

Плацентарная циркуляция и исходы преэклампсии под влиянием терапии аргинином (ПЛАЦЕНТА): мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование

Влияние L-аргинина на плацентарную циркуляцию и течение преэклампсии

N.V. Структурные изменения, происходящие в сосудах матки при преэклампсии, лежат в основе формирования плацентарной недостаточности.

Ким Ён-Дин и соавт. провели проспективное двойное слепое рандомизированное многоцентровое контролируемое клиническое исследование лечения Тивортином женщин с хроническими заболеваниями, осложненными плацентарной дисфункцией, в конце II и начале III триместра беременности.

Критерии включения беременных в исследование:

- преэклампсия легкой степени на сроке гестации 27-29 нед;
- плацентарная дисфункция, развившаяся на фоне сочетания хронических заболеваний (анемия и инфекция мочевого тракта) и на сроке 37 нед.

Все женщины были разделены на две группы:

- в I группу (n=265) вошли беременные, которых вели по общепринятой методике согласно национальному руководству;
- во II группу (n=270) к лечению добавляли инфузионный раствор Тивортин (L-аргинин) 4,2% 100 мл 1 раз в день в течение 7-10 дней.

Дозы выбирали согласно патогенетическому подходу к оценке тяжести состояния и инструкции для медицинского применения лекарственного средства. В исследование были включены пациентки с нарушением маточно-плацентарно-плодного кровотока (МППК) степени 1Б. Во время исследования применяли препарат Тивортин (раствор L-аргинина 4,2% 100 мл) производства ООО «Юрия-фарм», Украина.

Исследование проводили в три этапа:

I этап – при выявлении преэклампсии на сроке 27-29 нед, до лечения;

II этап – после лечения через 7 дней,

III этап – на сроке 37 нед.

Выводы авторов исследования: Терапия L-аргинином в конце II и начале III триместра беременности способствует:

- предотвращению преждевременного созревания плаценты на 2,1%;
- в 2 раза меньшей частоте образования в плацентарной ткани очагов некроза;
- в 10 раз меньшей частоте возникновения признаков гипоксии;
- меньшей частоте появления очагов фиброза и дистрофических изменений – соответственно в 3,7 и 2,5 раза.

Это в конечном итоге положительно отразилось на перинатальных исходах во II группе по сравнению с I группой.

Влияние аргинина на исход родов

При анализе исхода родов в исследуемых группах было отмечено следующее соотношение типа родов – вагинальных и путем кесарева сечения: во II группе – 2,7:1, в I группе – 1:2 соответственно. У рожениц, получивших во время беременности дополнительно к стандартной терапии L-аргинин, дородовой разрыв плодных оболочек (ДРПО) отмечался в 4,9 раза реже, чем у рожениц, получавших исключительно стандартную терапию.

У рожениц, не получавших при наличии плацентарной дисфункции L-аргинин, в родах возникало большее число клинически значимых осложнений: атония матки – 5,6%, кровотечение – 5,6%, приращение плаценты – 5,6%, ДРПО – 44,4%, явившийся фоном для развития хориоамнионита в 11% случаев, который, в свою очередь, способствовал развитию неубедительного состояния плода – 11%.

Средняя кровопотеря во всех исследуемых группах не превысила физиологической, однако в I группе отмечалась тенденция к большей кровопотере по сравнению со II группой – на 19,5%. Следовательно, прием L-аргинина не только предотвращал риск патологической кровопотери в родах, но и снижал объем физиологической кровопотери.

Исходом родов во всех группах явилось рождение живых младенцев. Процент рождения детей с низкой массой тела для гестационного срока во II группе составил 4,5% случаев, что в 2,5 раза меньше, чем в I группе. При рождении новорожденные в среднем имели массу тела: в I группе – 2713,5±72,4 г, во II группе – 3498,6±64,5 г (p<0,001).

Выводы авторов исследования: Своевременное лечение нарушений МППК L-аргинином в конце II и начале III триместра беременности улучшает перинатальные исходы, приводит к снижению числа преждевременных родов и асфиксии.

ТИВОРТИН, р-н для инфузий. Состав: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду. Фарм. група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ B05X B01. Тивортін аспарат, р-н для перорального застосування. Состав: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Фарм. група. Інші кардіологічні препарати. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Фарм. властивості. Виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну активність, активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. Збільшує вміст у крові інсуліну, соматотропного гормону і пролактину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу. Є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Показання. Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз периферичних судин, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, затримка розвитку плода і преєклампсія – у складі комплексної терапії та ін. Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). Побічні реакції. Гіпертермія, відчуття жару, сухість у роті, нудота, зміни в місці введення, включаючи гіперемію, відчуття свербіжжю, реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія та ін.

РП МОЗ України № UA/9941/01/01, № UA/8954/01/01.

* Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



Влияние аргинина на фетоплацентарный кровоток

На I этапе исследования при доплерометрии кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в исследуемых группах исходные параметры кривых скоростей кровотока (КСК) и индекса сосудистого сопротивления – индекса резистентности (ИР) соответствовали субкомпенсированной форме хронической плацентарной недостаточности – нарушение МППК степени 1Б. После проведенной терапии аргинином на 7-е сутки (II этап) во II группе наблюдали достоверное уменьшение ИР в левой маточной артерии относительно исходных данных на 20%, а в правой – на 5,9%.

В фетоплацентарном комплексе (ФПК) после терапии аргинином кровотока в артерии пуповины во II группе был на 20,6% ниже исходных значений. Это свидетельствовало об улучшении кровотока и уменьшении централизации кровообращения. Сравнительная оценка ИР в артерии пуповины показала, что во II группе он был гораздо ниже – на 20,6% (p<0,05) по сравнению с I группой, что указывало на значительное улучшение кровотока в ФПК. При исследовании КСК в средней мозговой артерии также отмечали улучшение кровотока во II группе относительно I группы. Исследования, проведенные на сроке 37 нед (III этап), показали, что во II группе после лечения аргинином наблюдалось достоверное улучшение маточного кровотока относительно I группы. Сравнительная оценка ИР в левой и правой маточных артериях в I группе относительно II группы показала увеличение его соответственно на 27 и 11,8% (p<0,05).

Выводы авторов исследования: Применение в комплексной терапии преэклампсии L-аргинина позволяет значительно улучшить МППК.

Влияние аргинина на состояние плаценты, плода и околоплодных вод

Синдром задержки развития плода занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, составляя от 3 до 24%. Именно поэтому авторы исследования уделили особое внимание оценке нарушений внутриутробного состояния плода и проводили мониторинг биофизического профиля плода (БПП).

После терапии аргинином во II группе у 41 (83,7%) пациентки БПП составил 10,1±0,15 балла и только у 7 (14,2%) – 7,2±0,1 балла (сомнительный), а также в 1 (2%) случае отмечалась выраженная внутриутробная гипоксия плода. На сроке 37 нед во II группе у 39 (79,6%) женщин БПП составил 9,8±0,12 балла, у 10 (20,4%) – 6,9±0,1.

Диагностически важным является оценка объема амниотической жидкости. Во II группе в начале исследования многоводие диагностировали в 18% случаев, маловодие – в 5%, а к доношенному сроку гестации в 27,3% случаев отмечено маловодие, в то время как в I группе к концу исследования у 66,7% беременных (в 2,5 раза чаще, чем во II группе) выявлено маловодие.

Динамическое исследование состояния плаценты в результате плацентометрии в I группе в 77,3% случаев показало преждевременное старение плаценты, в 4,5% – выявлено наличие кист плацентарной ткани. Во II группе преждевременное созревание плаценты наблюдалось в 38,9% случаев, что в 2 раза реже по сравнению с I группой. К доношенному сроку гестации гиперплазия плацентарной ткани и ее отечность во II группе определялась в 3,3 раза реже, чем в I группе (88,9%), тогда как в начале исследования увеличение толщины плаценты более чем на 4 см было выявлено только во II группе и составляло 36,4%.

Учитывая эти результаты, можно предположить, что при отсутствии коррекции плацентарной дисфункции состояние чистоты и количества околоплодных вод, а также состояние плацентарной ткани имеют тенденцию к ухудшению, что негативно отражается на состоянии плода и является свидетельством прогрессирования нарушения МППК.

Выводы авторов исследования: Использование донаторов NO (Тивортин, L-аргинин) в комплексной терапии нарушений МППК значительно снижает перинатальную заболеваемость и смертность, а также дистресс плода в родах.

Литература

Ким Ён-Дин, Нишанова Ф.П., Каримов А.Х., Любич А.С. Плацентарная циркуляция и исходы преэклампсии под влиянием терапии аргинином (плацента): мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование // Здоровье женщины, № 6 (142)/2019. ISSN 1992-5921.

Печатается в сокращении.