

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ТІВОРТІНУ У ВАГІТНИХ ЗІ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

УДК 618.3:616.12-08:615.2



А.Ю. ЛИМАНСЬКА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ ІПАГ НАМНУ, лікар-кардіолог

Ю.В. ДАВИДОВА

д. мед. н., зав. відділенням акушерських проблем екстрагенітальної патології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України

В.А. СЛОБОДСЬКИЙ

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення хронічної ішемічної хвороби серця, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, лікар-кардіолог

Л.П. БУТЕНКО

лікар акушер-гінеколог відділення для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи ДУ ІПАГ НАМНУ

ВСТУП

Підвищення ефективності медикаментозної терапії серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії залишається актуальним завданням, не дивлячись на постійне удосконалення шляхів їх лікування. Беручи до уваги, що патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором негативного прогнозу більшості серцево-судинних захворювань, ендотелій є ідеальною площиною для превентивних втручань [1, 2]. У наш час розроблюється нова терапевтична концепція лікування хворих зі серцево-судинними захворюваннями, метою яких є поновлення адекватної біодоступності і як результат – покращення ендотеліозалежної вазодилатації. Під час вагітності функцію ендотелію вагітної можливо оцінювати за рівнем циркулюючого фактору росту ендотелію судин (VEGF).

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

VEGF є специфічним мітогеном і фактором виживання для ендотеліальних клітин, а також ключовим промоутером ангиогенезу в фізіологічних і патофізіологічних умовах, є абсолютно необхідним для нормального розвитку ембріону, тому що регулює проліферацію трофобласту, розвиток васкуляризації ембріону, модифікацію материнських та фетальних судин у матці. Рівень циркулюючого VEGF зростає в період ранньої гестації як відповідь на запалення та гіпоксію, що є тригерними механізмами інвазії трофобласту та нідації плодового яйця. У вагітних із сер-

цевою недостатністю внаслідок наявності вродженої вади серця або гіпертонічної хвороби гіпоксія тканин, яка існує до настання вагітності, має вирішальний вплив у період ранньої гестації на процеси плацентарного ангиогенезу [8, 9].

На сьогодні отримані переконливі дані про участь ендотеліальних факторів у розвитку та прогресуванні серцево-судинної патології. Ендотелій відіграє важливу роль у регулюванні кровообігу, синтезуючи й метаболізуючи багато вазоактивних субстанцій. Найважливішим компонентом цього механізму є синтез ендотеліозалежного фактора вазорелаксації – оксид азоту (NO). У зв'язку з цим, одним з найперспективніших напрямків є використання природного попередника NO – L-аргініну [1–3].

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, уперше виділена в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а її структура встановлена E. Schulze і E. Winterstein в 1897 р. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г. Фізіологічна потреба тканин і органів більшості ссавців в аргініні задовольняється його ендогенним синтезом та надходженням з їжею, однак для молодих особин і дорослих за умов стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною. Аргінін є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту.

L-аргінін всмоктується в тонкому кишечнику й транспортується в печінку, де основна його кількість метаболізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендogenous аргініну є обмін білка в організмі, однак ендogenous синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу здорових дорослих.

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферментів NO-синтаз (NO-synthase, NOS), другим продуктом реакції є L-цитрулін. NOS – єдиний з відомих на даний час ферментів, що використовує одночасно 5 кофакторів/простетичних груп (флавінаденін-динуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетрагідробіоптерин і кальцій/кальмодулін), будучи, таким чином, одним з найрегульованіших у природі ферментів (N.S. Bryan et al., 2009). У серцево-судинній системі ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) синтезується переважно в ендотеліоцитах, її продукція залежить від таких біохімічних чинників, як ацетилхолін і брадікінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напругою зрушення (shear stress). Активність eNOS прямо корелює з концентрацією внутрішньоклітинного кальцію. eNOS приділяється провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, що асоціюють із реалізацією механізмів локальної ендотеліопротекції та забезпеченням нормального гомеостазу судин. Крім того, eNOS виявлена й в інших клітинах і тканинах, наприклад у кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оскільки патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у більшості хворих з серцево-судинними захворюваннями, ендотелій є близькою до ідеалу мішенню для превентивних втручань. Приклад такого терапевтичного втручання – застосування L-аргініну. В організмі людини в циркуляції присутні як L-, так і D-енантіомери аргініну, але тільки L-аргінін є субстратом для продукції NO. Наявні дані вказують на те, що ефект L-аргініну залежить від коливань його концентрації у плазмі крові. В нормі його концентрація в плазмі приблизно на рівні 70–110 ммоль/л. Внутрішньоклітинна концентрація аргініну приблизно на порядок вища, але при пероральному та внутрішньовенному надходженні ендотеліоцити швидко його захоплюють та метаболізують в оксид азоту.

На основі аргініну створено препарат тивортин. Гіпотензивний ефект якого обумовлюється властивостями аргініну як донора

оксиду азоту, підсилювати ендотеліозалежну вазодилатацію. Кардіозахисний ефект препарату обумовлено здатністю аргініну активувати процеси енергозабезпечення та обміну білків в міокарді, стимулювати синтез амінокислот, аміносахарів та нуклеотидів. Крім того, аргінін активує ферментативний процес циклу Кребса, стимулює утилізацію жирних кислот та глюкози клітинами [2, 3].

Мета дослідження – вивчити ефективність використання Тивортину у вагітних зі серцевою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 40 вагітних з серцевою недостатністю II–III ступеня за класифікацією NYHA на фоні серцево-судинних захворювань (вроджені вади серця, гіпертонічна хвороба). Усі пацієнтки отримували базову терапію, а саме: бісопролол (2,5–5 мг на добу), ацетилсаліцилову кислоту (75–100 мг на добу), за необхідності – сечогінні засоби та нітропрепарати.

У першому триместрі вагітності усім пацієнткам проведено дослідження рівня VEGF методом ELISA в лабораторії Eurolab.

Усі вагітні були розподілені на 2 групи по 20 вагітних в кожній. В основній групі, до якої увійшли жінки зі зниженим рівнем VEGF в першому триместрі гестації, що свідчить про порушення у них ендотеліальної функції, до базової терапії додатково отримували аргініну гідрохлорид (препарат Тивортін виробництва фармкомпанії Юрія-Фарм, Україна). Спочатку препарат призначали у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій – 4,2% по 100 мл протягом 5 днів з наступним переходом на пероральний розчин по 5 мл – 3–4 рази на добу 10 днів у стаціонарі і далі упродовж 3–4 тижнів під час перебування вдома. Вагітні з групи порівняння продовжували отримувати базову терапію.

Середній вік, паритет, рівень освіти, умови проживання та харчування в обох групах були співставні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі вагітні скаржились на задуху при фізичному навантаженні, тахікардію, слабкість, млявість.

В основну групу увійшли вагітні з рівнем VEGF < 4,2 нг/мл. На окрему увагу заслуговували 11 вагітних з гіпертонічною хворобою та рівнем VEGF 1,0–0,8 нг/мл. Варто зазначити, що саме у цих вагітних було досягнуто стійкої стабілізації систолічного та діастолічного артеріального тиску на фізіологічному рівні до кінця III триместру.

У результаті проведеного лікування було відмічено тенденцію до зниження систо-



Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність застосування аргініну при серцевій недостатності

ТАБЛИЦЯ 1. ПОКАЗНИКИ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ, СИСТОЛІЧНОГО ТА ДІАСТОЛІЧНОГО ТИСКУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Показник	I група			II група		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Частота серцевих скорочень, уд/хв	7 ± 2,3	69 ± 1,8	> 0,05	75 ± 1,9	72 ± 2,3	> 0,05
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	140 ± 2,3	136 ± 1,7	> 0,05	142 ± 2,3	141 ± 1,9	> 0,05
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	84 ± 1,9	81 ± 1,5	> 0,05	83 ± 1,8	82 ± 2,3	> 0,05

ТАБЛИЦЯ 2. ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛЯТАЦІЇ (ЕЗВД) ТА ЕНДОТЕЛІЙНЕЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛЯТАЦІЇ (ЕНЗВД) У ВАГІТНИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ*

Показник	Основна група		
	До лікування	Після лікування	p
ЕЗВД в цілому по групі, %	5,24 ± 0,48	7,72 ± 0,56	< 0,05
ЕНЗВД в цілому по групі, %	23,1 ± 1,20	27,6 ± 3,7	> 0,05
ЕЗВД у групі вагітних з NYHA II, %	6,11 ± 0,67	8,75 ± 0,56	< 0,05
ЕНЗВД у групі вагітних з NYHA II, %	20,8 ± 3,35	21,6 ± 3,7	> 0,05
ЕЗВД у групі вагітних з NYHA III, %	4,41 ± 0,46	7,34 ± 0,63	< 0,05
ЕНЗВД у групі вагітних з NYHA III, %	20,2 ± 3,38	18,9 ± 3,8	> 0,05

*p < 0,05 для значень на 12-й день лікування

ТАБЛИЦЯ 3. ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІНУ ТА ГЛОМЕРУЛЯРНОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ У ГРУПАХ ЗАЛЕЖНО ВІД ОТРИМУВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Показник	Основна група			Група порівняння		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Рівні ендотеліну в плазмі, пг/мл	3,0 ± 0,3	2,1 ± 0,2	< 0,05	3,5 ± 0,4	3,1 ± 0,3	> 0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	42 ± 23	26 ± 17	< 0,05	42 ± 23	39 ± 19	> 0,05

лічного та діастолічного тиску (p > 0,005) у вагітних в основній групі порівняно з групою порівняння (табл. 1). Достовірного впливу на частоту серцевих скорочень в основній групі відмічено не було.

У таблиці 2 представлені показники ендотеліязалежної вазодилатації у хворих, які отримували лікування залежно від ступеня функціонального класу.

З наведеної таблиці 2 видно, що комбінована терапія з включенням Тівортину вірогідно покращує ЕЗВД після лікування (з 5,24 ± 0,48 до 7,72 ± 0,56%, p < 0,05). У порівнянні між хворими з серцевою недостатністю II ступеня за класифікацією NYHA (NYHA-II) та хворими з III ступенем за класифікацією NYHA (NYHA-III) видно, що ЕЗВД після комбінованого лікування з Тівортином зросла більше, ніж на 30 та 60% відповідно.

Привертає увагу той факт, що вагітні з NYHA-II ЕЗВД після лікування Тівортином майже досягли меж норми 8,75 ± 0,56% (9 жінок, 11%). Найбільший показник зростання ЕЗВД спостерігається у вагітних з NYHA-III – більше 60%, що свідчить про властивості аргініну суттєво поліпшувати функцію ендотелію у хворих з більш вираженим ступенем серцевої недостатності, у яких вона була найбільш пригніченою на початку лікування. Причому помітно, що аргінін практично нормалізував функцію ендотелію у вагітних з NYHA-II. ЕЗВД практично не змінювалась в жодній групі.

У групі вагітних, які отримували лікування з додаванням Тівортину, спостерігалось відносно підвищення рівня гломерулярної фільтрації та зниження вагомого вазоконстриктора ендотеліну (табл. 3).

Майже 60% вагітних відмічали покращення когнітивних функцій (пам'яті, уваги, здатності зосередитись), що опосередковано свідчить про покращення мозкового кровообігу.

Ефективність лікування пацієнтів із серцевою недостатністю не обмежується лише оцінкою вираженості клінічних проявів та показників гемодинамічних параметрів. У сучасній медицині широкого впровадження набуває вивчення якості життя, оскільки позитивні зміни цього показника та наближення його до рівня практично здорових людей є загальноприйнятною метою лікувальних втручань. Якість життя як інтегральний показник об'єднує фізичний, психічний, емоційний та соціальний комфорт людини. Хворих із серцевою недостатністю найчастіше обстежують за допомогою психологічного тесту для кардіальних хворих (Heart Patients Psychological Questionnaire) та Мінесотського опитувальника (Living with Heart Failure Questionnaire, MHFLQ). За даними більшості дослідників, оптимальним стандартом вважається саме Мінесотський опитувальник [4–7]. Він складається з 21 запитання, умовно поділених на 4 підгрупи. Відповіді дають змогу визначити ступінь обмеження фізичних можливостей пацієнта та вплив захворювання на соціально-економічні, емоційні ланки життя. Оцінка проводиться за сумою балів від 0 до 105. Арифметична сума балів характеризує якість життя пацієнта від абсолютно хорошого до абсолютно незадовільного.

Нами проведено опитування 40 вагітних за методикою Мінесотського опитувальника для визначення якості життя до та після проведеного лікування (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 4. ПОКАЗНИКИ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ВАГІТНИХ ЗІ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗА ДАНИМИ МІНЕСОТСЬКОГО ОПИТУВАЛЬНИКА

Показник	Основна група			Група порівняння		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Група вагітних з NYHA-II, бали	44 ± 0,5	38 ± 1,0	< 0,05	43 ± 0,9	40 ± 1,1	> 0,05
Група вагітних з NYHA-III, бали	57,0 ± 0,6	52 ± 0,7	< 0,05	56 ± 1,0	54 ± 0,9	> 0,05

Як свідчать дані таблиці 4, спостерігалось достовірне підвищення якості життя після лікування у вагітних основної групи. У вагітних групи порівняння на час проведення опитування спостерігалась тенденція до підвищення якості життя.

Також, за даними нашого дослідження, у групі вагітних, які отримували лікування тивортином, спостерігалось підвищення толерантності до фізичного навантаження. Так, при проведенні тесту із 6-хвилинним навантаженням спостерігалось зростання відстані, пройденої за 6 хвилин, з 390 ± 90 до 422 ± 86 м (до та після лікування відповідно).

Варто відмітити, що жодна вагітна не мала негативних реакцій на Тивортін, комплаєнтність склала 100 %.

ВИСНОВКИ

Таким чином, додавання до базової терапії вагітних з серцевою недостатністю тивортину сприяє підвищенню якості життя, покращенню загального самопочуття, збільшенню толерантності до фізичного навантаження, підвищенню рівня гломерулярної фільтрації, зниженню рівня важливого вазоконстриктора ендотеліну. Все це значно підвищує

результати лікування серцевої недостатності під час вагітності та, в кінцевому результаті, суттєво поліпшує загальний стан жінки.

Особливої уваги набуває те, що L-аргінін покращує біосинтез NO, тим самим стимулює ЕЗВД у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію. При значному збільшенні концентрації L-аргініну в плазмі крові, що досягається при внутрішньовенному або внутрішньоартеріальному введенні, з'являються ефекти, безпосередньо не пов'язані із продукцією NO (стимуляція секреції інсуліну та гормону росту); високий рівень L-аргініну в плазмі крові веде до неспецифічної вазодилатації (за рахунок осмотичного/pH-ефекту).

Отже, застосування L-аргініну має достатньо велике значення в профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань. Результати проведених досліджень свідчать про ефективність застосування аргініну при серцевій недостатності. Враховуючи клінічний, гемодинамічний та лабораторний профілі безпеки, ми вважаємо за доцільне включати в комплексну терапію серцевої недостатності у вагітних препарат Тивортін.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бабушкина А.В.

L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Український медичний часопис. – 2009. – № 6. – С. 43–48.

Babushkina A.V.

«L-arginine in terms of evidence-based medicine.» Ukrainian medical chasopis, 6(2009):43-48.

2. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Салахова А.М.

Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал АМН Украины. – 2008. – № 14. – С. 51-62.

Elski V.N., Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Salakhova A.M.

«Role in the genesis of endoteliy dysfunction at a genesis of the cardiovascular diseases.» Journal of AMS Ukrainy, 14(2008):51-62.

3. Слободской В.А.

Роль L-аргинина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Здоровье Украины. – 2009. – № 13-14. – С. 62.

Slobodsky V.A.

«The role of L-arginine in the treatment of patients with cardiovascular disease.» Health Ukrainy, 13-14(2009):62.

4. Hobbs F.D., Kenkre R.J.E., Roalfe A.K.

«Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life. A cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and representative adult population.» Europe Heart Journal, 23(2002):1867-1876.

5. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Луцак Е.А.

Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність. – 2010. – N 3. – С. 18–23.

Voronkov L.G., Paraschenyuk L.P., Lutsak E.A.

«Quality of life in chronic heart failure: topical aspects. Heart failer, № 3(2010):18-23.

6. Garin O., Ferrer M., Pont A.

«Disease- specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta analyses.» Quality Life Results, 18(1) (2009):71-85.

7. Mendes de Leon C.F., Grady K.L., Eaton C.

«Quality of life in a diverse population of heart failure patients.» J. Cardiopulm. Rehabil. Prev, 29(3) (2009):171-178.

8. Starnes S.L., Duncan B.W., Kneebone J.M., Rosenthal G.L., Jones T.K., Grifka R.G. et al.

«Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in children with cyanotic congenital heart disease.» J Thorac Cardiovasc Surg, 119(2000):534-539.

9. Wheeler T., Evans P.W., Anthony F.W., Godfrey K.M., Howe D.T. and Osmond C.

«Relationship between maternal serum vascular endothelial growth factor concentration in early pregnancy and fetal and placental growth.» Hum. Reprod., 14(2009): 1619-1623. □

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТИВОРТИНА У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Ю. Лиманская, к. мен. н. старший научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальных патологий ГУ ИПАГ НАМНУ, доктор-кардиолог

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., зав. отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

В.А. Слободский, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения хронической ишемической болезни сердца, Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, врач-кардиолог

Л.П. Бутенко, врач акушер-гинеколог отделения для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ГУ ИПАГ НАМНУ

Проведено исследование с участием 40 беременных с сердечной недостаточностью II–III степени по классификации NYHA на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (врожденные пороки сердца, гипертоническая болезнь), которые получали базовую терапию сердечной недостаточности. Все беременные были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. В основной группе, в которую вошли женщины с пониженным уровнем фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в первом триместре гестации, что свидетельствует о нарушении у них эндотелиальной функции, к базовой терапии сердечной недостаточности дополнительно получали аргинина гидрохлорид (препарат тивортин). Сначала препарат назначали в виде внутривенных инъекций – 4,2% по 100 мл в течение 5 дней с последующим переходом на пероральный раствор по 5 мл 3–4 раза в сутки 10 дней в стационаре и далее в течение 3–4 недель во время пребывания дома. Беременные из группы сравнения продолжали получать базовую терапию.

Результаты исследования показали, что добавление к базовой терапии беременных с сердечной недостаточностью тивортина приводит к улучшению качества жизни и общего самочувствия, увеличению толерантности к физической нагрузке, повышению уровня клубочковой фильтрации, снижению уровня важного вазоконстриктора эндотелина. Все это значительно улучшает результаты лечения сердечной недостаточности во время беременности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, беременность, эндотелий сосудов, оксид азота, L-аргинин, тивортин.

EFFICIENCY OF TIVORTIN IN PREGNANT WITH HEART FAILURE

A.Y. Limanskaya, PhD, senior researcher, Obstetric Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Y.V. Davydova, MD, Head of the Obstetrical Problems of Extragenital Pathology Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

V.A. Slobodsky, PhD, senior researcher Chronic Ischemic Heart Disease Department, National Scientific Centre «Institute of Cardiology named after academic M.D. Strazhesko» of the NAMS of Ukraine

L.P. Butenko, obstetrician-gynecologist of the Pregnant Women with Diseases of the Cardiovascular System Department, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

The study on the participation of 40 pregnant women with heart failure degree II-III according to NYHA classification on a background of cardiovascular disease (congenital heart disease, hypertension) who received standard therapy of heart failure was performed. All pregnant women were divided into 2 groups of 20 pregnant women in each group. In the main group, which included women with low levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the first trimester of gestation (indicates a disturbance of the endothelial function), to the basic treatment of heart failure received supplemental arginine hydrochloride (drug Tivortin). The drug was administered by intravenous injection 4,2% 100 ml for 5 days followed by oral solution 5 ml 3-4 times a day, 10 days in the hospital and continue for 3-4 weeks during the stay at home. Women in the comparison group continued to receive standard therapy.

The results showed that the addition Tivortin to the basic treatment of pregnant women with heart failure improve quality of life, improve overall health, increase exercise tolerance, increased glomerular filtration rate, reduce the rate of vasoconstrictor endothelin. This significantly improves the results of treatment of heart failure during pregnancy.

Key words: heart failure, pregnancy, vascular endothelium, nitric oxide, L-arginine, Tivortin.

