

Особливості профілактики прееклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у I триместрі

Д. Г. Коньков¹, С. І. Жук², В. В. Рудь¹, В. В. Буран¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності L-аргініну у профілактиці прееклампсії та зниженні інших перинатальних ризиків у пацієток із попередньо визначеною гестаційною ендотеліопатією (ГЕ).

Матеріали та методи. Порівняльне клінічне дослідження було виконано на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

У дослідженні брали участь 116 вагітних із попередньо визначеною за допомогою лабораторного та інструментального дослідження (мікроальбумінурія та ендотелійзалежна вазодилатація) ГЕ (основна група). Пацієнтки основної групи були розподілені на клінічні підгрупи: 31 вагітна із ГЕ у підгрупі А отримувала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75 мг на добу перорально; 33 пацієнтки із донозологічною ГЕ з підгрупи В отримували L-аргінін у дозі 4–4,2 г на добу перорально; 52 вагітні із ГЕ, які відмовились від профілактичного лікування, увійшли до підгрупи С. До контрольної групи включено 58 вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу без ознак ГЕ.

Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили методом порівняння кількості випадків перинатальної патології у I, II та III триместрах.

Результати. Використання L-аргініну як альтернативної профілактичної терапії стосовно розвитку прееклампсії та іншої перинатальної патології дозволило достовірно зменшити кількість випадків прееклампсії (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; $p=0,02$) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$) порівняно із пацієнтками, у яких не використано будь-якої профілактичної стратегії. У вагітних із донозологічною ГЕ, які отримували L-аргінін, не було діагностовано порушення плацентарної функції у II та III триместрах вагітності та уповільнення росту плода. Використання L-аргініну у наведених дозі та кратності введення не асоціювалося із побічними ефектами, тож його можна розцінювати як сприятливе для вагітної та плода.

Висновки. Призначення препаратів АСК та L-аргініну вагітним з помірним ступенем перинатального ризику (донозологічна ГЕ) дозволило не тільки пролонгувати вагітність, але й попередити розвиток тяжкої акушерської патології. Більш виражена клінічна ефективність курсового призначення питного розчину L-аргініну (добова доза L-аргініну – 4,0–4,2 г) у вагітних з донозологічною формою ГЕ може бути пов'язана із ендотеліотропним протекторним ефектом препарату.

Доцільність використання L-аргініну під час вагітності все ще обговорюється, потрібні подальші дослідження для визначення оптимальних доз, початку і тривалості використання для найкращого профілактичного або лікувального ефекту.

Ключові слова: вагітність, гестаційна ендотеліопатія, прееклампсія, уповільнення росту плода, плацентарна дисфункція, перинатальна патологія, ацетилсаліцилова кислота, L-аргінін.

The features of the prevention of preeclampsia in pregnant women with gestational endotheliopathy in the first trimester

D. G. Konkov, S. I. Zhuk, V. V. Rud, V. V. Buran

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of L-arginine in the prevention of preeclampsia and reduction of other perinatal risks in patients with preclinical gestational endotheliopathy (GE).

Materials and methods. A comparative clinical study was performed at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology N. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University. 116 pregnant women with preclinical GE (main group), which was diagnosed by laboratory and instrumental research (microalbuminuria and endothelium-dependent vasodilatation), took part in the study. The patients of the main group were divided into clinical subgroups: 31 pregnant women with GE in subgroup A received acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 75 mg per or per day; 33 patients with preclinical GE from subgroup B received L-arginine at a dose of 4–4.2 g per or per day; 52 pregnant women with preclinical GE who refused prophylactic treatment were included in the subgroup C. The control group involved 58 pregnant women with a physiological gestation and without GE. The clinical effectiveness of the therapy was assessed by comparing the number of cases of perinatal pathology in the I, II and III trimesters.

Results. The use of L-arginine as an alternative preventive therapy for the development of preeclampsia and other perinatal pathology made possible to reduce the rate of preeclampsia significantly (RR 0.19, 95% CI: 0.05–0.77; $p=0.02$) and placental hyperplasia/hypoplasia (RR 0.17, 95% CI: 0.04–0.68; $p=0.01$), compared to patients who did not receive any preventive treatment. In pregnant women with early-onset gestational endotheliopathy who received L-arginine, placental dysfunction was not diagnosed in the II and III trimesters of pregnancy and there were no cases of fetal growth retardation.

The use of L-arginine was not associated with side effects and/or adverse reactions in the proposed dose and frequency of administration and can be considered beneficial for the mother and the fetus.

Conclusions. Prescribing ASA and L-arginine drugs for pregnant women with a moderate degree of perinatal risk (preclinical GE) made possible not only to prolong pregnancy, but also to prevent the development of severe perinatal pathology. A more pronounced clinical effectiveness of the course prescription of solution of L-arginine per or (daily dose of L-arginine - 4.0-4.2 g) in pregnant women with preclinical form of GE may be associated with the endotheliotropic protective effect of the drug. The appropriateness of using L-arginine during pregnancy is still debated, and further researches are needed to determine the optimal dosage, initial period for using and duration for the best prophylactic or therapeutic effect.

Keywords: pregnancy, gestational endotheliopathy, preeclampsia, fetal growth retardation, placental dysfunction, perinatal pathology, acetylsalicylic acid, L-arginine.

Гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) залишаються однією з основних причин материнської і перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі. Вагітні із ГРВ, незалежно від наявності традиційних факторів серцево-судинного ризику, після завершення вагітності мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань у подальшому [7, 12, 20]. Преєклампсія (ПЕ) є найважчим і найнесприятливішим варіантом ГРВ та однією з основних причин материнської захворюваності та смертності [3, 20, 37]. Будучи основною причиною ятрогенної недоношеності, ПЕ також є одним з основних факторів перинатальних втрат й уповільнення росту плода (УРП) [7, 23, 42].

Плацентарна дисфункція (або матково-плацентарна судинна недостатність) є ще однією важливою проблемою під час вагітності, яка зумовлює загрозу для адекватного живлення плода й підвищує ризику низької маси тіла при народженні, випадків УРП, передчасних пологів та мертвородження [15, 19, 28, 34].

На сьогодні лише один засіб – ацетилсаліцилова кислота (АСК) достовірно запобігає розвитку ПЕ. Високоякісні систематичні огляди Cochrane (2019, 2021), у яких були узагальнені результати вагітності майже 40 000 пацієнток, дійшли висновку, що АСК знижує частоту розвитку ПЕ на 18% (відносний ризик (ВР) 0,82; 95% ДІ: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР розвитку ранньої ПЕ (до 34 тиж) є більш значимим, цей підтип станить менше третини усіх випадків ПЕ [9, 38]. Призначення АСК (81 мг/добу) у зазначений термін вагітності приводив до достовірного зменшення кількості випадків передчасних пологів, ПЕ та УРП у жінок з високим ризиком розвитку ПЕ [38].

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) передбачає недостатню генерацію судинорозширювальних молекул, таких, як оксид азоту (NO), який є одним із основних вазоактивних медіаторів ендотелію [3, 13, 21, 46]. Під час вагітності, що супроводжується гіпертензивними розладами, спостерігається посилення синтезу асиметричного диметиларгініну (АДМА) [14]. АДМА є ендогенним інгібітором синтезу оксиду азоту (NOS), який знижує синтез NO з нормальної амінокислоти L-аргініну [35]. L-аргінін – це основний прекурсор NO у природних умовах, що бере участь у патофізіології відповідних акушерських станів [14]. Ферментативний шлях перетворення L-аргініну включає синтезу оксиду азоту – NOS₃. У пацієнток з підвищеним рівнем АДМА нормальний L-аргінін конкурує з АДМА за NOS₃, підвищуючи рівні NO [1, 42].

В останні роки розроблені та продовжують удосконалюватись різні методи профілактики та лікування

ГЕ, проте проблема далека від свого вирішення. Превентивна корекція ендотеліопатії, особливо до клінічної маніфестації патології, дозволяє значно покращити перинатальні наслідки [2, 4, 22, 40, 47]. Лікування перинатальних ускладнень істотно не впливає на розвиток плода, але, згідно з окремими публікаціями, може стабілізувати його стан, підвищити його стійкість до гіпоксії та підготувати плід до розродження.

Крім того, хоча надійні джерела доказової медицини демонструють обнадійливі тенденції стосовно попередження розвитку ПЕ та супутньої перинатальної патології, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку ПЕ [3, 4, 7, 22]. Тому існує нагальна потреба у визначенні потенційно нових фармакологічних засобів для профілактики розвитку ПЕ у жінок групи ризику.

NO є ключовим регулятором материнського та фетального гомеостазу під час вагітності незалежно від того, чи потребують більш детального оцінювання й проведення рандомізованих досліджень стратегії, у які включені попередники NO, донори NO, природні похідні або фармакологічні модулятори системи NO. NO по суті є «обличчям» ендотелію, оскільки у підтримці судинного гомеостазу забезпечує:

- регуляцію судинного тонуусу;
- інгібування адгезії, агрегації тромбоцитів та тромбоутворення;
- регуляцію проліферації та апоптозу;
- регуляцію оксидантних процесів;
- пригнічення лейкоцитарної адгезії.

Причому NO здійснює регулювання всіх цих процесів зі знаком «+», тобто позитивно-захисно впливає на всі перелічені функції, а значить, належить до найбільш затребуваних в умовах патології субстанцій [26, 40, 45, 48].

Більшість із ентотеліотропних засобів або не рекомендовані під час вагітності у зв'язку з нестачею достовірних даних про відсутність у них тератогенної та ембріотоксичної дії (ресвератрол, мельдоній), або тільки проходять клінічні дослідження (статини, інгібітори протонної помпи, метформін), або викликають занепокоєння щодо можливого зв'язку між пренатальною експозицією препарату та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії (силденафіл) [1–4, 20, 24, 36]. Крім цього, усі наведені препарати чинять стимулювальну дію на ендотелій, що призводить до вироблення NO, але й водночас й до виснаження ендотелію. Тому дуже важливо використати прекурсор NO, з якого ендотелій може синтезувати потрібні речовини. Отже, виникла необхідність у класі ендотеліопротекторних засобів, які не тільки стимулюють ендотелій до виро-

блення NO, а й постачають субстрат. Єдина речовина, що є субстратом для синтезу NO, це L-аргінін [1, 27, 32, 50].

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності L-аргінину у профілактиці ПЕ та зниженні інших перинатальних ризиків у пацієнок із попередньо визначеною ГЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова у рамках науково-дослідницької роботи № 0121U109141 «*Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією*».

Під час проведення обстеження пацієнок ми керувались міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біомедичної етики, а саме: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS (Женева, 1993), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, ВООЗ (1994), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997) з «Додатковими протоколами», Наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних», позитивним висновком комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Це дослідження було виконано із дотриманням такої концепції інформованої згоди пацієнок відповідно до Наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р., вкладаш № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів», з урахуванням обов'язковості переважання потенційної користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до вагітних, які брали участь у дослідженні.

У дослідженні брали участь 116 вагітних із попередньо встановленою донозологічно значущою ГЕ у I триместрі гестації (основна група). Середній вік обстежених жінок, які увійшли до складу основної клінічної групи, становив $25,8 \pm 4,4$ року.

До контрольної групи увійшли 58 вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу без ознак ГЕ (середній вік пацієнок – $23,6 \pm 3,8$ року).

ГЕ встановлювали на підставі визначення показників мікроальбумінурії (МАУ) та вимірювання ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) судин після компресійної проби [1, 3, 5, 13, 45].

МАУ визначали за відношенням альбуміну до креатиніну у сечі за допомогою діагностичних тест-

стрічок. Тест заснований на принципі зміни кольору кислотнo-основного індикатору під впливом білків та на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою у лужному середовищі. Залежно від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тест-смужці набувала відповідного забарвлення. Діагностували ГЕ за результатом відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну [5, 6].

ЕЗВД артерії спричинювала реактивна гіперемія у відповідь на припинення кровотоку манжеткою, що накладали проксимальніше місця вимірювання, яке здійснювали за допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 МГц. Відповідні показники визначали у поздовжньому зрізі плечової артерії на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимальніше медіального надвиростка у вертикальному положенні. Діаметр та швидкість кровотоку оцінювали до та після компресії артерій.

Фізіологічною реакцією артерії на реактивну гіперемію вважали її дилатацію більше як на 20%. Більш низький ступінь вазодилатації та парадоксальну вазоконстрикцію вважали патологічними реакціями, що свідчили про дисфункцію ендотелію (ГЕ). Пробу з реактивною гіперемією виконували, збільшуючи тиск у манжеті на 50 мм рт.ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хв, після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєстрували швидкість кровотоку. За 48 год до проведення дослідження пацієнтці відміняли лікарські препарати, які здатні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магній) [3].

За допомогою ультразвукової доплерографії проводили такі вимірювання:

1. Діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
2. Діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП2).

Проводили розрахунок ЕЗВД плечової артерії (ЕЗВДп) за формулою:

$$\text{ЕЗВДп} = \frac{\text{ДП2} - \text{ДП1}}{\text{ДП2}} \times 100\%.$$

Також у вагітних у даному проспективному дослідженні з метою вивчення синтезу плацентарних гормонів у комплексній діагностиці плацентарної дисфункції визначали сироватковий рівень плацентарного лактогену із використанням комерційних лабораторних наборів Micro-Elisa Placental Lactogen (hPL) Diagnostic Kit виробництва Leinco Technologies (США) та некон'югованого (вільного) естріолу – EIA-1612, Free Estriol ELISA виробництва DRG (Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Критеріями включення пацієнок до *основної клінічної групи* були:

1. Одноплідна вагітність
2. Наявність ГЕ (МАУ > 5 мг/ммоль та ЕЗВД < 10%)
3. Відсутність соматичної патології, аутоімунних захворювань, які могли вплинути на результат дослідження

4. Бажання та можливість брати участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнок до *контрольної групи* були:

1. Відсутність будь-яких захворювань, що могли б вплинути на результат вагітності
2. Відсутність ГЕ (МАУ < 5 мг/ммоль та ЕЗВД > 20%)
3. Відсутність в анамнезі антенатальної патології за попередньої вагітності
4. Інформована згода пацієнтки щодо включення до дослідження.

Вагітні основної групи були розподілені на клінічні підгрупи залежно від фармакологічного препарату, обраного для превенції розвитку ПЕ, та наявної клінічної маніфестації на початку профілактичного лікування. Жінки із ГЕ у підгрупі А отримували АСК per os у дозі 75 мг на добу (n=31), у підгрупі В отримували L-аргінін per os у дозі 4–4,2 г на добу (n=33), жінки із ГЕ, які відмовились від профілактичного лікування, увійшли до підгрупи С (n=52).

Превентивну терапію АСК проводили з 12 до 36 тиж вагітності. Профілактичне лікування з використанням L-аргініну здійснювали у курсовому режимі. Перший курс призначали з 12 до 14 тиж, другий курс – у 16–18 тиж та третій курс – з 28 до 30 тиж вагітності.

Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили методом порівняння кількості випадків перинатальної патології у I, II та III триместрах.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконане за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable (2011, ENG) з визначенням основних варіаційних показників: середня величина (M), середня похибка (m) та середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента. Відносний ризик (ВР), стандартна похибка та 95% довірчий інтервал (ДІ) розраховували за допомогою калькулятора MedCalc (version 20.305 – 64-bit) [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вагітності та особливості перебігу пологів були простежені у всіх пацієнок основної групи та вагітних з групи контролю (100,0%). У I триместрі основними ускладненнями гестації в обстежених вагітних найчастіше спостерігалися загрозливий викидень, мимовільний викидень або викидень, що не відбувся (ВНВ), а також нудота та блювання вагітних (табл. 1).

Вагітні, котрі вживали АСК, так само, як і пацієнтки, які використовували L-аргінін, не відрізнялися за частотою ранніх гестаційних ускладнень ні між собою, ні щодо вагітних, які взагалі не отримували профілактичної терапії. Це було пов'язано із тим, що препарати для превенції ПЕ призначали наприкінці I триместра, тобто на частоту ускладнень вони жодним чином впливати не могли.

У II триместрі вагітності ми аналізували випадки гестаційної патології у формі загрозливого пізнього викидня, перинатальних втрат, загрозливих передчасних пологів, ранньої ПЕ, ознак порушення розвитку та локалізації плаценти (табл. 2).

Під час аналізу гестаційних ускладнень у II триместрі вагітності у клінічних підгрупах у жінок з доклінічною формою ГЕ на тлі вживання препаратів профілактичної терапії визначалася певна тенденція до збільшення кількості випадків загрози пізнього викидня у пацієнок, які не отримували профілактичної терапії, проте статистично достовірної відмінності порівняно із підгрупою А (ВР 0,60, 95% ДІ: 0,21–1,72; p=0,34) та вагітними, які отримували L-аргінін (ВР 0,28, 95% ДІ: 0,067–1,88; p=0,08), не відзначали.

ВР щодо розвитку ранньої ПЕ, залежно від виду патогенетичної профілактики за наявності ендотеліопатії, що був розрахований за допомогою методу логістичної регресії, становив для вагітних, які отримували АСК та L-аргінін, 0,30 (95% ДІ: 0,07–1,26; p=0,10) та 0,14 (95% ДІ: 0,02–1,04; p=0,054) відповідно стосовно аналогічного показника у підгрупі жінок, які відмовились від превентивної терапії.

Таблиця 1

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у I триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=116			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=52		
Загрозливий викидень	0	0	2 (3,8)	0	-
Мимовільний викидень	0	0	0	0	-
ВНВ	0	0	1 (1,9)	0	-
Ранній токсикоз	1 (3,2)	3 (9,7)	6 (11,5)	0	0,36 0,23 0,72
Анемія вагітних	3 (9,6)	4 (12,1)	3 (5,8)	0	0,75 0,51 0,31

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ВНВ – викидень, що не відбувся.

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у II триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=115			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51		
Загрозливий викидень	4 (12,9)	2/6,0	11 (21,6)	0	0,36 0,34 0,08
Загрозливі передчасні пологи	2 (6,4)	0	5 (9,8)	0	- 0,53 -
Перинатальні втрати	0	0	1 (2,0)	0	-
ПЕ	2 (6,4)	1 (3,0)	11 (21,6)	0	0,53 0,10 0,054
Аномалії розвитку та локалізації плаценти	4 (12,9)	2 (6,0)	12 (23,5)	0	0,36 0,26 0,06

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ПЕ – преєклампсія.

ВР стосовно випадків патології розвитку та локалізації плаценти (низьке її розташування, плацента, оточена валиком або обідком, поясна плацента) становило відповідно по підгрупах А та В 0,55 (95% ДІ: 0,19–1,55; p=0,26) та 0,26 (95% ДІ: 0,06–1,08; p=0,06) щодо вагітних у підгрупі С.

Порушення функції плаценти у II триместрі оцінювали на підставі лабораторних та сонографічних критеріїв – УРП, зміни кількості навколоплідних вод, передчасне дозрівання плаценти, порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку за даними доплерометричних досліджень (табл. 3).

Також нами не спостерігалось статистично вірогідної відмінності за показником випадків плацентарної дисфункції й супутнього внутрішньоутробного УРП між вагітними з донозологічною формою ГЕ на тлі профілактичного лікування АСК та жінками із доклінічною формою ГЕ, що була діагностована у I триместрі, які відмовились від профілактичної терапії (p>0,05). Хотілося б відзначити, що у пацієнок, які

отримували L-аргінін, протягом II триместра не було виявлено жодного випадку плацентарної дисфункції та УРП (табл. 3)

У III триместрі у вагітних із ГЕ спостерігалися ускладнення у формі загрози передчасних пологів, ПЕ, плацентарної дисфункції, антенатальної загибелі плода, патологічних зміни у плаценті та передчасного її відшарування (табл. 4).

Хотілося б відзначити статистично вірогідне зменшення кількості випадків ПЕ у жінок, які отримували L-аргінін (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; p=0,02). Щодо зменшення кількісних показників гіперплазії/гіпоплазії плаценти, у підгрупі вагітних В спостерігалась аналогічна картина (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; p=0,01) порівняно із вагітними, які не отримували профілактичної терапії. Водночас у жінок, які отримували АСК із 12 тиж вагітності, спостерігалась значна тенденція до зменшення кількості випадків розвитку ПЕ (у 2,7 раза) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (у 3 рази) порівняно із пацієнтками з клінічної підгру-

Таблиця 3

Порушення функції плаценти на тлі гестаційної ендотеліопатії у II триместрі, n (%)

Ознака	Основна група, n=115			Контрольна група, n=58	P ₁₋₂ P ₁₋₃ P ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=51		
Зниження рівня плацентарних гормонів	3 (9,6)	0	6 (11,8)	2 (3,4)	- 0,59 -
Порушення кровотоку	0	0	2 (3,9)	0	-
УРП	0	0	2 (3,9)	0	-
Маловоддя	2 (6,4)	0	2 (3,9)	0	- 0,62 -

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; УРП – уповільнення росту плода.

Ускладнення вагітності на тлі гестаційної ендотеліопатії у III триместрі, n (%)

Патологія вагітності	Основна група, n=114			Контрольна група, n=58	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50		
Загрозливі передчасні пологи	2 (6,4)	0	8 (16,0)	0	- 0,23 -
Перинатальні втрати	0	0	1 (2,0)	0	-
ПЕ	6 (19,3)	2 (6,0)	16 (32,0)	2 (3,4)	0,135 0,23 0,02
Гіперплазія/гіпоплазія плаценти	6 (19,3)	2 (6,0)	18 (36,0)	0	0,36 0,13 0,01

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; ПЕ – преєклампсія.

пи С, проте різниця не мала статистично вірогідної відмінності (ВР 0,61, 95% ДІ: 0,26–1,38; p=0,23 та ВР 0,54, 95% ДІ: 0,24–1,21; p=0,13 відповідно).

Хотілося б також зазначити, що різниця стосовно зменшення маніфестації ПЕ, сумарно, у вагітних із підгруп А та В з донозологічною формою ГЕ, які отримували у якості превентивної терапії АСК або L-аргінін, була статистично значущою (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,18–0,84; p=0,02).

Під час аналізу порушень плацентарної функції у зазначеному терміні гестації відзначали відсутність випадків дисфункції плаценти у вагітних клінічної групи із донозологічною формою ГЕ, які отримували L-аргінін (табл. 5).

Отже, у III триместрі вагітності спостерігалось достовірне зменшення кількості випадків ПЕ, аномалій плаценти і пуповини у жінок, яким з профілактичною метою застосовували L-аргінін, порівняно із пацієнтками, які відмовились від профілактичної терапії.

У вагітних основної клінічної групи, які отримували медикаментозну корекцію (АСК або L-аргінін), що була спрямована на профілактику розвитку ПЕ, та у контрольній групі всі вагітності закінчились терміновими

пологами. У пацієток із підгрупи С передчасні пологи відбулися лише у 2 (4,1%) випадках.

Випадки тяжкої ПЕ під час вагітності та у післяпологовий період не були діагностовані у породіль усіх підгруп основної групи і групи контролю.

Випадки гострого дистресу плода під час пологів були діагностовані в 1 (3,0%) породіллі з підгрупи В та в 1 (2,0%) пацієнтки із підгрупи С.

У жінок з донозологічною ГЕ, що була встановлена у I триместрі вагітності (підгрупа С), кровотеча під час пологів спостерігалась у 4 (8,2%) роділь, тоді як у підгрупах А (донозологічна ГЕ, профілактична терапія АСК) та В (донозологічна ГЕ, профілактичне лікування L-аргініном) її фіксували по 1 випадку у кожній з цих підгруп – 3,2% та 3,0% відповідно (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,05–3,37; p=0,40 та ВР 0,37, 95% ДІ: 0,04–3,17; p=0,36 відповідно).

У клінічній підгрупі С дефект посліду визначали також у 4 (8,2%) породіль. Водночас, наведене ускладнення третього періоду пологів фіксували в одному (3,0%) випадку у підгрупі В (ВР 0,37, 95% ДІ: 0,04–3,17; p=0,36) та у двох (6,4%) випадках у підгрупі А (ВР 0,79, 95% ДІ: 0,15–4,06; p=0,78). У вагітних

Таблиця 5

Порушення функції плаценти на тлі гестаційної ендотеліопатії у III триместрі, n (%)

Ознака	Основна група, n=114			Контрольна група, n=58	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃
	Підгрупа А, n=31	Підгрупа В, n=33	Підгрупа С, n=50		
Зниження рівня гормонів плаценти	4 (12,9)	0	9 (18,2)	2 (3,4)	0,55
Порушення кровотоку	0	0	6 (12,0)	0	-
УРП	0	0	3 (6,0)	0	-
Маловоддя, багатоводдя	1 (3,2)	0	2 (4,0)	0	- 0,86 -

Примітки: p_{1,2} – відмінності між пацієнтками підгруп А та В; p_{1,3} – відмінності між пацієнтками підгруп А та С; p_{2,3} – відмінності між пацієнтками підгруп В та С; УРП – уповільнення росту плода.

з донозологічною формою ГЕ, які не отримували превентивної терапії, кількість випадків передчасного розриву плодових оболонок становила 4 (8,2%), тоді як наведена акушерська патологія спостерігалась у трьох (9,1%) випадках у підгрупі В (ВР 1,11, 95% ДІ: 0,27–4,65; $p=0,88$) та у двох (6,4%) – у підгрупі А (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,05–3,37; $p=0,40$).

У клінічній підгрупі С відзначали шість (12,2%) випадків аномалій пологової діяльності, у підгрупах А та В дане ускладнення діагностували відповідно у двох (ВР 0,53, 95% ДІ: 0,11–2,45; $p=0,41$ та ВР 0,49, 95% ДІ: 0,11–2,31; $p=0,37$). Показник ВР у підгрупах, де проводили профілактичну терапію (клінічні підгрупи А та В) та де вагітні відмовились від превентивного лікування (клінічна підгрупа С), становив 0,51 (95% ДІ: 0,15–1,71; $p=0,28$).

Під час використання запропонованих схем превентивної терапії було відзначено відсутність будь-яких побічних ефектів при застосуванні АСК та L-аргініну.

У сучасній науково-медичній літературі описано щонайменше 25 клінічних досліджень, де з профілактичною чи лікувальною метою використовували L-аргінін. Серед цих досліджень, проведених у клінічних умовах, L-аргінін застосовували перорально у шістнадцяти, внутрішньовенно – у восьми, а в одному поєднували обидва способи введення. Дози для перорального вживання коливалися від 1 г/добу до 16 г/добу, тривалість лікування становила від 8–10 днів та протягом всього терміну вагітності [27]. Внутрішньовенне введення в основному застосовували під час невідкладної терапії гіпертензії або ПЕ, призначали дози від 15 г (у 500 мл 5% глюкози) до 30 г (у 100 мл фізіологічного розчину) [10].

У дослідженні Samarena Pulido та співавторів (2016) встановлено, що призначення L-аргініну знижувало частоту ПЕ. Зниження ризику у групі L-аргініну було оцінено як 26% з ефективністю 74%. L-аргінін значно зменшив кількість випадків тяжкої ПЕ [8]. Цей висновок узгоджується з висновком F. Vadillo-Ortega та співавторів [47], але доза, застосована у наведеному дослідженні, була вдвічі меншою порівняно із дозою, використаною F. Vadillo-Ortega та співавторами. У дослідженні F. Vadillo-Ortega та співавторів (2011) повідомлялося про такі побічні ефекти, як головний біль, серцебиття та запаморочення, але у дослідженні Samarena Pulido такі порушення не були зазначені. Основним побічним ефектом, виявленим у цьому дослідженні, була диспепсія [8]. Отже, ми вважаємо, що лікарям необхідно бути обережними у разі призначення подібних ліків та обговорювати даний ризик з пацієнтками, які мають диспептичні розлади.

У трьох дослідженнях L-аргінін призначали жінкам у циклах допоміжних репродуктивних технологій паралельно із аналогом гонадотропін-релізинг-гормону та фолікулостимулювальним гормоном або на додаток до фолієвої кислоти та вітаміну Е [44]. У результаті лікування L-аргініном спостерігалось менше скасованих циклів фертилізації, збільшувалися кількість ооцитів і перенесених ембріонів та вміст метаболітів NO у плазмі й фолікулярній рідині, а також в одному

дослідженні спостерігалось поліпшення показників доплерометричних показників [26].

Також повідомлялося про негативний вплив L-аргініну на якість ембріона та частоту вагітності під час контрольованих циклів стимуляції яєчників через зворотну кореляцію між концентрацією метаболітів NO у фолікулярній рідині та якістю ембріона [26]. Навпаки, S. So із співавторами (2020) повідомив, що у разі призначення L-аргініну, особливо у випадках чоловічого безпліддя, частота як біохімічної, так і клінічної вагітності вірогідно підвищувалась [44].

В одинадцяти дослідженнях L-аргінін використовували для лікування жінок з гіпертензивними розладами вагітності, хронічною гіпертензією (ХГ) або ПЕ. У трьох дослідженнях L-аргінін вводили внутрішньовенно, у семи – перорально, а в одному – перорально або внутрішньовенно (у випадках неможливості перорального вживання) [26].

П'ять досліджень включали жінок з діагнозом ПЕ, де лікування тривало від 2 днів (невідкладне лікування) до 3 тиж [26]. L-аргінін знижував систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск та середній артеріальний тиск [26]. Крім того, L-аргінін помітно сприяв росту плода, поліпшував його стан та неонатальний результат [39]. Він також сприяв нормалізації артеріального тиску та функції нирок на 10-й день після пологів у матері [17].

Було проведено 3 дослідження за участю жінок із ГРВ, яким L-аргінін вводили внутрішньовенно (20 г/добу протягом максимум 5 днів). Інфузія L-аргініну продемонструвала виражений гіпотензивний ефект як щодо систолічного, так і щодо діастолічного артеріального тиску, що сприяло пролонгації вагітності [11, 30, 31].

Інші дослідження включали жінок з високим ризиком ПЕ або хворих на хронічну артеріальну гіпертензію [27, 32]. Профілактичне застосування L-аргініну пероральним шляхом починали у I триместрі, воно тривало від 10 тиж до терміну вагітності понад 30 тиж. Хоча L-аргінін не впливав на артеріальний тиск, призначення антигіпертензивних препаратів знадобилося меншому відсотку жінок; було встановлено, що L-аргінін поліпшував імперданс маткової артерії [27].

ПЕ була менш вираженою, частота ПЕ, накладена на артеріальну гіпертензію, що є чинником передчасних пологів (<34 тиж гестації), продемонструвала тенденцію до зниження частоти пологів не у термін. Лікування L-аргініном також асоціювалося з більшою масою плода при народженні та меншою кількістю передчасних пологів [8].

Було проведено 2 дослідження за участю жінок із загрозою передчасних пологів, в одному з яких L-аргінін використовували перорально у дозі 3 г/добу з моменту госпіталізації до пологів [39], в іншому L-аргінін вводили внутрішньовенно 20 г/500 мл протягом 3 год [10]. Пероральне вживання L-аргініну посилювало фетоплацентарний кровотік, а у разі внутрішньовенного введення відзначали зменшення скорочень матки, підвищувався рівень метаболітів NO у сироватці крові.

У 7 дослідженнях L-аргінін застосовували у жінок, які виношували плід із УРП: у трьох із них L-аргінін

вводили внутрішньовенно, у чотирьох – перорально. Загалом дослідження продемонстрували, що інфузія L-аргініну впливала на матково-плацентарний кровообіг шляхом зниження індексу пульсації маткової артерії [27], підвищення маси тіла при народженні [43], зменшення апоптозу у плаценті [26]. L-аргінін також знижував частоту аномального кровотоку в артерії пуповини та сприяв зникненню ранньої діастолічної вимірки у матковій артерії, проте був неефективний при тяжкій формі УРП, можливо, через уповільнення росту тяжкого ступеня (3-й перцентиль) та недоношену вагітність (28 тиж) [49].

В одному дослідженні оцінювали систему L-аргінін/NO та її роль у передачі сигналів інсуліну та функції ендотелію у вагітних з різними індексами маси тіла. У жінок з надмірною масою тіла/ожирінням було виявлено порушення функції ендотелію та регуляції інсуліну. L-аргінін знижував рівень інсуліну у І триместрі й тільки у разі нормальної маси тіла – у ІІ триместрі [33].

Загалом результати продемонстрували, що застосування L-аргініну під час вагітності може бути позитивним за кількох обставин, особливо при хронічній гіпертензії у матері та для профілактики УРП. Він знижує рівень артеріального тиску, запобігаючи ПЕ та поліпшуючи кровообіг, а також функцію плаценти.

Однак слід підкреслити, що багато з включених РКД проводили понад 15 років тому і вони мали слабку потужність і неоднорідну популяцію. Крім того, немає даних про найтяжчі наслідки (тобто мертвородження, відшарування плаценти або тяжку УРП), на відміну від інших досліджень з донорами та прекурсорами NO [16], які, однак, не змогли продемонструвати ефективність щодо передчасних пологів і перинатальної смертності й захворюваності.

Хоча фармакологічні прекурсори NO асоціюються з низькою ефективністю, L-аргінін, який є фізіологічним субстратом ендотеліальної NO-синтази, демонструє кращий профіль ризик/користь. Можливо, у разі введення даної амінокислоти не утворюються пероксинітриди внаслідок надмірної біодоступності NO [29].

Короткострокове введення L-аргініну, особливо на пізніх термінах вагітності, не приводило до поліпшення гемодинаміки у матері та не пом'якшувало наслідків УРП тяжкого ступеня. Це може свідчити про те, що застосування L-аргініну слід починати якомога раніше та продовжувати протягом усієї вагітності, щоб він позитивно впливав на артеріальний тиск або плацентарну судинну недостатність через шлях «аргінін–NO» [24]. Ці результати є підтвердженням висновків недавнього мета-аналізу E. Goto (2018), що L-аргінін слід рекомендувати жінкам зі скомпрометованою попередньою вагітністю, тим, хто мав високий ризик розвитку ПЕ, а також тим, у кого вже є ГРВ [15]. Однак ми погоджуємося з авторами, які стверджують, що для отримання більш переконливих висновків потрібно більше досліджень, оскільки ефекти незначні.

Застосування L-аргініну під час вагітності суттєво зменшувало кількість випадків малої маси плода для гестаційного віку (МГВП) як у жінок із ГРВ (ВР 0,51, 95% ДІ: 0,31–0,83), так й у пацієток із наявним УРП

(ВР 0,46, 95% ДІ: 0,25–0,88). Аналіз показників підгруп продемонстрував, що призначення L-аргініну у дозі <4 г/добу, або протягом ≥ 1 міс, або у ІІІ триместрі мало суттєвий вплив на масу тіла при народженні у жінок з ГРВ без протеїнурії. Але більш висока доза L-аргініну була кориснішою для подовження гестаційного віку та зниження ризику МГВП у пізніх термінах вагітності.

Крім того, внутрішньовенна інфузія L-аргініну, але не пероральне введення, значно збільшила масу тіла дитини при народженні у вагітних із УРП, хоча рекомендована доза L-аргініну повинна бути обмежена <4 г/добу [50].

У систематичному огляді C.-N. Hsu та Y.-L. Tain (2019) було проаналізовано роль синтезу й метаболізму аргініну під час вагітності та надано докази зв'язку між порушенням метаболічного шляху аргініну і патогенезом скомпрометованої вагітності й програмуванням плода. Цікаво, що автори подали застосування L-аргініну як потенційну стратегію перепрограмування під час вагітності, щоб запобігти неінфекційним захворюванням у потомства. Багато доказів, що підтверджують таку ідею, зосереджуються на здатності поліпшувати ріст та розвиток плода також у випадках, коли функція плаценти скомпрометована [17].

Серед проведених попередньо досліджень жодне не повідомляло про серйозні побічні реакції на L-аргінін, що підтверджує раніше зареєстрований профіль його безпеки під час вагітності [25]. Значні побічні ефекти були зафіксовані лише у популяції пацієток з нещодавно перенесеною ішемічною хворобою серця під час тривалого лікування (6 міс) високими дозами (9г/добу) [41]. Крім того, у контрольованому дослідженні L-аргінін було визнано безпечним за його застосування у дозі 15–30 г/добу протягом 90 днів.

Однак слід зазначити, що призначення L-аргініну під час вагітності все ще обговорюється, оскільки не всі донори та прекурсори NO вважаються безпечними у цей період. Силденафіл, наприклад, при застосуванні з приводу тяжкого раннього УРП не тільки не зменшував ризик перинатальної смерті чи тяжкої неонатальної захворюваності, але й фактично збільшував ризик неонатальної легеневої гіпертензії [36].

Наші результати свідчать, що L-аргінін можна використовувати як засіб для профілактики розвитку ПЕ. Слід зазначити, що переваги L-аргініну для запобігання ПЕ перевищують вартість її лікування. Крім того, у поточному дослідженні L-аргінін продемонстрував хороші результати при введенні пацієткам на 12–14-у тижні вагітності, цінні фармакологічні властивості якого (непряма вазодилатувальна дія, посилення мікроциркуляції, антиоксидантна, цитопротекторна, антигіпоксична, дезінтоксикаційна, мембраностабілізувальна дія) ідеально вписуються у концепцію адекватної превенції ПЕ на тлі ендотеліопатії.

Терапія L-аргініном може бути важливою, оскільки багато пацієток з ПЕ вперше консультуються з лікарем, коли вже занадто пізно, щоб інші методи лікування, такі, як застосування АСК, були ефективними. Слід оцінити комбіноване використання АСК та L-аргініну для підвищення ефективності. Отже, пер-

оральне лікування L-аргініном 4,0–4,2 г на добу значно впливає не тільки на запобігання розвитку ПЕ у пацієнок із донозологічною формою ГЕ, але й нівелює розвиток плацентарної дисфункції.

ВИСНОВКИ

1. Під час аналізу клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок з гестаційною ендотеліопатією (ГЕ) на фоні призначеної профілактичної патогенетично обґрунтованої терапії було встановлено позитивний ефект запропонованих схем превентивного лікування (АСК та L-аргініну).

2. Раннє призначення препаратів АСК та L-аргініну вагітним з помірним ступенем перинатального ризику (донозологічна ГЕ) дозволило не тільки пролонгувати вагітність, але й достовірно попередити розвиток пре-еклампсії (ВР 0,39, 95% ДІ: 0,18–0,84; $p=0,02$).

3. Більш виражена клінічна ефективність курсового призначення питного розчину L-аргініну (добова доза L-аргініну – 4,0–4,2 г) у вагітних з донозологічною фор-

мою ГЕ може бути пов'язана з ендотеліотропним протекторним ефектом препарату – зменшення кількості випадків преєклампсії (ВР 0,19, 95% ДІ: 0,05–0,77; $p=0,02$) та гіперплазії/гіпоплазії плаценти (ВР 0,17, 95% ДІ: 0,04–0,68; $p=0,01$) порівняно із вагітними, у яких була діагностована ГЕ та які не отримували профілактичної терапії.

4. Використання L-аргініну у наведених дозі та кратності введення не асоціювалося з побічними ефектами, тож профіль безпеки препарату можна розцінювати як сприятливий для вагітної та плода.

5. Профілактичне використання L-аргініну у клінічній практиці під час вагітності все ще обговорюється, потрібні додаткові дослідження для визначення оптимальних доз, початку і тривалості використання для найкращого профілактичного або лікувального ефекту.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

Відомості про авторів

Коньков Дмитро Геннадійович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Жук Світлана Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 460-54-45. *E-mail: fetalmedic@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Рудь Віктор Вікторович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 737-67-88. *E-mail: leshka.rud@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0768-6477

Бурян Валентина Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 782-74-07. *E-mail: buranvalia@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9084-3121

Information about the authors

Konkov Dmytro G. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. *E-mail: drdiokonkov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-9375-7509

Zhuk Svitlana I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 460-54-45. *E-mail: fetalmedic@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1565-8166

Rud Viktor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 737 67 88. *E-mail: leshka.rud@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0768-6477

Buran Valentyna V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 782-74-07. *E-mail: buranvalia@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9084-3121

ПОСИЛАННЯ

- Konkov DG, Starovier AV. Preventive treatment by L-arginine of gestational endotheliopathy in the first trimester of pregnancy. *Women Health*. 2012;9(75):92-6.
- Konkov DH, Kosianenko SM, Ostreniuk RS, Lovkina OL. Optimization of the prevention of perinatal pathology in women with gestational endotheliopathy. *Reprod Endocrinol*. 2022;4(66):46-53. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.46-53.
- Konkov DG. The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction [abstract]. *Vinnytsya: Pirogov VNMU*; 2015. 38 p.
- Konkov DG, Bezv GV, Piskun AY, Bodnarchuk OV. Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (literature review). *Reprod Health Woman*. 2022;3(58):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.
- Konkov DG, Starovier AV. The screening test for diagnosis of gestational endotheliopathy. *Women Health*. 2012;9(75):98-101.
- Konkov DG, Medved VI, Chaika GV, Rud VO. Guideline: Microalbuminuria as a predictor of gestational pathology. *Vinnytsya: TVORY*; 2022. 46 p.
- Ministry of Healthcare. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period» [Internet]. 2022. Order No. 151. 2022 Jan 24. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzivni-rozklady-y-vagitnyh/>
- Camarena Pulido EE, García Benavides L, Panduro Barón JG, Pascoe Gonzalez S, Madrigal Saray AJ, García Padilla FE, et al. Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia in high-risk pregnancies: A double-blind, randomized, clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(2):217-25. doi: 10.3109/10641955.2015.1137586.



10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗИОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Перегляньте відео механізму дії Тівортину на ендотелій



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

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні 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 і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. 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 гіперамоніємією. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.** Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головинні біль, відчуття жагу, флегмі у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін неумисний з потенціалом. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ.** Тівортін® р-н для інфузій. Припарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, 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. Тівортін® аспарат. Виваляють 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 3–8 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 гіпокічних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Привалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РІТМОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

¹Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розширення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Новий підхід у терапії плацентарної дисфункції з використанням L-аргініна. С.С.Лубянка, І.В.Стрижаківа. Здоров'я жінки, №8 (54), 2010г.



9. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
10. Facchinetti F, Neri I, Genazzani AR. L-arginine infusion reduces preterm uterine contractions. *J Perinat Med*. 1996;24(3):283-5. doi: 10.1515/jpme.1996.24.3.283.
11. Facchinetti F, Saade GR, Neri I, Pizzi C, Longo M, Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):121-30. doi: 10.1080/10641950601147994.
12. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurry BS, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(2):e21-41. doi: 10.1161/HYP.000000000000208.
13. Konkov D, Belkaniya G, Dilyan L. Gestational Endotheliopathy as Trigger Disorder of Haemodynamics Pregnancy Supply. *Preeclampsia [Internet]*. London: IntechOpen; 2022. doi: 10.5772/intechopen.100737. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/79595>.
14. Goto E. Effects of prenatal oral L-arginine on birth outcomes: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):22748.
15. Goto E. Meta-regression analysis to evaluate relationships between maternal blood levels of placental biomarkers and low delivery weight. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;142(2):148-55. doi: 10.1002/ijgo.12517.
16. Groten T, Lehmann T, Städtler M, Komar M, Winkler JL, Condic M, et al. Effect of penterythritol tetranitrate (PETN) on the development of fetal growth restriction in pregnancies with impaired uteroplacental perfusion at midgestation—a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(1):e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.028.
17. Hsu CN, Tain YL. Impact of Arginine Nutrition and Metabolism during Pregnancy on Offspring Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(7):1452. doi: 10.3390/nu11071452.
18. MedCalc. Free statistical calculators [Internet]. Available from: <https://www.medcalc.org/calculator/>
19. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. *Georgian Med News*. 2019;(296):131-4.
20. Knupp RJ, Subramaniam A, Tita AN, Sinkov R, Battarbee AN. Analytical approaches to evaluating hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(2):100816. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100816.
21. Konkov DG, Belkaniya GS, Piskun A, Adamchuk N. The features of haemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy: poster review. In: The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine; 2022 June 22-25, Lisbon. Lisbon; 2022. ID 64.
22. Konkov DG, Klivak W, Taran OA, Lastovetska OB. The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):29-37. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.29-37.
23. Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. *Actual Questions Modern Gynecol Perinatol*. 2018;4:25-9.
24. McDonald CR, Cahill LS, Gamble J.L. et al. Malaria in pregnancy alters L-arginine bioavailability and placental vascular development. *Sci Transl Med*. 2018;10(431):eaan6007.
25. McNeal CJ, Meininger CJ, Wilborn CD, Tekwe CD, Wu G. Safety of dietary supplementation with arginine in adult humans. *Amino Acids*. 2018;50(9):1215-29. doi: 10.1007/s00726-018-2594-7.
26. Menichini D, Feliciello L, Neri I, Facchinetti F. L-Arginine supplementation in pregnancy: a systematic review of maternal and fetal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2217465. doi: 10.1080/14767058.2023.2217465.
27. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(6):782-9. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
28. Monari F, Spano' Bascio L, Banchelli F, Neri I, Bertucci E, Ferrari F, et al. First-trimester prediction model for placental vascular disorders: An observational prospective study. *Pregnancy Hypertens*. 2022;28:35-40. doi: 10.1016/j.preghy.2022.02.002.
29. Nanetti L, Giannubilo SR, Raffaelli F, Curzi CM, Vignini A, Moroni C, et al. Nitric oxide and peroxynitrite platelet levels in women with small-for-gestational-age fetuses. *BJOG*. 2008;115(1):14-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01567.x.
30. Neri I, Blasi I, Facchinetti F. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;16(1):23-6. doi: 10.1080/14767050412331282266.
31. Zhu Q, Yue X, Tian QY, Saren G, Wu MH, Zhang Y, Liu TT. Effect of L-arginine supplementation on blood pressure in pregnant women: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(1):32-41. doi: 10.3109/10641955.2012.697952.
32. Neri I, Monari F, Sgarbi L, Berardi A, Masellis G, Facchinetti F. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1456-60. doi: 10.3109/14767051003677962.
33. Petrella E, Pignatti L, Neri I, Facchinetti F. The L-arginine/nitric oxide pathway is impaired in overweight/obese pregnant women. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):150-5. doi: 10.1016/j.preghy.2014.01.001.
34. Piskun AO, Konkov DG, Litvinov SK. The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia. In: The proceedings of the 28th European Congress of Perinatal Medicine ECPM; 2022 June 22-25; Lisbon. Lisbon: 2022, p. 73-4. doi: 10.13140/RG.2.2.28555.98086.
35. Page MJ, Joanne EM, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Larissa S, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic review. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
36. Rakhanova Y, Almawi WY, Aimagambetova G, Riethmacher D. The effects of sildenafil citrate on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):409. doi: 10.1186/s12884-023-05747-7.
37. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
38. Reis de Carvalho C, Bigotte Vieira M, Costa J, Vaz Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Antiplatelet Agents for Preventing Pre-Eclampsia and Its Complications. *Cochrane Database Syst Rev*. *Acta Med Port*. 2021;34(12):810-14. doi: 10.20344/amp.15995.
39. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Kiec-Wilk B, Dembinska-Kiec A, et al. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(1):23-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.024.
40. Sakowicz A, Braleska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12100. doi: 10.3390/ijms241512100.
41. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295(1):58-64. doi: 10.1001/jama.295.1.58.
42. Sigo I. *Disordini Ipertensivi in Gravidanza: Classificazione, Diagnosi e Terapia*. Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia) [Internet]. 2020. Available from: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/Raccomandazioni-AIPE-Disordini_Ipertensivi_Gravidanza.pdf.
43. Singh S, Singh A, Sharma D, Singh A, Narula MK, Bhattacharjee J. Effect of L-Arginine on Nitric Oxide Levels in Intrauterine Growth Restriction and its Correlation with Fetal Outcome. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(3):298-304. doi: 10.1007/s12291-014-0450-4.
44. So S, Yamaguchi W, Murabayashi N, Miyano N, Tawara F, Kanayama N. Beneficial effect of L-arginine in women using assisted reproductive technologies: a small-scale randomized controlled trial. *Nutr Res*. 2020;82:67-73. doi: 10.1016/j.nutres.2020.08.008.
45. Tang J, Zhang Y, Zhang Z, Tao J, Wu J, Zheng Q, et al. Specific dilation pattern in placental circulation and the NO/sGC role in preeclampsia placental vessels. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1182636. doi: 10.3389/fendo.2023.1182636.
46. Tyymi JS, Kaartokallio T, Lokki AJ, Jääskeläinen T, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol*. 2023 Jul 1;8(7):674-83. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312.
47. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901.
48. Viveka M, Chaturvedula L, Ram AK, Vairappan B. Placental expression of striatin & endothelial nitric oxide synthase in women with & without pre-eclampsia. *Indian J Med Res*. 2023;157(4):345-52. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1839_20.
49. Winer N, Branger B, Azria E, Tsatsaris V, Philippe HJ, Rozé JC, et al. L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr*. 2009;28(3):243-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.007.
50. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(7):1512-22. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.

Стаття надійшла до редакції 02.08.2023. – Дата першого рішення 09.08.2023. – Стаття подана до друку 12.09.2023