.

Клінічний приклад № 1

Хвора Н., 39 років, менеджер. Заміжня, має двох дітей: доньку 19 років і сина 15 років. Поступила на обстеження й лікування до неврологічного відділення зі скаргами на головний біль, швидку фізичну й психічну виснажливості, підвищену подразливість, лабільність настрою, періодичну нав'язливість і «розхлябаність» рухів у кінцівках та шиї, зміну ходи. Останні симптоми переважно помічали оточуючі хворої, які їй рекомендували їй звернутися до лікаря, але серед переліку скарг пацієнтка назвала ці симптоми останніми й менш значущими з її точки зору, що могло бути пов'язано з особистісною та ситуаційною актуалізацією останніх.

Анамнез. Вважає себе хворою близько 4-5 років, зверталася до лікаря переважно з приводу головного болю та за рекомендацією близьких — через «ненормальну» рухливість. Досить тривало мала діагноз вегето-судинної дистонії. Після подальшого обстеження в умовах неврологічного стаціонару та формування чітко окресленого гіперкінетично-гіпотонічного синдрому було встановлено попередній діагноз — хорея. Травми й тяжкі інфекційні ураження в анамнезі відсутні, тонзилектомія 15 років тому, апендектомія 7 років тому. 18 років тому — тиреоїдектомія через дифузний токсичний тиреоїдит, спостерігається в ендокринолога, отримує замісну гормональну терапію.

Об'єктивний огляд. Нормостенік, хода «пританцювувача», часто незграбно «поправляє» зачіску, погляд тривожний, невдоволений. Сидить на стільці неспокійно, ніби краще вмощується. Самокритика знижена, наполягає на скаргах на головний біль і втомлюваність, решту симптомів, на її думку, переважно видумали близькі та лікарі. Черепні нерви: обличчя в межах фізіологічної асиметрії, обсяг рухів очних яблук достатній, має дрібнозормашний горизонтальний ністагм в обидва боки, слабкість конвергенції, проте зафіксувати голову в статичному положенні хвора спромоглася не одразу й не повністю. Язик по середній лінії. Чутливість на обличчі не порушена. Сухожилкові та периостальні рефлекси пожевлені, симетричні. У позі Ромберга похитування, пальце-носова проба неточна з обох боків. Патологічні рефлекси відсутні. М'язовий тонус у кінцівках знижений, гіпермобільність під час пасивних рухів. М'язова сила збережена. Обсяг рухів у шийному відділі дещо знижений при повороті ліворуч, напруження м'язів і болючість під час пальпації в підпотиличній ділянці, більше зліва. Змішаний стійкий дермографізм, акрогіпергідроз.

Загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі: у межах норми.

Електрокардіографія: синусовий ритм — 74 за 1 хв. Зміщення електричної осі праворуч. Дифузні зміни міокарда.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку: певне розширення борозен головного мозку, шлуночків і субарахноїдальних просторів, вогнищевих змін не виявлено, зниження сигналу в проекції блідих куль, кіста Вергі.

Консультація ендокринолога: постопераційний гіпотиреоз, отримує замісну гормонотерапію.

Консультація окуліста: під час біомікроскопії райдужної оболонки кілець Кайзера-Флейшера не виявлено.

Консультація генетика: ймовірно, хорея Гантінгтона, призначено генетично-молекулярний аналіз.

Катамнез. Результати повторного огляду пацієнтки через 4 роки від попереднього запису. Не працює, можливість виконувати професійні обов'язки втратила через 1,5 року після першого звернення до неврологічного стаціонару. Інвалід II групи. Щорічно проходить стаціонарне обстеження в динаміці й отримувє лікування в неврологічному відділенні

із застосуванням нейрометаболічної та симптоматичної терапії.

Обтяжений сімейний анамнез: стало відомо, що син хворої відзначає схожі симптоми протягом останніх 3-4 років.

На момент огляду має скарги на неконтрольовані хаотичні рухи в кінцівках, шиї, вимушені оберти головою, що посилюються при емоційному напруженні, хиткість при ходьбі, порушення ходи, загальну слабкість, головні болі (які вже втратили свою значущість у особистому сприйнятті хворої порівняно з руховими розладами, на відміну від першого огляду). Особливо складно, з її слів, стало «працювати з цифрами й текстами», тобто на перший план хвора висуває когнітивний дефіцит.

