

Синдром Рея — одна з імовірних причин високої смертності в умовах епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій

Синдром Рея (СР) — це гострий патологічний стан у дітей та підлітків (частіше у віці 5-14 років) на тлі лікування гарячки вірусного походження препаратами, що містять ацетилсаліцилову кислоту (АСК), який характеризується швидко прогресуючою енцефалопатією з набряком головного мозку внаслідок фультімантної печінковоклітинної недостатності (ПКН) на тлі жирової дистрофії печінки, що прогресує.

Патологічний стан, що отримав назву синдрому Рея, вперше був описаний у 1963 р. австралійським патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye та співавт., які спостерігали в період з 1951 по 1962 рр. в одному з дитячих госпіталів Австралії 21 випадок захворювання дітей грипом В, який характеризувався гострою енцефалопатією в поєднанні з жировою дегенерацією внутрішніх органів [28]. Цей стан реєструвався у тих, хто приймав саліцилати. Пік захворюваності на СР припадав на вікову групу 5-14 років (медіана — 6 років, середній вік — 7 років), він рідко реєструвався у новонароджених і осіб старше 18 років [33]. СР з однаковою частотою зустрічався у хлопців і дівчат [9]. Випадки з ідентичними клінічними проявами були описані в літературі і раніше, однак після публікації R. Reye захворювання визнали нозологічною одиницею [9].

У 1990 р. провідні фахівці Центрів з контролю за захворюваністю (CDC) США в Атланти запропонували клінічне визначення СР — захворювання, що відповідає наступним критеріям:

1) гостра енцефалопатія неzapального генезу, яка підтверджується клінічно:

а) порушенням свідомості;
б) цереброспінальна рідина містить менше 8 лейкоцитів/мкл та/або гістологічний зразок тканини підтверджує церебральний набряк без перивезикулярного або менінгеального запалення;

2) наявний стеатоз печінки, підтверджений:

а) біопсією печінки або автопсією з характерними для СР даними або
б) підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) та/або вмісту аміаку в сироватці крові мінімум втричі;

3) немає інших об'єктованих пояснень церебральних і печінкових змін [33].

Надалі було запропоновано епідеміологічне визначення СР — виникнення у період гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) незрозумілої запальної енцефалопатії в поєднанні з однією або більшою кількістю наступних ознак: підвищення активності АлАТ, АсАТ мінімум втричі та/або зростання вмісту аміаку в сироватці крові та/або характерна жирова дистрофія печінки у дитини віком до 16 років, яка вживала АСК з антипіретичною метою [21]. На момент публікації специфічні тести на багаточисельні патологічні стани, що розвиваються в осіб з подібними до СР клінічними симптомами, не були доступними та їх виконання було неможливим.

Сьогодні прийнято виділяти класичний (АСК-асоційований), або ідіопатичний СР, і атипичний СР, або захворювання, подібне до СР, що розвивається у дітей із вродженими дефектами метаболізму (ВДМ) (табл. 1) [9].

Патогенез ідіопатичного СР складний і до кінця не вивчений [14]. Вважається, що в основі цього стану лежить генералізоване пошкодження мітохондрій внаслідок інгібування окиснювального фосфорилування і порушення окиснення жирних кислот (ЖК), яке розвивається у дітей із лихоманкою вірусного походження, при цьому простежується вірогідний

зв'язок із вживанням лікарських засобів, що містять АСК (> 80-90% випадків) [9, 14, 33]. Н.А. Дідковський відзначає, що СР розвивається у пацієнтів, які приймали АСК у терапевтичних дозах, внаслідок чого слід відрізнити такий стан від випадків передозування АСК [3]. В експериментах J.F. Glasgow (1999, 2001) було підтверджено, що не існує мінімальної дози АСК, яка могла б гарантувати відсутність розвитку СР [16, 17]. Автори підкреслюють, що прогноз при СР дуже серйозний, оскільки летальність вже на 1-й стадії становить 5%, у той час як на 3-й стадії — 50-60%, а на 5-й — 95% [3, 9, 14, 21, 33, 34].

