

Тивортин® в терапии плацентарной дисфункции

Н.С. Луценко, И.А. Евтерева, Л.Р. Гераскина, В.Ю. Потебня, О.Д. Мельник

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Проблема плацентарной дисфункции в современном акушерстве не теряет своей актуальности на протяжении последних десятилетий.

В настоящее время и в обществе, и в медицине сложилась парадоксальная ситуация. С одной стороны, мы имеем техническую возможность доказать наличие неблагоприятных в системе фетоплацентарного комплекса (УЗИ, доплерометрия), имеем представление (хотя бы отчасти) о его патогенезе, с другой – отказываемся проводить медикаментозную профилактику и лечение и решаем проблему только путем прерывания беременности. Парадокс состоит в том, что нам предлагают пассивно наблюдать за ухудшением состояния плода, а когда оно достигнет критической точки (то есть грани гибели плода), тогда, не зависимо от срока беременности – родоразрешать женщину [1]. Учитывая затраты на выхаживание недоношенных новорожденных (особенно в сроки 22–32 нед), отказ даже от попыток лечить нарушения кровообращения в фетоплацентарной системе (а в нашей стране имеется положительный опыт лечения) невольно наводит на мысль о лоббировании корпоративных интересов крупных частных медицинских центров.

Известно, что основным патогенетическим механизмом развития плацентарной дисфункции является патология этапа инвазии трофобласта [2]. Связанное с этим нарушение архитектоники стенок спиральных артерий вызывает развитие синдрома FMD (flow mediated dilatation) – поток зависимой дилатации, что обуславливает увеличение периферического сопротивления и расстройство кровотока в плацентарном комплексе [3]. Логично предположить, что нормализация периферического сопротивления позволит восстановить нарушенный кровоток или, по крайней мере, предотвратит дальнейшее прогрессирование процесса.

Еще одним механизмом развития нарушений гемодинамики в системе мать–плацента–плод является формирование эндотелиальной дисфункции вследствие повышения в крови уровня асимметричного диметиларгинина – ADMA (asymmetric dimethylarginine), ингибирующего синтез оксида азота [4].

Доказано, что оксид азота (NO), синтезируемый эндотелиальными клетками, является регулятором сосудистого тонуса и ингибитором агрегации тромбоцитов [5]. Многочисленные исследования кардиологов, неврологов, патофизиологов и других исследователей с позиции доказательной медицины продемонстрировали значимость и эффективность нормализации уровня NO для восстановления кровотока, микро- и макроциркуляции [6].

Экспериментально и клинически доказано, что на продукцию NO и, соответственно, на сосудистый тонус, системное периферическое сопротивление, функцию почек существенно влияют даже небольшие изменения уровня ADMA. Повышенный уровень ADMA отмечается при артериальной гипертензии, ИБС, ХСН, сахарном диабете, гипергомоцистеинемии, гиперхолестеринемии, гестационной гипертензии, преэклампсии и других заболеваниях [7, 8].

На практике имеет значение не только уровень NO в крови, но и уровень ADMA. Повышение уровня ADMA приводит к относительной недостаточности L-аргинина даже при нормальной концентрации этой аминокислоты в крови (аргининовый парадокс). Дополнительное поступление L-аргинина восстанавливает физиологический статус за счет нор-

мализации соотношения L-аргинин/ ADMA (норма 50–100:1). Соотношение L-аргинин/ ADMA считается наиболее точным способом определения эндогенного субстрата для синтеза NO. Это соотношение увеличивается при приеме L-аргинина независимо от начальной концентрации ADMA [7, 8].

Клинический эффект L-аргинина объясняется восстановлением эндотелиального синтеза NO до нормального уровня, что обеспечивает восстановление сосудистой функции.

При поступлении в организм L-аргинина (естественного субстрата синтеза NO) не отмечается избыточного вазодилатационного эффекта за пределами физиологического диапазона [7, 8], т.е. введение L-аргинина не вызывает развития избыточного гипотензивного эффекта, ортостатической дисрегуляции или рефлекторной тахикардии. В отличие от экзогенных донаторов NO (нитраты) прием L-аргинина не вызывает привыкания, не ассоциируется с воздействием оксидативного стресса на артериальную стенку.

Поскольку аминокислота аргинин является единственным эндогенным донатором NO-радикала в организме человека, использование препаратов L-аргинина в терапии плацентарной дисфункции является очень перспективным. Наше внимание привлек отечественный препарат L-аргинина – Тивортин®, эффективность которого была продемонстрирована у кардиологических пациентов и который сертифицирован для использования при беременности.

Целью работы было изучение клинической эффективности 4,2% раствора L-аргинина гидрохлорида (Тивортин®) в дозе 100 мл внутривенно капельно 1 раз в день курсом 5 дней для медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилась 21 беременная в сроке 35–37 нед с нарушениями гемодинамики в системе мать–плацента–плод. Для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса использовались ультразвуковая фето- и плацентометрия, доплерометрия кровотока в системе мать–плацента–плод и биофизический профиль плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных составил $24,3 \pm 1,3$ года. У 2 пациенток (9,5%) плацентарная дисфункция возникла на фоне сахарного диабета 1-го типа, у 2 (9,5%) – на фоне хронического пиелонефрита, у 1 пациентки (4,8%) в анамнезе было первичное бесплодие, у 1 (4,8%) – антифосфолипидный синдром. Течение беременности у 2 пациенток (9,5%) осложнилось преэклампсией легкой степени, у 1 (4,8%) – тяжелой преэклампсией, у 12 беременных (57,1%) выявлен олигогидрамнион, у 6 пациенток (28,6%) – задержка роста плода.