Неврологічний статус. У свідомості, орієнтована в просторі й у часі, недостатньо критична до свого стану, дещо загальмована, команди виконує уповільнено, відзначається мнестичне зниження. Очні щілини, зіниці D=S, горизонтальний дрібнозормашний ністагм. Язик по середній лінії, не може тримати його висунутим протягом 5 сек, ковтання не порушено. Мова дизартрична, уповільнена. (+) симптом Марінеску-Радовича з обох боків. Насильницькі рухи в шиї з поворотами голови, більше ліворуч. У кінцівках рухи дещо розмашисті. М'язовий тонус у кінцівках знижений із періодичними ділянками дифузного підвищення. Сухожилкові рефлекси з рук та ніг високі, асиметричні — D>S. Симптом Бабінського, Росолімо (+) з обох боків. Координаторні проби — неточно зліва, мимопадіння справа, виконує їх з інтенцією. У позі Ромберга хитання, хода — атактична. Переконливі розлади чутливості не виявлено. Менінгеальних знаків не виявлено. Функцію тазових органів контролює.

Клінічний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі: у межах норми.

МРТ головного мозку: ознаки атрофічного процесу — збільшення борозен, субарахноїдальних просторів і шлуночків, які зросли від часу попереднього опису, зменшення об'єму голівки хвостатих ядер, зниження сигналу в проекції блідих куль, кіста Вергі.

Консультація генетика: хорея Гантінгтона підтверджена молекулярно-генетичним дослідженням — виявлено алелі гена IT15, які містять нормальну та експансовану кількість CAG-повторів (15 та 48), рекомендовано медико-генетичне консультування родини.

Діагноз: хорея Гантінгтона, гіперкінетична форма. Двобічна пірамідна недостатність, атактичний синдром за змішаним типом, синдром мнестичного зниження. Порушення постуральних функцій і функції ходьби. Вертеброгенна цервікокраніалгія.

Лікування: антидофамінергічна, нейрометаболічна й симптоматична терапія, вітаміни групи В.

Коментар щодо лікування. Ефективного патогенетичного лікування хвороби Гантінгтона на нинішньому етапі не розроблено. Перспективним напрямом у лікуванні цього захворювання вважають трансплантацію ембріональних мозкових клітин у підкіркові ганглії, проте ефективність і безпека такого лікування потребують удосконалення методик і ретельної оцінки.

Для зменшення вираженості хореїчного гіперкінезу застосовують антидофамінергічні засоби з групи нейролептиків — галоперидол, тіаприд тощо.

У тяжких випадках для зменшення гіперкінезів нейролептики доцільно комбінувати з бензодіазепіновими препаратами, особливо з клоназепамом у добовій дозі 1-4 мг.

Після проведеного курсу лікування об'єктивний стан хворої істотно не змінився, натомість вона відзначає зменшення головних болів і певне підвищення працездатності в повсякденній життєдіяльності.

Хворій рекомендовано спостереження сімейним лікарем і неврологом за місцем проживання.



О.Є. Коваленко

Клінічний приклад № 2

Хворий Ф. 1956 р.н., перебував на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні. Направлений районною поліклінікою в плановому порядку з попереднім діагнозом дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП) II стадії з вестибulo-атактичним синдромом.

Пацієнт пред'являв скарги на неконтрольовані рухи в кінцівках, шиї, посмикування мимічної мускулатури, кінцівок, хиткість при ходьбі, порушення сну (не спить уночі), дратівливість, оніміння в кінцівках.

Анамнез. Вищенаведені скарги відзначає близько 1 року. Хоча проблеми з координацією та ходою відзначає близько 2-3 років. Із наданої хворим медичної документації відомо, що в 2014 р. він перебував на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні з діагнозом ДЕП II-III стадії з помірним вестибulo-атактичним синдромом, двобічною пірамідною недостатністю. Зі слів хворого також стало відомо, що в 1975 р. він переніс резекцію щитоподібної залози, в ендокринолога регулярно не спостерігався, гормонотерапію не приймав, незважаючи на те що йому було її призначено (анамнестично). Також зі слів хворого відомо, що він тривалий час палить (2 пачки цигарок на день), періодично зловживає алкоголем, нерідко несертифікованим. За останній рік хворий десоціалізувався, намагається не з'являтися на люди. Постійного робочого місця не має. Проживає сам.

Об'єктивний огляд. У свідомості, орієнтований, астенізований, емоційно лабільний. Очні щілини та зіниці D=S, слабкість конвергенції, мимовільні, хаотичні рухи очних яблук. Обличчя дещо асиметричне, спостерігаються періодичні посмикування мимічної мускулатури, гримаси, розхитування головою. Девіація язика вліво. Мова з елементами дизартрії. М'язовий тонус у кінцівках переважно знижений зі змінним гіпертонусом. М'язова сила з рук та ніг D=S, без переконливого зниження. Сухожилкові й периостальні рефлекси високі, D>S із верхніх і нижніх кінцівок. Симптом Бабінського позитивний двобічно, більше справа. Координаторні проби виконує з дизметрією та інтенцією. У позі Ромберга хитання. Хода атактична, рухи в кінцівках збільшені за амплітудою. Розлади чутливості за поліневритичним типом, рівень було важко точно з'ясувати через когнітивні зміни в пацієнта. Гіпергідроз стоп і долонь. Менінгеальних знаків не виявлено. Функцію тазових органів контролює.

Результати обстежень: артеріальний тиск (АТ) — 160/90 мм рт. ст., частота пульсу — 80 уд. за 1 хв.

Загальний та біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі: у межах норми.

Електрокардіографія: синусова тахікардія, частота серцевих скорочень — 90 уд/хв. Відхилення електричної осі серця вліво — 30 гр. Виразені дифузні зміни міокарда.

Рентгенографія органів грудної порожнини: вікові зміни.

МРТ головного мозку: МР-ознаки атрофічних змін мозку з переважним залученням лобно-тім'яних ділянок, судинної енцефалопатії.

Консультація терапевта: хронічний обструктивний бронхіт. Пневмосклероз. Дихальна недостатність I стадії. Хронічний панкреатит, стадія ремісії.

Консультація ендокринолога: післяопераційний гіпотиреоз, тяжка форма, стан декомпенсації. Стан після резекції щитоподібної залози (1975 р.) з приводу вузлового зоба. Рекомендовано гормональне обстеження (тиреотропний гормон, Т4) та лікування. Спостереження ендокринолога за місцем проживання. Рекомендовано дообстеження в Інституті ендокринології

та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України.

Діагноз: ДЕП ІІІ стадії дисметаболічного та гіпертензивного генезу, з двобічною пірамідною недостатністю, вестибуло-атактичним синдромом, вираженим інтелектуально-мнестичним зниженням, астено-невротичним синдромом, вегетативною дисфункцією. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії. Вторинна хорея. Післяопераційний гіпотиреоз, тяжка форма, стан декомпенсації. Стан після резекції щитоподібної залози (1975 р.) з приводу вузлового зоба. Хронічний обструктивний бронхіт, пневмосклероз. Дихальна недостатність І стадії. Хронічний панкреатит, стадія ремісії.

Лікування: в стаціонарі призначено таку терапію – антигіпертензивні препарати, препарати калію, інозин, вітаміни групи В, цитиколін (Цитімакс-Дарниця) 1000 мг внутрішньовенно крапельно на фізіологічному розчині № 10, аргініну гідрохлорид (Тівомакс-Дарниця) 100 мг внутрішньовенно крапельно, ацетилсаліцилова кислота.

Після проведеного лікування відзначали зменшення певних симптомів, у хворого нормалізувався рівень АТ, пацієнт відзначив зменшення хаотичних рухів і посмикувань, парестезій у кінцівках, покращення сну.

Коментар щодо лікування. Враховуючи те, що в пацієнта вторинні гіперкінези з'явилися внаслідок ішемічних, метаболічних і токсичних уражень головного мозку, при яких відбувається пошкодження нейрональних мембран, виснаження енергетичних і метаболічних процесів у нейронах, було призначено патогенетичну терапію, зокрема цитиколін – ноотропний засіб, який стимулює біосинтез структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращанню функції мембран, іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Цитиколін зменшує вираженість симптомів, пов'язаних із церебральною дисфункцією, знижує рівень амнезії, поліпшує стан при когнітивних, сенситивних і моторних розладах, покращує симптоми, які спостерігаються при гіпоксії та ішемії мозку, включаючи погіршення пам'яті, емоційну лабільність, труднощі при виконанні повсякденних дій і самообслуговування. Тому цей препарат доцільно включати до комплексного лікування вторинної хореї.

Аргінін – амінокислота, яка є активним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, адже вона є донатором оксиду азоту й забезпечує важливі протекторні ефекти: антигіпоксичний, мембраностабілізуючий, цитопротекторний, антиоксидантний тощо. Завдяки цим ефектам аргінін виконує роль регулятора проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль і в підтриманні гормонального балансу в організмі. На жаль, із віком, а особливо внаслідок комплексу патогенних чинників, як це було в описаному клінічному випадку, продукування цієї амінокислоти організмом істотно знижується, тому постачання її в організм іззовні має беззаперечну користь. Отож позитивний вплив комплексного метаболічного лікування з включенням аргініну та цитиколіну на загальний стан пацієнта відіграв значну роль у зменшенні виразності клінічних проявів комплексної патології, зокрема моторних порушень.