Класичному СР зазвичай передують ГРВІ, найчастіше викликає вірус грипу В або вітряної віспи, проте описані випадки виникнення СР також і на тлі інших вірусних інфекцій. А.Н. Осирко (2012) вказує на низку інфекційних захворювань, на тлі яких був описаний СР: грип А і В, парарип, аденовірус, кір, герпетична група вірусів, у тому числі цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, поліомієліт, ентеровірусна інфекція [9].

Згідно з даними CDC у період з 1980 по 1997 рр., 93% пацієнтів мали принаймні одну ГРВІ впродовж 3 тижнів, що передували маніфестації СР: інфекції верхніх дихальних шляхів або грип (73%), вітряну віспу (21%), гастроентерит (14%), інші інфекційні захворювання з висипом на шкірі (5%) [14, 33]. Переважно виникнення СР пізною зимою та ранньою весною відповідає картині епідеміології збережених вище вірусних захворювань.

На зв'язок класичного СР із використанням АСК вказує чимало епідеміологічних досліджень [14, 21, 33]. У 1980 р. опублікована доповідь CDC, де показаний статистично достовірний зв'язок між використанням АСК і розвитком СР після епідемічного спалаху грипу А у дітей шкільного віку [29].

Після того як у 1980 р. були внесені застереження в інструкції із застосування АСК, після широкого сповіщення про те, що препарат не повинен застосовуватися у дітей у період ГРВІ, призвели до зниження частоти виникнення СР у дітей. Статистичні дані з США досить яскраво характеризують ситуацію [29]. Національний моніторинг СР у США почався в 1973 р., пік захворюваності припав на 1979-1980 рр. і становив 555 випадків. Аналіз повідомлень про випадки СР, що надійшли до Національного центру, показав, що за період з 1980 по 1997 рр. було зареєстровано 1207 випадків СР у дітей до 18 років (0,15-0,88 випадку на 100 тис. дітей на рік). У 1985 та 1986 рр. реєстрували в середньому 100 випадків на рік, у 1987-1993 рр. — 36 на рік (0,03-0,06 випадків на 100 тис. дітей), з 1994 р. — близько 2 випадків на рік [33]. У більшості пацієнтів (82%) при дослідженні в перші 48 годин після госпіталізації в сироватці крові були визначені саліцилати [29, 33].

У Великобританії з 1981 по 1996 рр. описано 597 випадків СР. Захворюваність знизилася з 0,63 на 100 тис. дітей до 12 років у 1983-1984 рр. до 0,11 на 100 тис. у 1990-1991 рр. (p<0,05). З 597 випадків 155 були пізніше рекласифіковані, 76 дітей мали вроджені дефекти метаболізму [14].

На підставі клінічних спостережень і вивчення моделей на тваринах було введено ухвалу різноманітних ферментів мітохондрій у патогенезі СР. J.A. Gosalakal (2008) розглядає дефекти окиснення ЖК як патогенетичне підґрунтя розвитку захворювання, подібного до СР [18].

Порушення β-окиснення довголанцюгових жирних кислот. Після всмоктування АСК у системний кровообіг метаболізм саліцилатів здійснюється в мітохондріях і ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів із утворенням активних метаболітів гідроксигіурату та гентісату (вони структурно схожі із субстратами для 3-гідроксиацил-КоА дегідрогенази). У дослідженні J.F. Glasgow (1999) на культурі фібробластів продемонстрована здатність продуктів розпаду АСК — гідроксигіурату та гентісату — пригнічувати процес β-окиснення довголанцюгових ЖК як *in vivo* у пацієнтів, що перенесли СР, так і в контрольній культурі клітин [16]. При цьому клітини пацієнтів із СР були більш чутливі до такої дії (інгібування β-окиснення ЖК відбувалося при нижчих концентраціях саліцилатів, ніж у контролі) [16]. Дослідження J.F. Glasgow (2001) показало, що інгібування окиснювального фосфорилування і β-окиснення довголанцюгових ЖК призводить до їх накопичення в тканині печінки із формуванням мікроевезикулярного стеатозу гепатоцитів (МС) [17]. Накопичення в мітохондріях ефірів ацетил-КоА сприяє руйнуванню вільного КоА і підсилює порушення окиснювальних процесів у мітохондріях [17].

На думку А.Н. Осирко (2012), поряд із порушенням β-окиснення ЖК зниження рівня вільного ацетил-КоА

призводить до порушення активності піруваткарбоксілази — мітохондріального ферменту, який бере участь у гліколітичній генезі, що клінічно може проявитися гіпоглікемією [9]. У пацієнтів із СР у циклі трикарбонних кислот можна спостерігати зниження активності малат- і сукцинатдегідрогенази, у каскаді дихального ланцюга — зменшення активності цитохромоксидази [7].

Порушення в орнітиновому циклі синтезу сечовини. Розглядаються два можливих механізми впливу АСК на тлі вірусного ендотоксикозу на біохімічні перетворення в орнітиновому циклі біосинтезу сечовини:

1) блокування на стадії орнітинкарбамоїлтрансферази, викликане зменшенням або відсутністю ферментативної активності, що спостерігається при спадковому типі СР;

2) селективне пошкодження мембран і ферментів мітохондрій, які беруть участь у метаболізмі аміаку (карбамоїлфосфатсинтази I, орнітинкарбамоїлтрансферази), що характерно для набутого типу цього синдрому [7].

Встановлено, що віруси грипу та інших ГРВІ знижують активність карбамоїлфосфатсинтази I. Порушення циклу синтезу сечовини призводять до підвищення концентрації аміаку, глутаміну та аланіну в сироватці крові. Гіперамоніємія супроводжується появою таких симптомів: нудота, неодноразове блювання, запаморочення, судоми, втрата свідомості, набряк мозку [7].

Синтез піримідинових нуклеотидів. При порушенні активності орнітинкарбамоїлтрансферази (описаному при СР) мітохондрії не здатні утилізувати карбамоїлфосфат. Він надходить у цитозоль, де використовується як субстрат для синтезу піримідинових нуклеотидів (внаслідок активації карбамоїлфосфатсинтази II), що призводить до накопичення оротату, уридину та урацилу і виведенню їх із сечею. Розвивається вторинна оротова ацидурія (як при спадковій недостатності орнітинкарбамоїлтрансферази) [7].

Передбачувані механізми порушення β-окиснення ліпідів при СР. Віруси є екзогенними пірогенами, які при потрапленні в організм стимулюють вироблення клітинами імунної системи ендогенних пірогенів, найбільш значущими з яких є інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6, фактор некрозу пухлин α (TNF-α) [3]. Дослідження J.F. Glasgow (2001) виявило, що TNF-α безпосередньо здатний пригнічувати окиснювальне фосфорилування, а на тлі прийому АСК можливе зростання рівня TNF-α у сироватці крові хворих на вірусні інфекції [17].

Клініка. Класичний СР розвивається у дітей старше 5 років, зазвичай асоціюється з вірусним продромом та прийомом АСК у терапевтичних дозах, має двофазний перебіг [3]. Клінічні прояви СР з'являються після попередньої вірусної інфекції і латентного періоду від 12 год до 3 тижнів (у середньому 3 доби), у випадку вітряної віспи — на 4-5-й день висипання. Захворювання маніфестує з раптовою нудотою і блюванням, яке, зазвичай, повторюється. Блювання — це кардинальна клінічна діагностична ознака СР [9]. Потім швидко, упродовж 24-48 год після нападу блювання, змінюється поведінка дитини, з'являються неврологічні розлади (психомоторне збудження, дратівливість, апатія, сонливість). Неврологічні розлади швидко прогресують [11]. Спостерігається зміна свідомості — від легкої загальмованості до глибокої коми. Тривалість коматозного стану варіабельна, в типових випадках зберігається упродовж 24-96 год. Але деякі діти можуть залишатися без свідомості упродовж кількох тижнів. Характерним також є те, що на тлі ГРВІ стан дитини різко погіршується, наростає задишка, відбувається зупинка дихання [11]. У біохімічному аналізі крові спостерігається підвищення активності АлАТ і АсАТ (у 3-20 разів вище норми) при нормальній концентрації білірубину. Безсумнівною ознакою СР є підвищення вмісту аміаку в крові. Хоча чіткої кореляції між цим показником і наслідком СР не відзначається, вміст у крові аміаку вище 205 мкмоль/л (350 мкг/дл) асоціюється з несприятливим прогнозом відносно життя. При СР також підвищується активність креатинфосфокинази (КФК), до того ж це стосується і ММ-фракції (м'язовий ізофермент, що знаходиться в скелетних м'язах) та МВ-фракції (серцевий ізофермент, змінюється при пошкодженні клітин міокарду), але не ВВ-фракції (мозковий ізофермент, що відображає патологію клітин головного мозку). Суттєвим симптомом СР слід вважати гіпоглікемію. Встановлено, що вона спостерігається у 40% хворих дітей, зазвичай молодших 5 років (найчастіше у дітей 1-2 років) [36].

Вміст електролітів сироватки крові залишається нормальним або змінюється, відображаючи ступінь дегідратації, зумовленої блюванням. Активність амілази в крові підвищується на 4% у дітей із СР, що пов'язано із залученням у патологічний процес підшлункової залози [9].

У більшості випадків має місце порушення згортання крові (подовження протромбінового часу та активованого

Таблиця 1. Вроджені дефекти метаболізму, які проявляються симптомами захворювання, подібного до СР

Група	Можливі причини
Порушення транспорту або мітохондріального β-окиснення жирних кислот	первинний (системний) дефіцит карнітину дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази дефіцит 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-ліази дефіцит 3-метилкротоніл-КоА-карбоксілази дефіцит 3-метилглутаконіл-КоА-гідратази та ін.
Порушення біоенергетичних процесів (цикл Кребса), тканинного дихання та окиснювального фосфорилування в мітохондріях	мутації генів, відповідальних за мітохондріальні білки: синдроми Кернса — Сейра, Лея MELAS (мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактатацидоз, інсультоподібні напади) MERRF (мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, розірвані червоні фібрили) NARP (нейропатія, атаксія, пігментний ретиніт), лактатацидоз та інші види мітохондріальної міопатії
Порушення обміну органічних кислот та амінокислот	недостатність ферментів, які задіяні на різних етапах перетворення карбонного ланцюга окси- та кетокислот: лейциноз, тирозинемія 1 і 3 типів, глутарова ацидемія 1 типу, пропіонова, метилмалонова, ізовалеріанова ацидемії, множинний карбоксилазний дефіцит та ін.
Порушення в орнітиновому циклі синтезу сечовини	дефекти ферментів: орнітинкарбамоїлтрансферази, карбамоїлфосфатсинтази

часткового тромбластинового часу) як результату зниження синтезу та вмісту в крові I, II, V, VII, IX і X факторів згортання. Параметри загального аналізу крові або залишаються в межах норми, або може спостерігатися зниження гемоглобіну і кількості еритроцитів. Кількість лейкоцитів також може бути підвищена на тлі стресу або метаболічного ацидозу.

Після встановлення діагнозу СР слід визначити клінічну стадію захворювання (табл. 2), що може мати прогностичне значення і допомогти визначити необхідний ступінь терапевтичного втручання. F.H.Jr. Lovejoy (1974) початково описав 1-5 клінічні стадії [24], а E.S. Nugwitz (1989) модифікував цей опис, включивши доклінічну стадію (стадію 0) [20]; у подальшому CDC додав стадію 6 [36]. Характеристика стадій наведена у таблиці 2.

Летальність на 1-й стадії становить 5%, на 3-й — 50-60%, на 5-й — 95%.

Атиповий СР проявляється подібно до класичного, але реєструється у дітей до 5 років і асоціюється із ВДМ (окиснення ЖК, обмін органічних кислот і амінокислот, ферментів орнітинового циклу синтезу сечовини) (див. табл. 1) [18]. На момент опису в літературі перших випадків СР були описані багато ВДМ. У ретроспективному дослідженні пацієнтів, що вижили, із СР в анамнезі, встановлено, що більшість із них мали ВДМ [18]. З огляду на значні перехресненні між двома типами СР, на думку J.A. Gosalakal (2008), пацієнти з атиповим СР (СР-подібним захворюванням) після одужання повинні бути обстежені в медико-генетичному центрі для виключення ВДМ [18].

