

# Застосування Тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією

Т.В. Авраменко, Т.В. Коломійченко, М. Янцота Саар

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проведені дослідження довели безпечність та високу ефективність застосування донатора оксиду азоту Тівортину у лікуванні вагітних з артеріальною гіпертензією та ендотеліальною дисфункцією, про що свідчать нормалізація функції ендотелію, яка зберігалася протягом вагітності, кращі показники перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого.

**Ключові слова:** вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, лікування, Тівортин®.

Серцево-судинні захворювання посідають основне місце в структурі екстрагенітальної патології, становлять близько 80% і до цього часу лишаються однією з провідних причин материнської і перинатальної смертності [1]. Із них особливо місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ), яка в період вагітності визнана однією з найважливіших причин захворюваності матері, плода і новонародженого, негативно впливає на віддалений прогноз для жінки і подальший розвиток її дитини [2]. АГ спостерігається в 4–8% вагітних [3]. За даними ВООЗ, гіпертензивний синдром – це друга після емболії причина материнської смертності – на неї припадає 20–30% випадків у структурі материнської смертності [4]. Частота перинатальних ускладнень у вагітних з АГ у 2,5 рази вище, ніж у жінок з нормальним артеріальним тиском.

Існує велика кількість публікацій, присвячених ендотеліальній дисфункції (ЕД) при АГ. Хоча взаємозв'язок цих двох патологій ні в кого не викликає сумніву, на сьогоднішній час відсутня єдина думка про первинність ендотеліальної дисфункції при АГ [5, 6]. З іншого боку, останніми роками сформульована концепція, згідно з якою найважливішою патогенетичною ланкою більшості ускладнень вагітності, особливо прееклампсії, є ЕД.

ЕД характеризується зниженням синтезу оксиду азота, який є основним вазодилататором, що зумовлено пошкодженням L-аргінін-транспортних систем, гіпоаргінінемією. Зниження синтезу L-аргінину (єдиний субстрат для синтезу оксиду азоту) у жінок з ускладненою вагітністю спричинює рецепторні порушення в реалізації ефектів оксиду азоту. Основна роль оксиду азоту (NO) пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим оксид азоту виступає як речовина, яка покращує мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладеньких м'язів судин і покращання реологічних властивостей крові. Тому ясно, що нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції і сприяє розвитку гіпоксичного синдрому, плацентарної недостатності, невиношування, загрози переривання вагітності і затримки розвитку плода. Дизадаптація механізмів регуляції тону м'язів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передуює розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. У свою чергу, вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу сприяє пригніченню продукції NO і виникненню гіпертонусу міометрія. Тому включення в комплекс лікування гіпертензивних і акушерських уск-

ладнень під час вагітності препаратів L-аргінину є патогенетично обґрунтованим.

**Метою** дослідження було встановити ефективність застосування в комплексному лікуванні вагітних з АГ донатора оксиду азоту – препарату Тівортин® (L-аргінін).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 60 вагітних з хронічною АГ I–II ступеня, в яких у I триместрі вагітності встановлена ЕД: зниження в крові рівня NO, зростання рівня ендотеліну-1 (Et-1) та співвідношення Et-1/NO.

АГ, за визначенням Комітету експертів ВООЗ, – це постійно підвищений систолічний та/чи діастолічний артеріальний тиск. Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства по гіпертензії та Європейського товариства кардіології, виділяють 3 ступеня АГ (табл. 1).

Методом випадкового вибору жінки розподілені на основну групу дослідження (30 вагітних) і групу порівняння (30 жінок). Жінки обох груп отримували базове лікування згідно з рекомендаціями протоколів МОЗ України. Вагітні основної групи в I триместрі додатково у комплексі лікування отримували Тівортин®. Групи дослідження були однорідні за віком, акушерським анамнезом, перебігом основного захворювання. До контрольної групи включено 30 здорових вагітних. Критерії виключення: АГ III ступеня, супутня екстрагенітальна патологія (цукровий, діабет, захворювання щитоподібної залози, інша серцево-судинна патологія).

Тівортин® призначали протягом 7 днів 1 раз на добу по 100 мл внутрішньовенно крапельно (повільно), потім – Тівортин® аспартат по 1 г (5 мл) 14 днів перорально 6 разів на добу у терміні вагітності 12–18 тиж.

Про вміст NO в сироватці крові судили за рівнем сумарних нітритів та нітратів, вміст яких визначали за методом Грисса. Оскільки NO нестабільний іон і у водяному середовищі швидко переходить в NO і не визначається спектрофотометрично, для визначення рівня метаболітів NO в зразках проводили реакцію відновлення нітрат-іон у нітрит-іон з попередньою депротейнізацією та послідуною реакцією з реактивом Грисса. Дана реакція заснована на діазонуванні сульфанілової кислоти в присутності нітритів з наступним її поєднанням з нафталіном. Спектрофотометрування досліджуваного зразка проводили на СФ-26 при d=540 нм у кюветі з товщиною шару 1 см проти контрольної проби. Вміст метаболітів NO визначали, використовуючи калібро-

Таблиця 1

### Ступені артеріальної гіпертензії

Ступінь АГ	Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст.	Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт.ст.
I ступінь (м'яка АГ)	140-159	90-99
II ступінь (помірна АГ)	160-179	100-109
III ступінь (тяжка АГ)	≥180	≥110

Показники ендотеліальної функції в жінок з хронічною артеріальною гіпертензією залежно від проведеного лікування

Група жінок	Термін обстеження	NO, мкмоль/л	Et-1, амоль	Et-1/ NO
Основна	До лікування	49,7±2,3 <sup>1</sup>	930±50 <sup>1</sup>	14,8±1,1 <sup>1</sup>
	Після лікування	55,3±2,4 <sup>2,3</sup>	710±90	10,5±1,3 <sup>2,3</sup>
Порівняння	До лікування	48,8±1,9 <sup>1</sup>	945±64 <sup>1</sup>	15,2±1,1 <sup>1</sup>
	Після лікування	50,2±2,2 <sup>1</sup>	870±55 <sup>1</sup>	14,7±1,2 <sup>1</sup>
Контрольна		58,7±2,1	590±88	9,3±0,9 <sup>3</sup>

Примітки: <sup>1</sup> – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи (p<0,05); <sup>2</sup> – різниця достовірна відносно показника до лікування (p<0,05); <sup>3</sup> – різниця достовірна відносно показника жінок групи порівняння (p<0,05).

вочний графік, який побудований відповідно до умов проведення дослідження, і виражали в мкмоль/л.

Кількісне визначення рівня Et-1 у плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням стандартних наборів «AMERSHAM PHARMACIA BIOTECN» (Великобританія) за допомогою доданої до набору інструкції з використанням планшетного мікроспектрофотометра «Мульти-скан» («Flow», Великобританія).

ТІВОРТИН® – TIVORTIN (виробництво ООО «Юрія-Фарм», Україна). Фармакологічні властивості: активна діюча речовина препарату – аргінін – амінокислота, яка належить до класу незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, має протекторні властивості. Аргінін володіє антигіпоксичним, мембраностабілізуючим, цитопротекторним, антиоксидантним ефектом, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, виконує певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі.

Аргінін є субстратом для NO-синтетази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки.

Ефективність застосування вітчизняного препарату Тівортін® була показана у кардіологічних хворих [7]. Препарат сертифікований для використання під час вагітності.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що в жінок основної групи після проведеного в I триместрі лікування вдалося нормалізувати функцію ендотелію (табл. 2): підвищився рівень NO, знизився рівень Et-1. Співвідношення Et-1/ NO після лікування Тівортіном не відрізнялось від показників жінок контрольної групи (10,5±1,1 проти 9,3±0,98; p>0,05), тоді як у жінок групи порівняння подібної тенденції не спостерігалось (співвідношення Et-1/ NO становило 14,7±1,9).

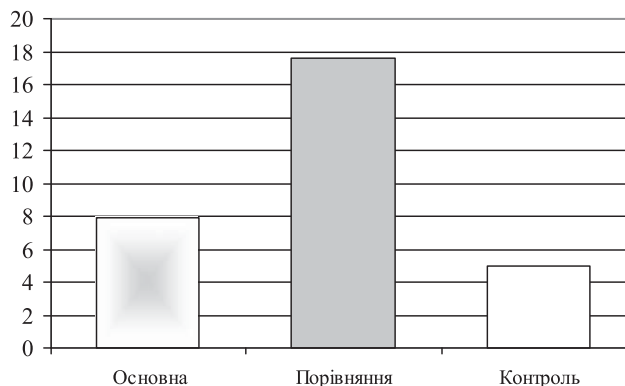


Рис. 1. Співвідношення Et-1/ NO у жінок обстежених груп у II половині вагітності

Повторні дослідження показників ендотеліальної функції у II половині вагітності показали збереження позитивного впливу Тівортіну (рис. 1). Співвідношення Et-1/ NO у жінок основної групи не відрізнялось від показників жінок контрольної групи (7,9±2,3 проти 5,0±1,7; p>0,05).

У той же час у жінок групи порівняння подібної тенденції не спостерігалось і ЕД навіть поглибилась (співвідношення Et-1/ NO становило 17,6±1,9, що більш ніж утричі перевищувало значення показника жінок контрольної групи).

Жінки групи порівняння частіше скаржились на погіршення самопочуття (головний біль та ін.), ніж вагітні основної групи (73,3 проти 33,3%; p<0,05), у них суттєво частіше відзначалось підвищення рівнів артеріального тиску відносно показників до вагітності (50 проти 20%, p<0,05).

Дослідження артеріального тиску в динаміці лікування показали деяке покращання показників у жінок обох

Показники артеріального тиску в жінок обстежених груп у динаміці лікування

Група жінок	Термін обстеження	САТ	ДАТ, мм рт.ст
Основна I ст. АГ	До лікування	144,5±4,2	93,2±3,1
	Після лікування	137,4±3,1	88,4±2,6
Порівняння I ст. АГ	До лікування	146,2±4,0	94,1±2,9
	Після лікування	141,5±3,1	90,2±3,2
Основна II ст. АГ	До лікування	153,5±4,2	105,4±2,7
	Після лікування	144,7±3,0	97,3±2,6
Порівняння II ст. АГ	До лікування	152,8±4,3	103,9±2,5
	Після лікування	148,6±2,8	100,5±2,7



**Рис. 2. Розподіл дітей жінок обстежених груп за станом при народженні**

досліджуваних груп (табл. 3). При цьому додаткове включення Тівортину дозволило досягти більш суттєвого зниження показників артеріального тиску.

Позитивні зміни у жінок основної групи зумовили кращий перебіг вагітності: преєклампсія виявлена в 10% проти 33,3% у жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ), плацентарна недостатність – у 16,6% проти 40% ( $p < 0,05$ ), дистрес плода – у 13,3% проти 30% ( $p < 0,05$ ), затримка розвитку плода – у 6,6% проти 16,6% ( $p < 0,05$ ).

У пологах несвоєчасний вилів навколоплодових вод спостерігався у 13,3% проти 26,6% жінок ( $p < 0,05$ ), кесарів розтин проведено у 26,6% жінок основної групи проти 46,7% жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

У 1 жінки групи порівняння у 27 тиж гестації сталася антенатальна загибель плода (33,3%), у жінок основної групи перинатальних втрат не було. 40% жінок групи порівняння (рис. 2) народили дітей у стані асфіксії (проти 26,6% жінок основної групи;  $p < 0,05$ ), причому 10% – у стані тяжкої асфіксії.

Препарат Тівортин® добре переноситься вагітними з АГ, побічних реакцій після його застосування не зареєстровано.

### ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень довели безпечність та високу ефективність застосування Тівортину у лікуванні вагітних з АГ та ЕД, про що свідчать нормалізація функції ендотелію, яка зберігалася протягом вагітності, кращі показники перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого.

### Использование Тивортина в комплексном лечении беременных с хронической артериальной гипертензией

*Т.В. Авраменко, Т.В. Коломийченко, М. Янюта Саар*

Проведенные исследования доказали безопасность и высокую эффективность использования донатора оксида азота Тивортин при лечении беременных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией, о чем свидетельствуют нормализация функции эндотелия, которая сохраняется на протяжении беременности, улучшение показателей течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, лечение, Тивортин.

### The usage of Tivortin in the complex treatment for pregnant with chronic arterial hypertension

*T.V. Avramenko, T.V. Kolomiychenko S.M. Januta*

Carried out research proved the safety and high efficiency for the usage of donor nitric oxid Tivortin in treating pregnant with high hypertension and endothelial dysfunction, that indicates the normalization of endothelial function, which remains during pregnancy, better indices of the course of pregnancy and childbirth, condition of fetus and newborn.

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, treatment, Tivortin.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада», 2005. – 816 с.
2. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. – М: ДЕКОМ, 2007. – 148 с.
3. Вихляева Е.М. Артериальная гипертония у беременных : клинико-эпидемиологическое исследование / Е.М. Вихляева, О.М. Супряга // Тер. архив. – 1998. – № 10. – С. 29–32.
4. Артериальная гипертензия у беременных / Европ. общ-во по артериальной гипертензии; Европ. общ-во кардиологов, 2003 г. // Артериал. гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 68–90.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
6. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
7. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортин® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 40–43.

