

Postępowanie w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostania płodu

Management of pregnancy complicated by intrauterine fetal growth restriction

Ropacka-Lesiak Mariola, Bręborowicz Grzegorz

Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

Streszczenie

Ograniczenie wzrostania płodu (IUGR) definiowane jako wzrostanie poniżej genetycznie oczekiwanego potencjału. Praca przedstawia zasady nadzoru oraz postępowania w ciąży powikłanej IUGR zgodnie z wytycznymi Fetal Medicine Foundation (FMF).

Nadzór nad płodem obejmuje zintegrowane badanie stanu płodu analizując przepływ krwi w wybranych naczyniach, czynność serca płodu, profil biofizyczny oraz objętość płynu owodniowego. Zintegrowane badanie płodu ma na celu wydłużenie czasu przebywania in utero, zminimalizowanie następstw wcześniactwa oraz zabezpieczenie przed potencjalnie letalnymi uszkodzeniami.

W pracy zaprezentowano objawy poprzedzające obumarcie wewnątrzmaciczne oraz zaproponowano sposób ustalania terminu porodu zgodnie z wytycznymi FMF.

Słowa kluczowe: **ograniczenie wzrostania płodu / ciąża / powikłania / stan płodu / przepływ krwi /**

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as fetal growth below the expected genetic potential.

The paper presents the principles of fetal surveillance in pregnancy complicated by IUGR in accordance with the guidelines of the Fetal Medicine Foundation (FMF). Fetal surveillance includes integrated monitoring by analyzing Doppler blood flow in selected vessels, fetal heart rate, biophysical profile and amniotic fluid volume. The aim of the integrated fetal monitoring is to prolong the pregnancy, to minimize the consequences of prematurity and prevent a potentially lethal damage. The paper presents the symptoms preceding the intrauterine demise and proposes methods of determining the date of delivery according to the guidelines of FMF.

Key words: **fetal growth restriction / pregnancy / complicated /**

Zaburzenia wzrostania płodu związane są zarówno z perinatalnymi, jak i późnymi konsekwencjami zdrowotnymi związanymi ze wzrostem okołoporodowej zachorowalności i umieralności, upośledzeniem rozwoju psychomotorycznego oraz wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym, takich jak zespół metaboliczny, tj. miażdżyca, udar, cukrzyca,

zawał serca. Dlatego też niezwykle istotna jest właściwa diagnostyka, monitorowanie oraz nadzór płodów wykazujących cechy restrykcji wzrostania, zarówno w aspekcie życia wewnątrzmacicznego, noworodkowego, jak i objęcie ich stałym nadzorem wykraczającym poza okres dzieciństwa [1].

Adres do korespondencji:

Mariola Ropacka-Lesiak
Klinika Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33, tel. 61 84-19-283
e-mail: mariolaropacka@poczta.onet.pl

Otrzymano: 08.12.2011
Zaakceptowano do druku: 20.04.2012

Ograniczenie wzrastania płodu (IUGR) definiowane jest jako wzrastanie poniżej genetycznie oczekiwanego potencjału. Płód z IUGR, to taki płód, który nie osiąga potencjalnej, optymalnej wielkości, a dynamika wzrastania nie odpowiada wiekowi ciążowemu. W ciąży powikłanej IUGR obserwuje się niemożność wykorzystania genetycznego potencjału wzrastania z powodu uszkodzenia manifestującego się *in utero*. Oznacza to, że nie każdy noworodek wykazujący cechy małej masy urodzeniowej (SGA) jednocześnie ma cechy IUGR (np. noworodek mały z przyczyn konstytucjonalnych jest mały, ponieważ rodzice przekazali mu taki potencjał wzrastania i nie jest to związane z zaburzeniami funkcjonowania) i odwrotnie, nie każdy przypadek IUGR współlistnieje z SGA (pomimo tego, że parametry nie znajdują się poniżej granicy centylowej, to możliwości prawidłowego rozwoju zostały ograniczone z różnych przyczyn) [2].

Prawidłowe wzrastanie potwierdzone jest pomiarami głowy, brzucha i kończyn zgodnymi z normami dla danego wieku ciążowego [3]. Nieprawidłowe wzrastanie potwierdzone jest pomiarami wykraczającymi poza normy dla danego wieku ciążowego. Ocena zaburzeń wzrastania polega na seryjnych pomiarach płodu co 2-3 tygodnie w celu postawienia prawidłowego rozpoznania zaburzeń.

Diagnostyka zaburzeń wzrastania powinna obejmować:

1. Prawidłową ocenę wieku ciążowego, określaną na podstawie CRL w I trymestrze ciąży lub długości kości udowej (FL) lub wymiaru poprzecznego mózdzku (TCD),
2. Ocenę wielkości płodu na podstawie pomiaru obwodu brzucha płodu (AC) oraz szacunkowej masy ciała (EFW),
3. Ocenę dynamiki wzrastania płodu.

Najistotniejszą rzeczą jest właściwe zróżnicowanie potencjalnych powodów zbyt małej masy płodu. W związku z tym można wyróżnić cztery rodzaje przyczyn, z powodu których płód jest za mały w stosunku do wieku ciążowego [4]:

1. Młodszy płód, czyli niewłaściwy wiek ciążowy, tzn. płód młodszy niż wynikałoby to z oceny na podstawie daty ostatniej miesiączki

- płód jest prawidłowo zbudowany,
- pomiary proporcjonalnie zmniejszone,
- płyn owodniowy, aktywność płodu i przepływy dopplerowskie są prawidłowe,
- ponowne badanie po dwóch tygodniach wskazuje na prawidłową dynamikę wzrastania.

2. Prawidłowy płód o małej masie

- płód jest anatomicznie prawidłowy,
- pomiary proporcjonalnie zmniejszone,
- płyn owodniowy, aktywność płodu i przepływy dopplerowskie są prawidłowe,
- ponowne badanie po dwóch tygodniach wykazuje zmniejszone tempo wzrastania.

3. Mały płód z powodu nieprawidłowego odżywienia

- jest anatomicznie prawidłowy,
- pomiary nieproporcjonalnie zmniejszone z bardziej ograniczonymi wymiarami brzucha i kości udowej niż głowy,
- płyn owodniowy i aktywność płodu zmniejszone,
- opór naczyniowy tętnic macicznych i/lub pępowinowych jest podwyższony a w tętnicy środkowej mózgu może być obniżony,

- zapis czynności serca płodu i/lub przepływ krwi w przewodzie żylnym może być nieprawidłowy,
- ponowne badanie po dwóch tygodniach może wykazać wyraźnie zmniejszone tempo wzrastania i pogorszenie stanu płodu.

4. Mały płód wykazujący różnego rodzaju nieprawidłowości

- płód może wykazywać zaburzenia sugerujące aneuploidie, zespoły genetyczne lub wrodzone infekcje,
- pomiary mogą być proporcjonalnie zmniejszone lub może wystąpić nieproporcjonalnie większe ograniczenie wymiarów głowy lub kończyn,
- płyn owodniowy i aktywność płodu mogą być zmniejszone, zwiększone lub prawidłowe,
- czynność serca płodu oraz indeksy dopplerowskie charakteryzujące opór w naczyniach łożyskowych i płodowych mogą być prawidłowe lub zaburzone,
- ponowne badanie po dwóch tygodniach może wykazać zmniejszone tempo wzrastania [4].

Rozpoznanie IUGR na podstawie szacunkowej masy ciała płodu opiera się, głównie na pomiarach BPD, FL, HC, AC i średnim wymiarze poprzecznym brzucha. Najczulszym pojedynczym pomiarem biometrycznym w przewidywaniu IUGR jest obwód brzucha, odzwierciedlający wielkość wątroby, a tym samym magazynowany glikogen i stan odżywienia płodu. Prawidłowe wartości AC w odniesieniu dla danego tygodnia ciąży wiarygodnie wykluczają wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania IUGR. Pojedynczy pomiar dostarcza informacji tylko o wielkości płodu, natomiast seryjne badania pokazują dynamikę wzrastania, pozwalając wykreślić indywidualny wzorzec przewidywanego wzrastania. Dlatego najdokładniejszym parametrem diagnostycznym wzrastania płodu jest ocena dynamiki wzrastania. Wymiar AC <10 percentyla wraz z podwyższonym oporem w tętnicy pępowinowej >90. percentyla silnie koreluje z IUGR, a w połączeniu z oceną objętości płynu owodniowego (AFI) predykcja wzrasta dwukrotnie [4, 5].

Jedną z pierwszych oznak IUGR może być zmniejszona objętość płynu owodniowego. Małowodzie (czyli AFI <5cm lub największa pojedyncza kieszonka płynowa <2cm) wiąże się z 86% pozytywną wartością predykcijną IUGR. Wartość graniczna (5-10cm) wiąże się z 4-krotnym wzrostem częstości występowania ograniczenia wzrastania [1].

Wielkość płodu oceniana jest na podstawie parametrów biometrycznych, a ich wartości należy odnosić do norm referencyjnych oraz wieku ciążowego. Wyróżniamy podstawowe parametry charakteryzujące wielkość płodu: wymiar dwuciemienny (BPD), obwód głowy (HC), wymiar poprzeczny mózdzku (TCD), obwód brzucha (AC), długość kości udowej (FL), długość kości ramiennej (HL), szacunkowa masa płodu: zestawienie pomiarów głowy, tułowia i kończyn. Nieprawidłowa dynamika wzrastania płodu obejmuje typ symetryczny i niesymetryczny w zależności od proporcji głowy do brzucha (HC/AC, TCD/AC), głowy do kości udowej (HC/FL), brzucha do kości udowej (AC/FL).

Typ asymetryczny (wysoki lub niski wskaźnik HC/AC)

- A. niewydolność łożyska lub triploidia (wysoki wskaźnik HC/AC),
- B. dysplazje szkieletowe (wysoki wskaźnik HC/FL oraz AC/FL),
- C. małogłowie (niski wskaźnik HC/AC oraz HC/FL),

Postępowanie w ciąży powikłanej wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu.

D. makrosomia cukrzycowa (niski wskaźnik HC/AC oraz HC/FL).

Typ symetryczny (prawidłowy wskaźnik HC/AC)

- A.** ciężkiego stopnia ograniczenie wzrastania płodu z powodu niewydolności łożyska,
B. aneuploidie, zespoły genetyczne, infekcje wrodzone.

Zaburzenia wzrastania płodu nie charakteryzują się jednolitym wzorcem rozwoju zaburzeń. Ocena stanu płodu wymaga przeanalizowania czynników ryzyka, jak i przeprowadzenia szczegółowych badań. W postępowaniu należy:

1. Przeanalizować czynniki ryzyka rozwoju IUGR.
2. Ocenąć rodzaj i stopień zaawansowania choroby ciężarnej.
3. Rozpoznać wpływ czynników chorobowych matki na stan płodu.
4. Określić wiarygodny czas trwania ciąży.
5. Ocenić wielkość płodu oraz przeanalizować dynamikę wzrastania.
6. Rozpoznać występowanie zaburzeń u płodu wraz z uruchomionymi mechanizmami adaptacyjnymi oraz stopniem zaawansowania zmian.
7. Określić termin kolejnego badania oraz sposób monitorowania płodu.
8. Ustalić termin, sposób oraz miejsce porodu.

Nadzór nad płodem powinien obejmować zintegrowane badanie stanu płodu:

- A. Badanie przepływu krwi w wybranych naczyniach (UA, UV, MCA, DV, ECHO).
- B. Ocenę czynności serca płodu (KTG).
- C. Profil biofizyczny.
- D. Objętość płynu owodniowego (AFI, MAP).

Zintegrowane badanie płodu ma na celu wydłużenie czasu przebywania *in utero*, zminimalizowanie następstw wcześniactwa oraz zabezpieczenie przed potencjalnie letalnymi uszkodzeniami.

Umożliwia ono jednoczesną analizę informacji uzyskanych z biometrii, oceny objętości płynu owodniowego, profilu biofizycznego i badania dopplerowskiego krążenia płodowego i łożyskowego. Dzięki temu możliwe jest wcześniejsze wykrycie zaburzeń prezentowanych przez chory płód w zależności od czułości danego parametru w odniesieniu do wieku ciążowego i rodzaju czynnika chorobotwórczego.

Rozpoznanie matczynek czynników ryzyka jest bardzo istotne, ponieważ determinuje dobór właściwych badań oraz częstotliwość ich wykonania. Dokładny wywiad oraz badanie przedmiotowe powinny być częścią wstępnej oceny pacjentki. Natomiast dodatkowe badania laboratoryjne mogą być przydatne w ustaleniu ostatecznej diagnozy i rokowania. Należy również przeanalizować powikłania w obecnej lub poprzednich ciążach z uwzględnieniem chorób przewlekłych, takich jak nadciśnienie, cukrzyca, toczeń układowy, trombofilia, preeklampsja oraz występujące w wywiadzie poronienia, obumarca wewnątrzmaciczne płodu oraz oddzielenie łożyska [4].

Kolejnym elementem postępowania jest monitorowanie płodu w celu oceny stopnia progresji obserwowanych zaburzeń. Należy pamiętać, że przebieg zaburzeń o charakterze wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania jest bardzo różnorodny, a często trudny do przewidzenia. Dlatego też zaleca się stosowanie metod, które umożliwią ocenę progresji zmian, a tym samym

pozwolą na ocenę rokowania dla płodu. Uważa się, że zastosowanie analizy oporu naczyniowego w tętnicy pępowinowej pozwala na ocenę typu progresji IUGR. Monitorując opór naczyniowy raz w tygodniu można określić, czy mamy do czynienia z gwałtownym lub wolnym rozwojem zaburzeń.

Częstość monitorowania powinna być odwrotnie proporcjonalna do ciężkości choroby płodu i tempa pogarszania się jego stanu klinicznego. Pogarszanie się stanu płodu sugerowane jest przez [3, 4, 6, 7, 8]:

1. zaburzenia w badaniach dopplerowskich

- UA – wzrost oporu naczyniowego, brak przepływu końcoworozkurczowego lub przepływ wsteczny w tym okresie,
- MCA – obniżenie oporu naczyniowego,
- DV – wzrost oporu naczyniowego, brak lub fala wsteczna w czasie skurczu przedsińków,

2. nieprawidłową objętość płynu owodniowego – małowodzie.

W przypadku nieprawidłowego rozwoju łożyska (placentacji) stwierdza się zaburzoną inwazję trofoblastu w matczynek tętnicach spiralnych, co skutkuje wysokim wskaźnikiem pulsacji i przetrwałym wcięciem w tętnicach macicznych.

Zaburzenia placentacji skutkują zaburzoną przepływem w tętnicach pępowinowych, którego kształt fali zależy od stopnia uszkodzenia naczyń [4]:

- 30% uszkodzenia skutkuje wysokim wskaźnikiem pulsacji,
- 50% uszkodzenia skutkuje brakiem prędkości końcoworozkurczowej,
- 70% uszkodzenia skutkuje odwróceniem prędkości końcoworozkurczowej.

Ryzyko hipoksemii / kwasicy jest proporcjonalne do zmniejszenia się przepływu końcoworozkurczowego w tętnicy pępowinowej.

Aktywność ruchowa płodu rozwija się sekwencyjnie wraz z postępem ciąży. W ocenie konkretnych płodów należy wziąć pod uwagę, że ośrodki regulujące w mózgowiu zależą w pierwszej kolejności od dojrzałości czyli wieku ciążowego, a w drugiej kolejności od właściwego utlenowania. W ocenie stanu płodu stwierdzenie braku pojedynczego parametru (ruchów ciała, ruchów oddechowych, reaktywnego FHR) jest najczęściej konsekwencją stanu snu/odpoczynku. Odwrotnie w przypadku hipoksji, która charakteryzuje się równoczesnym brakiem wielu wykładników aktywności płodu [4].

Brak napięcia mięśniowego, ruchów ciała i oddechowych u płodu może być związane z niedotlenieniem i kwasicą płodu, okresami odpoczynku płodu, działaniem środków farmakologicznych oddziaływujących na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe (magnez, benzodwazepina, nifedypina), nieprawidłowościami mózgowia i zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi. Dodatkowo ruchy oddechowe mogą być nieobecne, kiedy ciężarna jest na czczo lub pości. Natomiast brak napięcia mięśniowego i ruchów ciała płodu najlepiej interpretować w kontekście wyników pełnego profilu biofizycznego. Brak ruchów oddechowych powinien skłaniać do ponownej oceny po spożyciu posiłku przez ciężarną [4].

Interpretacja zapisu FHR jest niekiedy trudna i mało precyzyjna. Uważa się, że zapis reaktywny wyklucza praktycznie niedotlenienie. Przyczynami zapisu niereaktywnego są wczesny

tydzień ciąży, stan snu/odpoczynku, niedotlenienie lub kwasica oraz leki. Deceleracje zmienne mogą być spowodowane przez ucisk na sznur pępowinowy. Deceleracje późne sugerują niedotlenienie płodu ze spadkiem PaO₂ większym niż 8 torr. Zmniejszenie zmienności krótkoterminowej poniżej 3.5 ms sugeruje niedotlenienie płodu i nieprawidłowy rozwój mózgowia.

Profil biofizyczny płodu składa się z łącznej oceny pięciu czynników, z których każdy oceniany jest na 2 punkty jeżeli dana cecha występuje lub zero punktów jeżeli jest nieobecna. Według FMF istnieje wyraźna korelacja pomiędzy całkowitym wynikiem profilu biofizycznego a umieralnością perinatalną w następnym tygodniu. Jeżeli wynik profilu wynosi 0 lub 2 zaleca się natychmiastowy poród [4]. Jeżeli wynik wynosi 4 lub 6, ale z małowodniem, niezwłocznie powtarza się profil w ciągu godziny a przy braku poprawy zaleca się natychmiastowy poród. Jeżeli test nie jest jednoznaczny zaleca się powtórzenie testu w ciągu 24 godzin. W przypadku prawidłowego wyniku ponowne badanie wykonuje się w ciągu tygodnia.

W związku z tym, że nie ma obecnie efektywnych metod leczenia IUGR, w postępowaniu położniczym niezwykle ważne jest wychwycenie momentu, kiedy stan płodu pogarsza się, grożąc obumarciem wewnątrzmacicznym lub nieodwracalnym uszkodzeniem płodu. Podejmując decyzję o zakończeniu ciąży trzeba jednak wyważyć wszystkie zagrożenia wynikające z wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania oraz wszystkie poważne powikłania związane z wcześniactwem. Wytyczne postępowania przedstawione przez FMF odnoszą się do określenia zmian poprzedzających obumarcie wewnątrzmaciczne płodu oraz ustalenia właściwego terminu zakończenia ciąży [4].

Zmiany poprzedzające obumarcie wewnątrzmaciczne

Obumarcie przed 34 tygodniem ciąży charakteryzuje się:

- znacznym wzrostem PI w tętnicy pępowinowej i przewodzie żylnym.
- zmniejszeniem ilości płynu owodniowego.
- redukcją napięcia mięśniowego i ruchów płodu.
- intensywność monitorowania powinna wzrosnąć, jeżeli stwierdzi się pogorszenie PI w tętnicy pępowinowej i/lub przewodzie żylnym lub zmniejszenie ilości płynu owodniowego i może obejmować od oceny stanu płodu raz w tygodniu do codziennego jego badania.

Obumarcie po 34 tygodniu ciąży charakteryzuje się:

- spadkiem PI w tętnicy środkowej mózgu.
- spadkiem zmienności rytmu serca płodu i ilości płynu owodniowego.
- szczególną uwagę należy zwrócić na PI w tętnicy środkowej mózgu, a poród należy rozważyć jeżeli zaobserwuje się obniżenie wartości, nawet jeżeli wartości pozostaną powyżej 5-go percentyla.

Ustalenie terminu porodu zgodnie z wytycznymi *Fetal Medicine Foundation*

Celem nadzoru przedurodzinowego jest wybranie optymalnego czasu ukończenia ciąży poprzez ocenę ryzyka płodowego w zestawieniu z powikłaniami noworodkowymi. Szanse na przeżycie dziecka bez upośledzenia i kalectwa wzrastają istotnie wraz z wiekiem ciążowym o około 2% dziennie pomiędzy 24

a 28 tygodniem ciąży i o około 1% dziennie do 32 tygodnia ciąży. Konsekwentnie próg wywołania porodu powinien być odwrotnie skojarzony z wiekiem ciążowym.

Po 34 tygodniu ciąży:

- wysoki wskaźnik PI w tętnicach pępowinowych lub wysokie PI w przewodzie żylnym lub niskie PI w tętnicy środkowej mózgu lub indeks płynu owodniowego poniżej 5-go percentyla.

31-33 tydzień ciąży:

- brak przepływu końcoworozkurczowego w tętnicy pępowinowej lub brak fali α w przewodzie żylnym lub największa kieszonka płynu owodniowego mniejsza niż 2 cm oraz brak ruchów płodu.

28-30 tydzień ciąży:

- wsteczna fala α w przewodzie żylnym lub odwrócenie przepływu końcoworozkurczowego w tętnicy pępowinowej oraz największa kieszonka płynu owodniowego mniejsza niż 2 cm oraz brak ruchów płodu.

Poniżej 28 tygodnia ciąży:

- wsteczna fala α w przewodzie żylnym oraz odwrócenie przepływu końcoworozkurczowego w tętnicy pępowinowej oraz największa kieszonka płynu owodniowego mniejsza niż 2 cm oraz brak ruchów płodu.

Obecnie brak jest jakichkolwiek dowodów na skuteczność postępowania terapeutycznego *in utero*. W przeciwieństwie do współczesnych możliwości diagnostyki IUGR, nie istnieją obecnie praktycznie żadne ustalone i powszechnie przyjęte skuteczne metody terapii tego powikłania. Podejmowane są liczne próby dotyczące zarówno interwencji prenatalnych, jak i po urodzeniu. Z teoretycznego punktu widzenia leczenie *in utero* mogłoby zapobiec lub zmniejszyć powikłania wynikające z zaburzeń związanych z IUGR zarówno bliskie, jak i odległe.

Obecnie prowadzone są badania nad możliwością profilaktycznego stosowania aspiryny, heparyn drobnocząsteczkowych oraz L-argininy [9, 10, 11, 12].

Piśmiennictwo

1. Kocytowski R, Bręborowicz G.H. Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu. W: *Ciąża wysokiego ryzyka*. Red. Bręborowicz G.H. 2006, 207-226.
2. Steward D, Moser D. Intrauterine growth retardation in full-term newborn infants with birth weights greater than 2500g. *Res Nurs Health*. 2004, 27, 403-412.
3. Ropacka-Lesiak M, Korbelak T, Bręborowicz G.H. Ocena przepływu krwi w tętnicy środkowej mózgu w ciąży niepowikłanej. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 185-190.
4. www.fetalmedicinefoundation.com
5. Słowakiewicz K, Perenc M, Sieroszewski P. Biochemiczne testy prenatalne i badanie dopplerowskie tętnic macicznych w predykcji PIH i IUGR w III trymestrze ciąży. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 352-357.
6. Baschat A. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Develop*. 2005, 81, 877-887.
7. Baschat A, Guclu S, Kush M, [et al.]. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of Doppler measurements in fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191, 277-284.
8. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008, 32, 182-189.
9. Dera A, Ropacka M, Kowalska J, [et al.]. The effect of L-arginine treatment on the neonatal outcome from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and gestational hypertension. *Arch Perinat Med*. 2007, 13, 35-39.
10. Kowalska-Jasiecka J, Szymański P, Ropacka M, [et al.]. The effect of L-arginine treatment on Doppler measurements in pregnant women with gestational hypertension and hypertrophy. *Arch Perinat Med*. 2008, 14 12-17.
11. Ropacka M, Kowalska J, Blumska-Hepner K, [et al.]. The effect of L-arginine on fetal outcome in IUGR fetuses. *Arch Perinat Med*. 2007, 13, 30-34.
12. Ropacka M, Kowalska J, Markwitz W, [et al.]. Vascular resistance analysis during L-arginine therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006, 28, 594-595.