Діагностика. Діагноз СР у дітей встановлюється на підставі анамнезу (ГРВІ та вживання засобів, що містять АСК), клінічних (енцефалопатія незапального генезу і стеатоз печінки) і лабораторних (підвищення активності АЛАТ, АсАТ, концентрації аміаку в сироватці крові при нормальній концентрації білірубіну, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, метаболічний ацидоз та ін.) даних. У загальному аналізі крові спостерігається різке зниження гемоглобіну і кількості еритроцитів у периферичній крові, наростання лейкоцитозу в динаміці, а також збільшення кількості нейтрофілів і ШОЕ [11].

У тих випадках, коли клінічні і лабораторні дані не дозволяють з певністю провести диференційну діагностику, вирішальне значення набуває біопсія печінки [36]. При СР макроскопічно печінка збільшена, гістологічне дослідження виявляє дифузну дрібнокраплинну жирову дистрофію гепатоцитів, особливо по периферії часточок, зникнення депонованого глікогену, тобто характерна наявність стеатозу за відсутності некрозу і запальних клітинних інфільтратів. При електронній мікроскопії відзначається розширення ендоплазматичного ретикулуму і набухання мітохондрій гепатоцитів, багато пероксисом [36].

Стадія	Прояви
0	Клінічні прояви відсутні. У біохімічному аналізі крові й у біопатії печінки наявні зміни, характерні для СР
1	Млявість, сонливість, блювання, уповільнення хвиль на ЕЕГ і нормальний рівень аміаку в сироватці крові
2	Дезорієнтація, занепокоєння, марення, агресивність, гіпервентиляція, тахікардія, розширення зіниць зі сповільненою реакцією на світло, гіперрефлексія, патологічний рефлекс Бабінського, адекватна відповідь на стимули, більш виражене уповільнення ритмів на ЕЕГ, підвищений вміст аміаку в сироватці крові
3	Коматозний стан, декортикальна ригідність, неадекватна реакція на подразники, чутливість знижена, зіничний рефлекс збережений, прогресують порушення окулоорухового нерва, інтактні зіничні і окуловестибулярні рефлекси, на ЕЕГ повільні δ -хвилі з високим вольтажем, мінімальна дисфункція печінки, ПКН I ступеня
4	Глибока кома, декортикальна ригідність, фіксовані й розширені зіничі, втрата окуловестибулярних рефлексів. На ЕЕГ δ -хвилі зі зниженням вольтажу, істотні порушення функцій печінки, ПКН II ступеня
5	Судоми, втрата м'язового тону та глибоких сухожилних рефлексів, відсутня реакція зіниць, відсутність спонтанного дихання, ізолінія на ЕЕГ, печінково-клітинна недостатність III-IV ступеня
6	Пацієнти, які не можуть бути класифіковані, оскільки на момент надходження вони отримували медикаменти, що змінюють рівень свідомості

Лікарські засоби	Токсини
Ацетамінофен	Гербициди Гіпогліцин А з плодів аки (ямайська блювотна хвороба)
Тетрациклін із вичерпаним терміном придатності	Інсектициди Афлатоксин В, токсичний метаболіт <i>Aspergillus flavus</i> із зерен і горіхів (енцефалопатія Udorn)
Вальпроєва кислота	Фарби і розчинники Глікозиди – атрактолізид і дітерпеноїди – з екстракту рослини <i>Callilepis laeugola</i> (отруєння)
Зидовудин, диданозин	Гепатотоксичні гриби
Похідні феногіазину	

Морфологічні зміни в ЦНС нагадують ураження при гострих енцефалопатіях (набряк астроцитів і дегенерація нейронів за відсутності запальних змін). Жирова дистрофія легкого ступеня виявляється в інших внутрішніх органах (міокарді, підшлунковій залозі, іноді в епітеліальних клітинах проксимальних ниркових каналців) [36].

Диференційна діагностика. Прояви СР не унікальні, вони можуть спостерігатися також під час інших станів. Оскільки тести, специфічні для СР, відсутні, то діагноз СР має бути діагнозом виключення. Диференційна діагностика включає вірусні інфекції нейротропної дії, нейроім'язові захворювання, побічні ефекти від прийому ліків, які мають гепатотоксичну дію, здатність викликати енцефалопатію, та вплив токсинів (табл. 3) [36].

Прогноз. Серед найбільш тяжких ускладнень, що розвиваються на тлі ГРВІ, слід зазначити ДВЗ-синдром та СР (60,7%) [11], у яких несприятливими прогностичними ознаками є:

- 1) швидке наростання симптомів перших трьох клінічних стадій;
 - 2) виникнення судом вже на 3-й стадії захворювання;
 - 3) вихідний рівень аміаку вище 205 мкмоль/л (350 мкг/дл);
 - 4) протромбіновий час перевищує референтні значення;
 - 5) збільшення тиску спинномозкової рідини на 3-й стадії.
- Причиною смерті при СР найчастіше є набряк мозку, рідше – дисфункція міокарду, дихальна недостатність, шлунково-кишкова кровотеча або сепсис. Хоча в нирках часто виявляються патологічні зміни, ниркова недостатність є рідкісним ускладненням. Зміни обмежуються нирковими

каналляями і мають зворотний характер. Е.А. Халушко розглядає СР в основному як патологоанатомічний діагноз [11]. При аутопсії виявляється низка змін з боку внутрішніх органів: ураження респіраторної системи (85,7%), жирова дистрофія печінки (78,5%), гіпоплазія наднирників (75,0%), ураження шлунково-кишкового тракту (64,3%) [11].

Серед причин смерті, згідно з патологоанатомічним висновком, найбільш часто є набряк мозку (75,0%), ДВЗ-синдром (71,4%), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) із некардіогенним набряком легенів (10,7%), гостра ниркова недостатність (10,7%), а також інфекційно-токсичний шок (7,1%) [11].

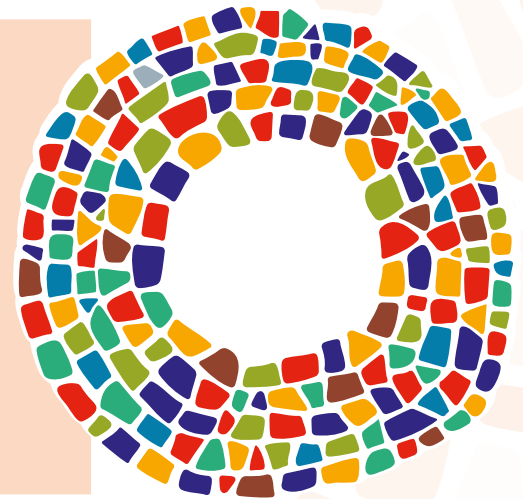
Обговорення дискусійних питань. В останні роки спостерігається чітка тенденція до зростання кількості медикаментозних уражень внаслідок наростаючої експансії фармацевтичного ринку. Так, в Японії за 30 років констатовано зростання частоти випадків гепатотоксичності при використанні лікарських засобів в 11 разів [4].

На думку Н.У. Marschall (2007), причиною розвитку таких уражень печінки можуть бути більше 1200 препаратів, приблизно 200 з яких є потенційно гепатотоксичними [26]. За даними фармакоепідеміологічного дослідження J.G. Stine (2016), гострі медикаментозні ураження печінки найчастіше розвиваються на тлі застосування НПЗП, антимікробних

Продовження на стор. 12.

ТІВОРТІН®

оздоровлення судин печінки та зниження рівня аміаку в крові



РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тивортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тивортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тивортін® р-н для інфузії. Лікарська форма: р-н для інфузії у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тивортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містить 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспартинової — 0,43 г). Білково-лінійні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця (хронічної серцевої недостатності, атеросклерозу судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетичної ангіопатії). Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани 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 і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамініемією. ЛІЧІВНИЙ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, фебріл у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Сильне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спиролактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із іопентолом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тивортін® р-н для інфузії. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Дозова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тивортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-6 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпокісії та астенічних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЮРІЯ ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