Обговорення

Під час розбору клінічних прикладів первинної та вторинної хореї звертає на себе увагу наявність схожих проявів у обох пацієнтів – розлади моторики за гіперкінетично-гіпотонічним типом, що проявлялися не тільки в кінцівках, а й у лицьовій мускулатурі (гримасування), насильницькі рухи переважно в шії. Також в обох хворих виявляються ознаки депресії: з'являється значний негативізм, пригнічення настрою, апатія, порушення сну. Патологія має прогресуючий перебіг і призвела до значної інвалідизації хворих. Особливо страждає соціалізація пацієнтів, яку вони поступово втрачають, через руховий та емоційно-вольовий дефіцит намагаються уникати контакту з іншими людьми.

Важливо звернути увагу на те, що в обох випадках виникали складнощі з діагностикою захворювання. Так, хворий чоловік (клінічний приклад № 2) в період 2013-2014 рр. два рази перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом ДЕП ІІ стадії з вестибуло-атактичним синдромом, а коли з'явилися специфічні гіперкінези, лікарі запідозрили хорею. У хворої жінки (клінічний приклад № 1) перші симптоми також були малоспецифічні, акцентуація нею скарг на головні болі, подразливість, астенизацію відволікала від встановлення правильного

діагнозу, остаточною діагноз було встановлено після проведення молекулярно-генетичного дослідження. Слід також звернути увагу на те, що в разі вторинної хореї пацієнт відчутно відреагував на нейрометаболічну терапію покращенням стану на відміну від випадку з хореєю Гантінгтона. Крім того, обидва пацієнти мали проблеми з щитоподібною залозою: тривала відсутність лікування в післяопераційному періоді істотно вплинула на метаболічні проблеми в центральній нервовій системі у хворого з вторинним гіпотонічно-гіперкінетичним синдромом, водночас не виключено, що відносно корегований післяопераційний гіпотиреоз також мав певний негативний коморбідний вплив на перебіг спадкового захворювання, що зумовлює необхідність подальших досліджень і неупередженого аналізу.

Натомість диференційна діагностика полягала в переліку таких положень:

1) специфічний синдром з'явився в різному віці: у пацієнтки з хореєю (клінічний приклад № 1) в істотно молодшому віці – приблизно на 20 років раніше, ніж у чоловіка (клінічний приклад № 2);

2) якщо в першому прикладі крім проблем із щитоподібною залозою (післяопераційний гіпотиреоз, що контролювався регулярно замісною терапією) в анамнезі у хворої більше змін виявлено не було, то у хворого з другого клінічного прикладу на тлі асоціального способу життя спостерігався цілий перелік дисметаболічних (неконтрольований гіпертиреоз із наступним гіпотиреозом, неясне й недостатнє харчування), токсичних (уживання несертифікованих алкогольних напоїв, паління тощо), судинних (артеріальна гіпертензія з неконтрольованим АТ, атеросклероз) чинників. Зазначена поліморбідність мала виразно несприятливий вплив на стан головного мозку, що спричинило дегенеративні його зміни не тільки в корі, а й у мозочку, підкоркових ядрах, а також периферичній нервовій системі. Тобто в другому випадку чітко простежується причинно-наслідковий зв'язок між патогенними чинниками та появою синдромів, у тому числі гіпотонічно-гіперкінетичного, що обґрунтовує його вторинність;

3) сімейний анамнез у першому випадку (схожі симптоми спостерігали в сина хворої) свідчив на користь первинної хореї. У хворого

чоловіка сімейний анамнез був необтяжений, хоча з'ясувати це було нелегко через когнітивні та емоційно-вольові зміни в пацієнта;

4) на МРТ у хворої спостерігали більш специфічні дегенеративні зміни в зоні підкіркових вузлів поряд із дистрофічними змінами в корі та інших ділянках, а у хворого – грубі дегенеративні зміни в усіх структурах мозку;

5) це положення є вирішальним – консультація генетика разом із результатами молекулярно-генетичного дослідження остаточно підтвердила діагноз первинної хореї Гантінгтона в пацієнтки.

Отже, вік появи перших ознак патології, зв'язок симптомів з іншими патологіями, сімейний анамнез, результати нейровізуалізації та генетичного дослідження є ключовими критеріями для диференційної діагностики первинної та вторинної хореї.

Крім того, існують певні особливості й клінічні форми первинної та вторинної хореї, притаманні дитячому та більш молодому віку, клінічний розгляд яких планується в наступних публікаціях.



Тівомакс

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД

-Дарниця

Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ♦ відновлює функцію ендотелію¹
- ♦ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ♦ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}

*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF12
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSYA), Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія, ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН, АГ, Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Преeklampsia. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Ділова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертензія, відчуття жару, почота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. Категорія відпуску. За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЯДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця, Р.П. МОЗ України № UA/13827/01/01, Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азоту. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.ijm.com.ua, 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая могущественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Terapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW.06.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця