

# Можливості використання L-аргініну в акушерстві та гінекології для лікування патологій, спричинених ендотеліальною дисфункцією

О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення клінічної ефективності препарату Тівомакс (аргініну гідрохлориду 42 мг/мл) у дозі 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу курсом 10 днів для медикаментозної корекції плацентарної дисфункції.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходилися 30 вагітних у терміні 32–34 тиж з порушенням гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Для оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу використовували сонометричні методи, доплерометрію кровотоку у плацентарній системі та визначення біофізичного профілю плода.

**Результати.** Під час дослідження особливостей гемодинаміки в системі мати–плацента–плід були виявлені ізольовані зміни кровотоку у маткових артеріях у 14 (46,7%) жінок, що супроводжувалися зниженням діастолічного компонента – кінцевої діастолічної швидкості кровотоку –  $42,3 \pm 2,14$  см/с, підвищенням індексу резистентності –  $0,65 \pm 0,08$  і систолодіастолічного співвідношення –  $2,47 \pm 0,32$ . Порушення плодово-плацентарного кровотоку відзначено в 11 (36,7%) пацієнток. Усім пацієнткам для корекції виявлених порушень було призначено препарат Тівомакс.

**Заключення.** Тівомакс як донатор L-аргініну має виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки у системі мати–плацента–плід.

**Ключові слова:** Тівомакс, L-аргінін, ендотелій, акушерство і гінекологія, плацентарна дисфункція, прееклампсія.

Прогрес перинатології виявив нові проблеми, пов'язані з гестаційним процесом і антенатальним захистом плода. Питання перинатальних втрат залишається надзвичайно актуальним. Під час визначення генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють пошкодженням периферійної судинної системи. Гіперперфузія, що може виникнути внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушення реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції із розвитком ДВЗ-синдрому, неминуче призводить до ішемічних порушень у тканинах із формуванням патологічної недостатності. Ключова роль у цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним із головних факторів регуляції судинного тонуусу, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та всіх її складових [1, 15, 16].

В акушерстві і гінекології особливе значення мають такі наслідки ендотеліальної дисфункції, як плацентарна дисфункція, яка, у свою чергу, може призвести до відшарування нормально розташованої плаценти, затримки розвитку плода, антенатальної загибелі плода. Порушення регуляторної функції ендотелію призводить до виникнення прееклампсії [17, 18]. Зміни мікроциркуляції в яєчникових судинах призводять до порушення формування та функціонування жовтого тіла, що зумовлює недостатність лютеїнової фази і, як наслідок, безплідність. При ендотеліальній дисфункції може виникнути порушення кавернозного кровопостачання, що

спричинює еректильну дисфункцію та зниження лібідо, що опосередковано впливає на репродуктивний потенціал [2, 3].

Серед багатьох факторів ендотеліального походження визнаним маркером ендотеліальної дисфункції є оксид азоту (NO). NO – вільний радикал, що бере участь у багатьох фізіологічних процесах в людському організмі. Для акушерства і гінекології принциповою є властивість NO зумовлювати релаксацію гладком'язових тканин. Місце найбільшої продукції цього фактора – NO-синтаза (NOS), що міститься у клітинах ендотелію. NO-синтази каталізують реакцію окиснення амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну і утворенням NO. Сімейство NO-синтаз включає 3 форми: нейрональну (nNOS), ендотеліальну (eNOS) та індукційну (iNOS). Аргінін – основна  $\alpha$ -амінокислота, L-форма якої входить до 20 амінокислот, що кодується генетичним кодом і становлять основу білків. Для людини аргінін є напівнезамінною амінокислотою, тобто вона може частково синтезуватися організмом, але ендогенної кількості недостатньо, що повинно частково компенсуватися ззовні. Локальна доступність та наявність цієї амінокислоти є важливою ланкою в адаптивній ендотеліальній регуляції, яка необхідна для ліквідації вазоконстрикції при різних патологічних процесах, наприклад прееклампсії або передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти та тканинній гіпоксії.

## Порушення функцій ендотелію як провідний фактор плацентарної дисфункції

Найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності, а також високого рівня перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна дисфункція [3, 19]. Одним із частих клінічних проявів плацентарної дисфункції є затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗРП) та його дистрес. Останнім часом відзначається зростання частоти народження дітей з явищами внутрішньоутробної затримки росту, а також пологів, ускладнених відшаруванням нормально розташованої плаценти, та антенатальної загибелі плода [19].

Частота внутрішньоутробної ЗРП, за даними різних авторів, коливається у межах від 4,5% до 39% [3, 4, 18]. У розвинених країнах Європи частота затримки розвитку плода складає 4–15% [4, 8]. В Україні протягом останніх років частота внутрішньоутробної ЗРП коливається в межах 3–32% від загальної кількості пологів. При цьому відзначається тенденція до збільшення поширеності даної патології, що зумовлено як істинним підвищенням частоти виникнення ЗРП, так і підвищенням якості діагностики. Частота затримки розвитку у недоношених дітей вища і становить від 15,7% до 42,0%. Перинатальна захворюваність доношених дітей зі зниженою масою тіла у 3–8 разів вища, ніж народжених з нормальною масою тіла, і посідає друге місце у структурі перинатальних втрат після недоношеності [2, 4]. Показник невиношування вагітності при внутрішньоутробній ЗРП досягає 20%, а перинатальної смертності – 60% [4, 5].

Відомо, що основним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції є патологія етапу інвазії трофобласта [6]. Пов'язане з цим порушення архітекtonіки стінок спіральних артерій спричинює розвиток синдрому FMD (flow mediated dilatation) – потікзалежної дилатації, що призводить до підвищення периферійного опору і порушення кровотоку у плацентарному комплексі [20]. Із цього зрозуміло, що нормалізація периферійного опору дозволить відновити порушений кровотік або, щонайменше, попередить подальшу прогресію процесу. Ще одним механізмом порушення гемодинаміки у системі мати–плацента–плід є формування ендотеліальної дисфункції унаслідок підвищення в крові рівня асиметричного диметиларгініну – ADMA (asymmetric dimethylarginine), що інгібує синтез NO [21].

У відповідь на порушення плацентарного кровообігу виникає активація компенсаторних механізмів, спрямованих на відновлення перфузії плаценти. При цьому починається синтез вазоактивних та прокоагулянтних гормонів, які призводять до порушення рівноваги між вазодилаторами (NO, простациклін) і вазоконстрикторами (ендотелін, тромбоксан, фібринектин), у результаті чого розвивається порочне коло: поглиблення вже існуючої плацентарної дисфункції і погіршення стану плода. При приєднанні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку механізм виділення iNOS макрофагами порушений, що, на думку авторів, є одним з патогенетичних механізмів формування і посилення плацентарної дисфункції [7].

Порушення матково-плацентарного кровообігу є однією з первинних ланок у ланцюзі функціональних механізмів формування внутрішньоутробної ЗРП і гемодинамічних змін у системі мати–плацента–плід. Комплексне дослідження параметрів матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу дозволяє об'єктивно оцінити тяжкість порушень стану плода [8]. На сьогодні лікарі мають можливість проводити моніторинг плацентарного кровообігу, використовуючи сонографію та доплерометрію. З іншого боку, розуміння змін лабораторних показників дає можливість коригувати цей стан [22].

На практиці має значення не тільки рівень NO у крові, але й рівень ADMA. Підвищення рівня асиметричного диметиларгініну призводить до відносної недостатності L-аргініну, навіть при нормальній концентрації цієї амінокислоти у крові (аргініновий парадокс). Додаткове надходження L-аргініну відновлює фізіологічний статус за рахунок нормалізації співвідношення L-аргінін/ADMA (у нормі 50–100/1). Співвідношення L-аргінін/ADMA вважається найбільш точним способом визначення ендogenous субстрату для синтезу NO. Це співвідношення збільшується при вживанні L-аргініну незалежно від початкової концентрації ADMA [23–25].

Клінічний ефект L-аргініну можна пояснити відновленням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня, що забезпечує відновлення судинної функції. При надходженні в організм L-аргініну (природного субстрату синтезу NO) не відзначається надмірного судинорозширювального ефекту за межами фізіологічного діапазону. Тобто введення L-аргініну не зумовлює надмірного гіпотензивного ефекту, ортостатичної дисрегуляції або рефлексаторної тахікардії. На відміну від екзогенних донаторів NO (нітрати), вживання L-аргініну не спричинює звикання та не асоціюється із впливом оксидативного стресу на артеріальну стінку. А дослідження 2005 року продемонструвало достовірне покращення у розвитку плода та збільшення маси тіла новонародженого у пацієнток, які, маючи дисфункцію плаценти, вживали L-аргінін протягом 20 діб [26].

Ще одним тяжким ускладненням плацентарної дисфункції, що виникла внаслідок порушення функціонування ендотелію, є преєклампсія [8, 18]. В основі розвитку преєклампсії є судинні порушення, генералізований судинний спазм, стаз крові, порушення проникності судинної стінки,

реологічних властивостей крові та мікроцеркуляції. Первинну роль у патогенезі преєклампсії відведено змінам у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, перш за все – дисфункції ендотелію. У міру прогресування гестозу посилюється коагуляція і порушується мікроциркуляція у судинах плаценти, печінки, нирок та головного мозку, розвивається хронічний ДВЗ-синдром. Ці патофізіологічні механізми призводять до прогресування симптомів плацентарної недостатності, спричинюють розвиток тромбозів та антенатальну загибель плода. Під час дослідження системи гемостазу у більшості випадків виявлено підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, гіперкоагуляції, наявності антифосфоліпідних антитіл [7, 8].

Доведено, що NO, який синтезується ендотеліальними клітинами, є регулятором судинного тонуусу та інгібітором агрегації тромбоцитів [9]. Багаточисленні дослідження кардіологів, неврологів, патофізіологів та інших спеціалістів з позиції доказової медицини продемонстрували значення та ефективність нормалізації NO для відновлення кровотоку, мікро- та макроциркуляції [10].

У жінок з преєклампсією відзначають підвищення концентрації асиметричного диметиларгініну, конкурентного інгібітору NO-синтази, у порівнянні з жінками, у яких вагітність перебігає без ускладнень. Так само реєструється підвищення ендогліну, який послаблює активацію синтази NO через трансформуючий фактор росту- $\beta$  [25].

Препарати, які існують сьогодні і використовуються у хворих із гіпертонічною хворобою, мають ендотелій-протекторний ефект, однак їхній механізм дії перш за все пов'язаний зі стимуляцією ферменту NO-синтази і призводить до виснаження запасів NO в ендотелії, що потребує нових підходів до проблеми корекції ендотеліальної дисфункції.

На відміну від звичних препаратів, L-аргінін є безпосереднім субстратом для синтезу NO. Перетворення L-аргініну в NO є ключовим моментом у підтриманні нормального функціонування ендотелію, в тому числі активності фізіологічного компенсаторного ангиогенезу. Хоча внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну значно вища у порівнянні із плазмою або позаклітинною рідиною, доведено, що позаклітинний L-аргінін можуть швидко захоплювати ендотеліальні клітини для синтезу NO [26]. За низьких концентрацій у плазмі L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію, за середнього рівня концентрації – може зумовлювати пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту, високі рівні L-аргініну спричинюють неспецифічну вазодилатацію [31].

Застосування L-аргініну на тлі загальноприйнятої антигіпертензивної терапії покращує функціональний стан ендотелію, що сприяє нормалізації кровотоку у плаценті та запобігає небажаним наслідкам плацентарної дисфункції [32].

### **Порушення функцій ендотелію як фактор розвитку гінекологічних захворювань**

Окрім порушення перебігу вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода, ендотеліальна дисфункція впливає на можливість настання вагітності. Порушення у судинній системі органів малого таза призводять до таких гінекологічних проблем, як порушення оваріально-менструального циклу (ПОМЦ) та недостатність лютеїнової фази (НЛФ) [11, 12].

Диференціація та фізіологічна гіпертрофія тканини ендометрія має вирішальне значення для настання вагітності. Ендотеліальна дисфункція призводить до зменшення кровотоку як у матці, так і у яєчниках. Зниження маткового кровотоку призводить до неможливості адекватного приросту ендометрія у лютеїнову фазу менструального циклу. За даними Y. Yuval, частота настання вагітності при товщині ендометрія >11 мм вища. Клінічним проявом порушення проліферації та розвитку ендометрія є ПОМЦ, що прояв-

ляється олігоменореєю, опсоменореєю та навіть вторинною аменореєю.

З іншого боку, зниження кровотоку до яєчників та порушення їхньої трофіки негативно впливає на їхню ендокринну функцію, а саме – на формування жовтого тіла та секрецію прогестерону, тобто призводить до розвитку НЛФ. При НЛФ основним патологічним механізмом є відсутність або недостатня трансформація ендометрія, яка є необхідною для успішної нідації заплідненої яйцеклітини [9].

Якщо на тлі цих порушень вагітність все ж таки настає, вона має дуже високий ризик переривання. Адже окрім приросту об'єму ендометрія жовте тіло відповідає за формування судин плаценти. Недостатня концентрація прогестерону у вагітній майже завжди призводить до плацентарної недостатності.

### Сучасні терапевтичні можливості застосування L-аргініну

Частою причиною реологічної недостатності є порушення вазорегуляції внаслідок нестачі судинорозширювальних факторів. Вітчизняний препарат L-аргініну – Тівомакс Дарниця® – сертифікований для використання в акушерстві та гінекології, виробляється із японської субстанції і представлений у флаконах з медичного поліпропілену (виробництво за технологією BFS), надійних та зручних у використанні. Завдяки основній діючій речовині (L-аргініну) розчин для внутрішньовенного введення Тівомакс має позитивний вплив на експресію маркерів ангіогенезу, тим самим бере участь в утворенні нових кровоносних судин ендометрія. При цьому посилене утворення NO приводить до дилатації периферійних судин і зниження загального периферійного судинного опору, що сприяє зниженню артеріального тиску та зменшенню гіпоксії тканин [33].

**Мета дослідження:** вивчення клінічної ефективності препарату Тівомакс (аргініну гідрохлориду 42 мг/мл) у дозі 100 мл внутрішньовенно 1 раз на добу курсом 10 днів для медикаментозної корекції плацентарної дисфункції.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися 30 вагітних у терміні 32–34 тиж з порушенням гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Для оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу використовували сонометричні методи, доплерометрію кровотоку у плацентарній системі та визначення біофізичного профілю плода.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив 23,7±1,5 року. В 1 (3,3%) пацієнтки плацентарна дисфункція виникла на тлі цукрового діабету 1-го типу, у 3 (10%) – на тлі хронічного пієлонефриту, у 2 (6,6%) в анамнезі була первинна безплідність, в 1 (3,3%) –

### Возможности использования L-аргинина в акушерстве и гинекологии для лечения патологий, вызванных эндотелиальной дисфункцией Е.Н. Голчук

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности препарата Тивомакс (аргинина гидрохлорида 42 мг/мл) в дозе 100 мл внутривенно 1 раз в сутки курсом 10 дней для медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 30 беременных в сроке 32–34 нед с нарушением гемодинамики в системе мать–плацента–плод. Для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса использовали сонометрические методы, доплерометрию кровотока в плацентарной системе и определение биофизического профиля плода.

антифосфоліпідний синдром. Перебіг вагітності у 6 (20%) пацієнток ускладнився прееклампсією легкого ступеня, у 2 (6,6%) – прееклампсією середнього ступеня тяжкості, у 17 (56,7%) – виявлено олігогідрамніон, у 10 (33%) – ЗРП.

Під час дослідження особливостей гемодинаміки в системі мати–плацента–плід були виявлені ізольовані зміни кровотоку у маткових артеріях у 14 (46,7%) жінок, що супроводжувалися: зниженням діастолічного компонента – кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (КДШК) – 42,3±2,14 см/с, підвищенням індексу резистентності (ІР) – 0,65±0,08 і систоло-діастолічного співвідношення (СДС) – 2,47±0,32. Порушення плодово-плацентарного кровотоку відзначено в 11 (36,7%) пацієнток.

Усім пацієнткам для корекції виявлених порушень було призначено Тівомакс у дозі 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно, курс – 10 діб. У ході лікування було проведено моніторинг стану внутрішньоутробного плода на 5-й та 10-й день лікування.

Результати показників гемодинаміки наведені у таблиці.

Після лікування клінічно було відзначено покращання загального стану, а також стабілізацію артеріального тиску у пацієнток із прееклампсією. Повторне доплерометричне дослідження кровотоку у системі мати–плацента–плід підтвердило покращання циркуляції завдяки терапевтичній ефективності Тівомаксу (див. таблицю).

### Зміна показників материнсько-плодової гемодинаміки до та після лікування Тівомаксом

Артерії, що досліджуються		КШДК, см/с	СДС	ІР
Маткова артерія	До лікування	42,3±2,14	2,47±0,32	0,65±0,08
	Після лікування	60,9±2,46	1,54±0,34	0,35±0,21
Артерія пуповини	До лікування	62,3±4,3	3,67±0,32	0,79±0,25
	Після лікування	73,8±3,35	2,34±0,45	0,65±0,05

Примітка. p<0,05.

### ВИСНОВКИ

Отже, порушення гемодинаміки у фетоплацентарному комплексі, як і порушення гемодинаміки в інших органах і системах організму, можуть і повинні коригуватися. Випадки неефективності або малоефективності лікування не можуть бути приводом для відмови від лікування в цілому. Тівомакс як донатор L-аргініну має виражений вплив на стан судинного тонуусу як маткових артерій, так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Препарати L-аргініну мають широкий перелік показань для застосування в акушерстві та гінекології, та розкриття їхніх терапевтичних можливостей потребує подальшого дослідження.

**Результаты.** В ходе исследования особенностей гемодинамики в системе мать–плацента–плод были обнаружены изолированные изменения кровотока маточных артерий у 14 (46,7%) женщин, сопровождавшиеся: снижением диастолического компонента – конечной диастолической скорости кровотока – 42,3±2,14 см/с, повышением индекса резистентности – 0,65±0,08 и систоло-диастолического соотношения – 2,47±0,32. Нарушение плодно-плацентарного кровотока отмечено у 11 (36,7%) пациенток. Всем пациенткам для коррекции выявленных нарушений был назначен препарат Тивомакс.

**Заключение.** Тивомакс как донатор L-аргинина имеет выраженное влияние на состояние сосудистого тонуса как маточных артерий, так и артерий пуповины, способствуя нормализации гемодинамики в системе мать–плацента–плод.

**Ключевые слова:** Тивомакс, L-аргинин, эндотелий, акушерство и гинекология, плацентарная дисфункция, прееклампсия.

# Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ  
ГІДРОХЛОРИД



Якість підтверджена  
сертифікатом GMP

## L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію<sup>1</sup>
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок<sup>1</sup>
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину<sup>1,2,\*</sup>



\*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF<sup>1,2</sup>  
ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

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

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

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

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

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua), 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая мощественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинаина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**

**The ways of using L-arginine in obstetrics and gynecology to treat diseases, which have an endothelium dysfunction in their basis**  
**E. Gopchuk**

**The objective:** to investigate the clinical efficacy of the drug Tivomax (arginine hydrochloride 42 mg/ml) at a dose of 100 ml intravenously 1 time a day course 10 days for medical correction of placental dysfunction.

**Patients and methods.** Under our supervision there were 30 pregnant women at term 32-34 weeks with circulatory disorders in the system mother-placenta-fetus. To assess the functional state of the fetoplacental complex used sonometric methods, Doppler Velocimetry of blood flow in the placental system and the definition of biophysical profile of the fetus.

**Results.** The study of peculiarities of haemodynamics in the mother-placenta-fetus was discovered isolated changes in blood flow of uterine arteries in 14 (46,7%) women, accompanied by: a decrease in the diastolic component in the end-diastolic velocity krovotoka -  $42,3 \pm 2,14$  cm/s, increased resistance index -  $0,65 \pm 0,08$  and systolo-diastolic ratio was  $2,47 \pm 0,32$ . Violation of placental blood flow was observed in 11 (36,7%) patients. All the patients for the correction of violations was given the drug Tivomax.

**Conclusion.** Tivomax as a donor L-arginine has pronounced effect on the vascular tone as the uterine arteries, and arteries of the umbilical cord, contributing to the normalization of hemodynamics in the mother-placenta-fetus.

**Key words:** Tivomax, L-arginine, endothelium. Obstetrics and gynecology, placental deficiency, preeclampsia

**Сведения об авторе**

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Блощинская И.А. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влияние на них нормобарической гипокситерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук /И.А. Блощинская. – Томск, 2003. – 36 с.
- Горпинченко И.И. Эректильная дисфункция / И.И. Горпинченко, Я.О. Мирошников // Медицина світу. – 2009. – 85 с.
- Лечение эректильной дисфункции / Под редакцией проф. И.И. Горпинченко. – К.: Изд. дом «Профессионал», 2008. – 191 с.
- Бикметова Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска / Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 27–31.
- Слюсарь Т.И. Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе / Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 156–158.
- Федорова М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 40–43.
- Ковалев Е.В. Диагностическая значимость определения индуцибельной по-синтазы в диагностике задержки роста плода в третьем триместре беременности / Е.В. Ковалев, С.С. Лазуко, Ю.В. Занько // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
- Линде В.А. Роль аргининового дисбаланса в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Линде, Т.Н. Погорелова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
- Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопroteкции / М.А. Гуревич, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23–29.
- Луценко Н.С. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскина, И.А. Евтерева и соавт. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 520 с.
- Горпинченко И.И. Мужчина в XXI веке. Сексологические и андрологические аспекты // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 15–18.
- Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – 6 (74). – С. 1–6.
- Guimarães M.F. Assessment of endothelial function in pregnant women / M.F. Guimarães, A.H. Brandão, C.A. Rezende // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 290. – P. 441–447.
- Bird I.M. Pregnancy, programming and preeclampsia: gap junctions at the nexus of pregnancy-induced adaptation of endothelial function and endothelial adaptive failure in PE / I.M. Bird, D.S. Boeldt, J. Krupp // Current Vascular Pharmacology. – 2013. – Vol. 11. – P. 712–729.
- Schroeder B.M. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists / B.M. Schroeder // Am Fam Physician. – 2012. – Vol. 66. – P. 330–331.
- Roberts J.M. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia / J.M. Roberts, K.Y. Lain / Placenta. – 2012. – Vol. 23. – P. 359–372.
- Baschat A.A. Fetal growth restriction – from observation to intervention / A.A. Baschat // J. Perinat. Med. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 239–246.
- Gornik H.L., Creager M.A. Arginine and endothelial and vascular health // J.Nutr. – 2004. – V. 134. – P. 2880S–2887S.
- Neri I. Effect of L-arginine on blood pressure in pregnancy induced hypertension: a randomized placebo-controlled trial / I. Neri, V.M. Jasonni, G.F. Gori // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – V. 19 (5). – P. 277–281.
- Savidou M.D. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia / M.D. Savidou, A.D. Hingorani, D. Tsikas // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1511–1517.
- Boger R.H. The clinical pharmacology of L-arginine / R.H. Boger, S.M. Bode-Boger // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2001. – Vol. 41. – P. 79–99.
- Sieroszewski P. Ultrasound evaluation of intrauterine growth restriction therapy by a nitric oxide donor (L-arginine) / P. Sieroszewski, J. Suzin, A. Karowicz-Bilinska // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2004. – Vol. 15. – P. 363–366.
- Pace V.D. Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics / V.D. Pace, G. Chiossi, F. Facchinetti // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2007. – Vol. 20 (8). – P. 569–579.
- Rytlewski K. Effects of prolonged oral supplementation with L-arginine on blood pressure and nitric oxide / K. Rytlewski, R. Olszanecki, Korbut // Eur J Clin Invest. – 2005. Vol. 35. – P. 32–37.
- Young B.C. Pathogenesis of preeclampsia / B.C. Young, R.J. Levine, S.A. Karumanchi // Annu Rev Pathol. – 2010. – Vol. 5. – P. 173–192.
- Catov J.M. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort / J.M. Catov, E.A. Nohr, L.M. Bodnar // Am J Epidemiol. – 2009. – Vol. 169. – P. 1304–1311.
- Venkatesha S. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia / S. Venkatesha, M. Toporsian, C. Lam // Nat Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 642–649.
- Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J.Nutr. – 2007. – V. 137. – P. 1650S–1655S.
- Yi J. L-arginine and Alzheimer's disease / J. Yi, L.L. Horky, A.L. Friedlich // Int J Clin Exp Pathol. – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 211–238.
- Meher S. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – Vol. 2. – P. 48–51.
- Mangoni A.A. Vascular and blood pressure effects of L-arginine / A.A. Mangoni, E. Ouldred, C.G. Swif // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 49. – P. 1003–1004.

Статья поступила в редакцию 15.03.17