При исследовании особенностей гемодинамики в системе мать–плацента–плод было выявлено, что изолированные изменения кровотока только в маточных артериях имелись у 10 (47,6%) женщин, сопровождающиеся снижением диастолического компонента – КДСК (конечной диастолической скорости кровотока) – $42,3 \pm 2,14$ см/с, увеличением индекса

Динамика показателей материнско-плодовой гемодинамики до и после лечения Тивортином

Исследуемые материалы		Конечная скорость диастолического кровотока, см/с	Систолю-диастолическое отношение	Индекс резистентности
Маточная артерия	до лечения	42,3±2,14	2,47±0,32	0,65±0,08
	после лечения	60,9±2,46*	1,54±0,34*	0,35±0,21*
Артерия пуповины	до лечения	62,3±4,3	3,67±0,32	0,79±0,25
	после лечения	73,8±3,35*	2,34±0,45*	0,65±0,05*

Примечание: * – достоверное изменение показателей ($p < 0,05$).

резистентности (ИР) – $0,65 \pm 0,08$ и систоло-диастолического отношения (СДО) – $2,47 \pm 0,32$. Нарушение плодово-плацентарного кровотока отмечалось у 8 пациенток (38,1%), при этом у 6 из них фиксировалось нарушение кровотока в одной из артерий пуповины со снижением КСДК до $62,3 \pm 4,3$ см/с и увеличением ИР до $0,79 \pm 0,25$ и СДО до $3,67 \pm 0,32$. Лишь у 3 пациенток был нарушен кровоток как в маточно-плацентарном, так и в плодово-плацентарном русле (таблица).

Всем пациенткам для коррекции выявленных нарушений был назначен Тивортин в дозе 100 мл внутривенно капельно, 1 раз в день, курс – 5 дней. В ходе лечения мониторинг за состоянием внутриутробного плода осуществлялся путем проведения биофизического профиля плода (БПП) на 3-й и 6-й день от начала лечения. На 3-й день терапии сомнительный БПП с балльной оценкой 6 баллов был выявлен только у 2 пациенток, у которых были нарушения гемодинамики как в материнском, так и в плодово-плацентарном русле. По окончании лечения Тивортином не было выявлено ни одного случая патологического либо сомнительного БПП.

По окончании лечения (см. таблицу) клинически отмечалось улучшение общего состояния беременных, а также стабилизация артериального давления у 2 пациенток с преэклампсией легкой степени. Повторное доплерометрическое исследование кровотока в системе мать–плацента–плод доказало высокую клиническую эффективность Тивортина для коррекции гемодинамических нарушений как в маточных артериях, так и в сосудистом русле плода. У 7 из 10 беременных (70%) отмечалась нормализация показателей гемодинамики в бассейне маточных артерий. Так, достоверно возросла КСДК – до $60,9 \pm 2,46$ см/с, ИР снизился до $0,35 \pm 0,21$ ($p < 0,05$) и отмечено также снижение СДО до $1,54 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). У 4 из 6 пациенток (66,7%) с нарушениями гемодинамики в артерии пуповины произошло достоверное снижение СДО до нормальных показателей (меньше 3). У беременных с нарушением кровотока как в маточных, так и плодовых сосудах произошло достоверное снижение ИР как в маточных артериях ($0,42 \pm 0,12$; $p < 0,05$), так и в артериях пуповины – ИР $0,65 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе, как и нарушения гемодинамики в других органах и системах человеческого организма, могут и должны корректироваться. Случаи неэффективной или малоэффективной коррекции не могут быть основанием для отказа от лечения в целом, как и случаи летальности при лечении сердечной недостаточности не являются основанием для отказа от ее лечения.

Тивортин как донатор NO оказывает выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

Тивортин имеет широкое будущее в акушерской практике, являясь одним из немногих препаратов, сертифицированных для использования при беременности, но для полного раскрытия его терапевтических возможностей необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 582 від 29.12.2005 р.
2. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.
3. Rytlewski K., Olszanecki R., Lauterbach R. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2006. – V. 99 (2). – P. 146–152.
4. Neri I., Jasonni V.M., Gori G.F. et al. (2006) Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy-induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – V. 19 (5). – P. 277–281.
5. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
6. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23–29.
7. Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // J.Nutr. – 2004. – V. 134. – P. 2880S–2887S.
8. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J.Nutr. – 2007. – V. 137. – P. 1650S–1655S.

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



Фармакологічні ефекти Тівортину® в акушерстві:

- Зниження частоти передчасних пологів в 2,3 рази;
- Зниження частоти затримки росту плода – в 4 рази;
- Зниження частоти розвитку дистресу плода – на 9,6%;
- Посилення кровотоку в системі «мати-плацента-плід» – на 37,7%*



* Лубяная, С.С. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина // ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. - 2010. - №8. - С. 64-67.

Форма випуску:

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

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

 **ЮРІЯ-ФАРМ**

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42
e-mail: mtk@uriafarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua

