

Klinika za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu,
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

PREVENCIJA PREEKLAMPSIJE

Mislav Herman

Pregledni članak

Ključne riječi: prevencija, preeklampsija, acetilsalicilna kiselina, heparin, kalcij, n-3 masne kiseline.

SAŽETAK. Preeklampsija je sindrom uzrokovan trudnoćom koji je jedinstven za humanu populaciju. Manifestira se složenim poremećajem brojnih organskih sustava trudnice. Uzrok je značajno povišenog mortaliteta i morbiditeta majki i djece širom svijeta.

Predvidjeti ili prevenirati nastanak preeklampsije i dalje nije moguće u opsegu koju bi mogli nazvati zadovoljavajućim. U idealnim uvjetima, trudnice s visokim rizikom od razvoja poremećaja bile bi prepoznate u prvom tromjesečju trudnoće što bi nam ostavilo dovoljno vremena da učinkovitim mjerama omogućimo adekvatnu placentaciju i na taj način spriječimo ili barem ublažimo razvoj sindroma.

U preglednom članku potanko su opisane neke od danas najčešće primjenjivanih preventivnih mjera: niske doze acetilsalicilne kiseline (aspirin), niskomolekularni heparin, nadomjesno liječenje kalcijem i nadomjesno liječenje n-3 (omega-3) masnim kiselinama.

Uvod

Preeklampsija je sindrom uzrokovan trudnoćom koji je jedinstven za humanu populaciju. Manifestira se složenim poremećajem brojnih organskih sustava trudnice. Uzrok je značajno povišenog mortaliteta i morbiditeta majki i djece širom svijeta (1).

U skladu s definicijom, preeklampsiju karakterizira novo nastala hipertenzija praćenom proteinurijom i/ili poremećajem drugog organskog sustava nakon navršenog 20. tjedna trudnoće u prethodno normotenzivne trudnice. Kod žena s prethodnom, kroničnom hipertenzijom, pogoršanje vrijednosti krvnoga tlaka praćeno proteinurijom i/ili poremećajem drugog organskog sustava nakon navršenog 20. tjedna trudnoće nazivamo nakalemljenom preeklampsijom (2).

Preeklampsija predstavlja jedan od glavnih uzroka mortaliteta i morbiditeta u trudnica. Zahvaćajući između 2% i 5% trudnoća odgovorna je za otprilike 76 000 smrti žena i čak 500 000 smrti djece godišnje (3).

Unatoč brojnim suvremenim spoznajama o patofiziologiji, jedini uspješan način liječenja i dalje ostaje porođaj, odnosno odstranjenje posteljice. Bilo kojom intervencijom kojom bi se moglo prevenirati, odgoditi ili ublažiti nastup preeklampsije postigao bi se dalekosežan pozitivan utjecaj na zdravlje majke i djeteta.

Etiologija preeklampsije i dalje nije u potpunosti poznata. Trenutno najzastupljenija teorija pokušava je objasniti dvostupanjskim procesom u kojem je posteljica prepoznata kao središte zbivanja. Prvi stupanj poremećaja predstavlja neadekvatna invazija trofoblasta u spiralne arterije endometrija i miometrija koja rezultira njihovim neadekvatnim remodeliranjem. Kao odgovor na neodgovarajuću prokrvljenost posteljice, odnosno placentarnu ishemiju, u drugom stupnju poremećaja javlja se disfunkcija endotela majke prateća neuravnoteženim izlučivanjem angiogenih (VEGF, PlGF) i antiangiogenih (sFlt-1, sEng) čimbenika iz posteljice, što u razvijenom obliku premećaja dovodi do poznate klinič-

ke slike preeklampsije, odnosno hipertenzije praćene proteinurijom i/ili poremećajem brojnih organskih sustava trudnice (3).

Predvidjeti ili prevenirati nastanak preeklampsije i dalje nije moguće u opsegu koju bi mogli nazvati zadovoljavajućim. U idealnim uvjetima, trudnice s visokim rizikom od razvoja poremećaja bile bi prepoznate u prvom tromjesečju trudnoće što bi nam ostavilo dovoljno vremena da učinkovitim mjerama omogućimo adekvatnu placentaciju i na taj način spriječimo ili barem ublažimo razvoj sindroma.

Preventivne mjere u razvoju preeklampsije dijelimo na primarne, sekundarne i tercijarne (4). U primarne mjere ubrajamo izbjegavanje trudnoće u žena s visokim rizikom od razvoja preeklampsije kao i promjene životnih navika u koje ubrajamo i prehrabne modifikacije. Sukladno suvremenim spoznajama, razvoj preeklampsije primarnim preventivnim mjerama još uvijek ne možemo spriječiti (5). U sekundarne mjere prevencije ubrajamo prekid već započetog patofiziološkog mehanizma razvoja sindroma. Unatrag nekoliko godina brojna međunarodna društva stavljaju svoj fokus interesa upravo na sekundarnu prevenciju, odnosno na više ili manje uspješno rano prepoznavanje visoko rizičnih trudnica uz pravovremeni početak preventivnih aktivnosti (6). Tercijarne mjere prevencije podrazumijevaju sprečavanje razvoja komplikacija preeklampsije i najstarije su, ali nažalost i najzastupljenije mjere prevencije u svakodnevnom kliničkom radu. Kao najbolji primjer ovog oblika prevencije spominjemo magnezijev sulfat kao učinkovito sredstvo za smanjenje učestalosti razvoja eklampsijskih konvulzija.

U suvremenoj perinatologiji trenutno postoji velik broj potencijalnih preventivnih mjera čija se učinkovitost proučava u brojnim istraživanjima. Zbog izrazito složenog temeljnog patofiziološkog mehanizma, one najjednostavnije nažalost su najčešće i potpuno neučinkovite. Acetilsalicilna kiselina u niskim dozama primjerice dokazano posjeduje preventivni učinak kod skupi-

ne trudnica s visokim rizikom od razvoja preeklampsije, ali je ipak veličina ovog preventivnog učinka izrazito varijabilna i ovisna o brojnim faktorima. Nije za zemariti podatak kako i izostanak prevencije posjeduje dokazani preventivni učinak u općoj populaciji trudnica.

U ovom preglednom članku opisat ćemo neke od danas najčešće primjenjivanih preventivnih mjera u razvoju preeklampsije.

Niske doze acetilsalicilne kiseline (aspirin)

Primjena niskih doza acetilsalicilne kiseline danas je široko prihvaćena mjera profilaktičkog liječenja preeklampsije. Dokazano je kako se njenom primjenom kod trudnica s umjerenim do visokim rizikom od razvoja bolesti smanjuje pojavnost preeklampsije i pratećih patoloških ishoda, prvenstveno prijevremenog porođaja i intrauterinog zastoja u rastu, za 10 do 20%.

Mehanizam djelovanja acetilsalicilne kiseline temelji se na ireverzibilnoj inhibiciji enzima ciklooksigenaze-1 i -2 (COX-1 i -2) procesom acetilacije što dovodi do smanjenja sinteze prekursora prostaglandina. Na ovaj način ireverzibilno se smanjuje sinteza tromboksana A₂, dovodeći do smanjene agregacije trombocita.

Zanimljivo je kako niskim dozama acetilsalicilne kiseline nije dodijeljena FDA kategorizacija za primjenu u trudnoći. Kod primjene maksimalnih doza u trećem tromjesečju trudnoće ona se ubraja u FDA skupinu D.

Sigurnosni profil primjene malih doza acetilsalicilne kiseline u trudnoći smatra se zadovoljavajućim. Nakon primjene tijekom trudnoće, metabolite acetilsalicilne kiseline nalazimo u krvi pupkovine, kao i serumu i urinu novorođenčeta (7,8).

Utjecaj acetilsalicilne kiseline na rast i razvoj fetusa ovisi prvenstveno o primjenjenim dozama. Niske doze (≤ 150 mg/dan) ne nose jednaki rizik kao visoke, a primjećeno je povoljno djelovanje na određene ishode trudnoće (9). Primjena visokih doza acetilsalicilne kiseline tijekom trudnoće povezuje se s povišenim perinatalnim mortalitetom, intrauterinim zastojem u rastu, salicilatnom intoksikacijom, poremećajima u zgrušavanju krvi i fetalnom acidozom, a uoči termina može uzrokovati prijevremeno zatvaranje arterijskog duktusa. Neželjeni učinci u majke javljaju se u obliku anemije, krvarenja, prenošenja i protražiranog porođaja (10). Salicilna kiselina nalazi se u majčinu mlijeku, a njena koncentracija ovisi o primjenjenim dozama (11).

Tijekom razvoja posteljice invazija trofoblasta u spiralne krvne žile odvija se od 8. do 16–20. tjedna trudnoće. Nepotpuna invazija dovodi do neadekvatne uteroplacentarne perfuzije i posteljicne ishemije rezultirajući majčinom endotelnom disfunkcijom s pratećom aktivacijom sustava zgrušavanja krvi. Niske doze acetilsalicilne kiseline inhibirajući vazokonstrikciju posredovanu tromboksanom sintetiziranim u trombocitima i sprječavajući patološku transformaciju spiralnih arterija, povoljno utječu na proces placencijacije i na taj sprečavaju ili bar djelomično ublažavaju patofiziološki proces nastanka preeklampsije (12). Kod primjene niskih doza,

uz inhibiciju sinteze tromboksana u trombocitima, dokazana je održana sinteza prostaciklina u endotelu krvnih žila (13). Uz utjecaj na sintezu prostaglandina, postoje određeni dokazi o mogućem učinku niskih doza acetilsalicilne kiseline na modulaciju upalnog odgovora, koji je naglašen kod preeklampsije (14).

Recentna istraživanja dokazuju povoljan profilaktički učinak niskih doza acetilsalicilne kiseline na smanjenje rizika od razvoja preeklampsije.

Pretragom Cochraneove baze podataka iz 2019. dokazan je blagi do umjereni povoljan učinak ovakvog načina liječenja na razvoj preeklampsije (15). Meta-analiza Duleya i suradnika koja je obuhvatila 74 istraživanja s više od 40 000 trudnica pokazala je smanjenje učestalosti razvoja preeklampsije (RR 0,82, 95% CI 0,77-0,88), fetalne ili neonatalne smrtnosti (RR 0,85, 95% CI 0,76-0,95), prijevremenog porođaja prije navršenih 37 tjedana (RR 0,91, 95% CI 0,87-0,95), porođaja djece sa zastojem u rastu (RR 0,84, 95% CI 0,76-0,92), kao i smanjenje učestalosti složenog patološkog ishoda majke i novorođenčeta (RR 0,90, 95% CI 0,85-0,96).

Ovakav način liječenja tek je blago povećao učestalost postpartalnog krvarenja (RR 1,06, 95% CI 1,00-1,12) dok rizik od abrupcije posteljice nije bio značajan (RR 1,21, 95% CI 0,95-1,54).

Na osnovu rezultata meta-analize autori su zaključili kako profilaktično liječenje 1000 trudnica niskim dozama acetilsalicilne kiseline reducira pojavnost 16 slučajeva preeklampsije, 16 slučajeva prijevremenog porođaja, 7 slučajeva in utero zastoja u rastu, 5 slučajeva fetalne ili neonatalne smrtnosti te 20 slučajeva teških patoloških ishoda. Najveća korist od liječenja nalaze kod trudnica s umjerenim ili visokim rizikom od razvoja sindroma.

Kod trudnica liječenih acetilsalicilnom kiselinom nije nađena razlika u pojavnosti HELLP sindroma, teškog morbiditeta majki i primitka novorođenčadi u jedinice intenzivnog liječenja.

Wright i suradnici u istraživanju (16) kojim su obuhvatili 1620 trudnica s visokim rizikom za razvoj preeklampsije i 1571 novorođenče, u skupini koja je liječena niskim dozama acetilsalicilne kiseline nalaze 70% kraći boravak novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja koji povezuju sa 60% manjom učestalošću prijevremenih porođaja (<32 tjedna). Manju učestalost prijevremenog porođaja u skupini koja je primala profilaktičko liječenje dovode u svezu s manjom pojavnosću rane preeklampsije.

Profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline danas brojna međunarodna društva preporučaju prvenstveno trudnicama s visokim rizikom od razvoja preeklampsije.

US Preventive Services Task Force (USPSTF) i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (17,18) kriterije visokog rizika definiraju kako slijedi:

- Preeklampsija dokazana u prethodnoj trudnoći, pogotovo rano nastala i teškog oblika

- Višeplodna trudnoća
- Kronična hipertenzija
- Tip 1 ili 2 šećerne bolesti
- Kronična bubrežna bolest
- Autoimuna bolest s potencijalnom zahvaćenošću krvnih žila (antifosfolipidni sindrom, sistemski eritemski lupus).

Incidencija preeklampsije u žena s jednim navedenim rizičnim čimbenikom iznosi oko 8%.

Profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline nije indicirano u trudnica s već razvijenom kliničkom slikom preeklampsije (19). U takvim slučajevima ono ne sprječava progresiju bolesti prema težim oblicima, a uz izraženu trombocitopeniju, zbog pridruženog HELLP sindroma, može dovesti i do izraženijih krvarenja.

Profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline zbog prevencije razvoja preeklampsije započinje se s ≥ 12 tjedana trudnoće, idealno prije navršenih 16 tjedana (20,21). Početak liječenja prije 12. tjedna ili prije trudnoće nije detaljnije istraživano.

Rani početak liječenja važan je zbog patofiziološkog mehanizma razvoja bolesti koji tjednima prethodi kliničkim simptomima. Ukoliko liječenje nije započeto na kraju prvog tromjesečja trudnoće, početak nakon navršenih 16 tjedana, uz odsutnost simptoma bolesti, također se pokazao opradanim (22).

Optimalna „niska“ doza acetilsalicilne kiseline u smislu prevencije preeklampsije i dalje je predmet rasprave. U recentnim istraživanjima ona se kretala između 50 i 150 mg i uvelike je ovisila o oblicima lijeka dostupnima u različitim zemljama svijeta (23).

Meta-analiza Robergea i suradnika iz 2017. (24) ukazuje na ovisnost primjenjene doze acetilsalicilne kiseline i učinkovitosti prevencije preeklampsije, teške preeklampsije i intrauterinog zastoja u rastu. Liječenje koje je započeto nakon navršenih 16 tjedana trudnoće bilo je bez učinka ili je taj učinak bio samo umjeren, zbog čega su autori ukazali na važnost ranog prepoznavanja trudnica s visokim rizikom od razvoja preeklampsije.

ASPRE studija koristila je dozu od 150 mg acetilsalicilne kiseline s jasnim preventivnim učinkom u odnosu na kontrolnu skupinu (23).

Roberge i suradnici u meta-analizi iz 2018. ukazuje kako doza od 100 mg acetilsalicilne kiseline primjenjene prije navršenih 16 tjedana uspješno smanjuje rizik od prijevremene preeklampsije, ali ne i eklampsije u terminu (25).

Ranije spomenuta meta-analiza Duleya i suradnika navodi kako su doze veće od 75 mg ujedno bile i uspješnije u preveniranju preeklampsije od doza koje su bile manje od 75 mg (15).

Pretragom baze lijekova, na hrvatskom tržištu od preparata acetilsalicilne kiseline u niskim dozama imamo četiri oblika od 100 mg (Andol 100, Andol PRO 100, Cardiopirin 100, Aspirin protect 100) i jedan od 75 mg (Andol PRO 75).

Postoji grupa autora koja još bolji preventivni učinak nalazi kod primjene većih dnevnih doza, odnosno 100 do 150 mg, ali podlogu za uvođenje ovakvog načina liječenja u svakodnevni klinički rad treba još potvrditi u dodatnim istraživanjima.

Konsenzus koji bi se odnosio na vrijeme prekida profilaktičke terapije acetilsalicilnom kiselinom danas ne postoji. Jedna grupa autora zastupa uzimanje terapije bez prekida do porođaja, dok druga savjetuje prekid s navršenih 36 tjedana ili barem 5 do 10 dana prije očekivanog porođaja, kako bi se smanjio rizik od krvarenja tijekom porođaja (26,27).

Kratkoročna sigurnost acetilsalicilne kiseline dokazana je kod primjene u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (15,28). Sigurnost primjene u prvom tromjesečju još je uvijek pod znakom upitnika zbog mogućeg rizika od vaginalnih krvarenja (ne i gubitka trudnoće), te gastrohize (29). Rizici od fetalnih ili neonatalnih intrakranijalnih krvarenja i patološkog neurološkog razvoja u 18. mjesecu života izgleda nisu povećani (30).

Dugoročna sigurnost primjene acetilsalicilne kiseline tijekom trudnoće nije detaljnije istražena. Podaci koji bi ukazivali na moguću povezanost acetilsalicilne kiseline i cerebralne klijenuti vrlo su heterogeni. Najmanje dva istraživanja ukazuju na moguću povezanost, ali im rezultati nisu u potpunosti vjerodostojni zbog ozbiljnih nedostataka u strukturi istraživanja (vrijeme uzimanja terapije, doze, indikacije za terapiju) (31,32). Često citirana CLASP studija ne nalazi povezanost primjene acetilsalicilne kiseline tijekom trudnoće i motornih poremećaja u dobi od 18 mjeseci (33).

Navest ćemo ukratko smjenice nekoliko međunarodnih društava koje se odnose na profilaktičko liječenje preeklampsije acetilsalicilnom kiselinom.

• The American College of Chest Physicians

Kod žena s rizikom od razvoja preeklampsije preporuča se liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline (34). Relativni učinak terapije jednak je kod žena s visokim i niskim rizikom.

• The American Heart Association, American Stroke Association

Preporuča se profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline i zbog prevencije moždanog udara svim ženama s kroničnom primarnom ili sekundarnom hipertenzijom, ali i trudnicama s gestacijskom hipertenzijom (35).

• US Preventive Services Task Force (USPSTF)

Preporuča se profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline u dozi od 81 mg/dan svim ženama s visokim rizikom od razvoja preeklampsije zbog smanjenja učestalosti preeklampsije, intrauterinog zastoja u rastu i prijevremenog porođaja (17). Smatraju kako ne postoji pouzdani način identifikacije žena s visokim rizikom (biomarker, klinički dijagnostički test, anamnestički podaci) zbog čega profilaksu preporučaju svim ženama s jednim ili više rizičnih faktora, odnosno rizikom od razvoja sindroma od bar 8%. Kod žena s

višestrukim umjerenim rizičnim faktorima, korisnost profilaktičke terapije manje je jasna i potrebno je razgovorom s trudnicom procijeniti potencijalnu štetnost i dobiti ovakvog načina liječenja. Liječenje je potrebno započeti između 12 i 28 tjedana trudnoće.

- **American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society for Maternal-Fetal Medicine**

Svim ženama s visokim rizikom od razvoja preeklampsije preporučaju profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline u dozi od 81 mg/dan. Liječenje je potrebno započeti između 12 i 28 tjedana, optimalno prije 16 tjedana, i provoditi do porođaja (18). Jednako liječenje preporučaju i ženama s višestrukim umjerenim rizičnim faktorima. Protiv su započinjanja profilaktičke terapije kod žena bez rizičnih faktora, a s neobjašnjenom intrauterinom smrću čeda, intrauterinim zastojem u rastu ili spontanim prijevremenim porođajem u opstetričkoj anamnezi.

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**

Preporuča se profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline u dozi od 75 mg/dan svim ženama s barem jednim visoko rizičnim faktorom (kronična hipertenzija ili bubrežna bolest, šećerna bolest, autoimuna bolest, hipertenzivni poremećaj u prethodnoj trudnoći) ili barem dva umjereni rizični faktora za razvoj preeklampsije (≥ 40 godina, prva trudnoća, višeploidna trudnoća, >10 godina između trudnoća, BMI na prvom pregledu >35 kg/m², preeklampsija u obiteljskoj anamnezi) (36).

- **Svjetska zdravstvena organizacija (The World Health Organization, WHO)**

Preporuča se profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline u dozi od 75 mg/dan svim ženama s visokim rizikom (preeklampsija u anamnezi, šećerna bolest, kronična hipertenzija, autoimuna ili bubrežna bolest, višeploidna trudnoća) (37).

- **The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada**

Preporuča se profilaktičko liječenje niskim dozama acetilsalicilne kiseline u dozi od 75 do 162 mg/dan svim ženama s rizikom od razvoja preeklampsije (38). Pod visokim rizikom smatra se preeklampsija u osobnoj anamnezi ili preegzistentno relevantno patološko stanje (hipertenzija, bubrežna bolest, šećerna bolest, antifosfolipidni sindrom), višeploidna trudnoća, ili dva ili više blažih rizičnih faktora.

Niskomolekularni heparin (eng. *low molecular weight heparin LMWH*)

Posteljica trudnica opterećenih preeklampsijom pokazuje patohistološku sliku karakterističnu za uteroplacentarnu ishemiju. Ovdje ubrajamo povećani broj sincicijskih čvorića, intervalozno taloženje fibrina, hipoplaziju i infarkciju distalnih posteljičnih resica, decidualnu

nekrozu i abnormalnosti spiralnih arterija (akutna ateros, muralna hipertrofija, fibrozna obliteracija).

Profilaktička uporaba antikoagulansa jedan je od oblika prevencije kod žena s visokim rizikom od razvoja preeklampsije, poglavito onih s nasljednim oblikom trombofilije i opterećenom opstetričkom anamnezom u vidu prethodnih ranih i teških oblika preeklampsije.

Niskomolekularni heparin danas se smatra drugom linijom profilaktičkog liječenja preeklampsije u žena s visokim rizikom od recidiva sindroma. U pojedinim istraživanjima niskomolekularni heparin se dodaje profilaktičkoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom (39).

Razlog velikom broju studija posvećenih profilaktičkom učinku heparina u navedenom kontekstu jesu njegovi vrlo široki biološki učinci s velikim potencijalom normalizacije posteljične funkcije i majčine hemodinamike (40).

Značajan napredak u poznavanju etiologije preeklampsije u proteklih nekoliko godina, pogotovo revolucionarno otkriće posteljičnih angiogenih proteina i njihovih patoloških učinaka na majčinu funkciju endotela, predstavljaju temelj u razvoju potencijalnih terapijskih pristupa (41,42). Oporavak posteljične funkcije, normalizacija razine angiogenih proteina uz poboljšanje funkcije kardiovaskularnog sustava majke, osnovne su strateške mjere za učinkovito sprječavanje razvoja preeklampsije kod žena s visokim rizikom.

Analizirajući djelovanje heparina u smislu prevencije ranih i teških oblika preeklampsije, vrlo je važno naglasiti kako je ono djelomično ili potpuno neovisno od njegove antikoagulacijske aktivnosti. Navedenom u prilog govori velik broj istraživanja koja u posteljicama trudnica opterećenih preeklampsijom, a liječenih heparinom, ne nalaze antikoagulacijske znakove djelovanja (43). *In vivo* istraživanja na populaciji trudnica dokazuju izravni povoljni učinak niskomolekularnog heparina na majčine krvne žile, što rezultira snižavanjem krvnog tlaka, poboljšanjem funkcije endotela i modificiranjem razine cirkulirajućih angiogenih proteina (44). *In vitro* istraživanja potvrđuju blagotvorni učinak niskomolekularnog heparina na reaktivnost krvnih žila i funkciju endotela (45). Nadalje, dokazano je kako niskomolekularni heparin u trudnica s visokim rizikom od razvoja preeklampsije pospješuje relaksaciju ovisnu o endotelu i podiže razinu placentalnog faktora rasta (eng. *placental growth factor, PIGF*) (46).

Rezultati kliničkih istraživanja koja su proučavala profilaktički učinak niskomolekularnog heparina vrlo su brojna, a rezultati izrazito heterogeni.

Velik broj kliničkih istraživanja nalaze pozitivan učinak profilaktičkog liječenja niskomolekularnim heparinom na smanjenje incidencije preeklampsije, težine novorođenčadi ispod 5. percentile, intrauterinog zastoja u rastu, abrupcije placente, kao i intrauterine smrti nakon 20. tjedna trudnoće (47–51).

Meta-analiza šest randomiziranih kliničkih studija, koja je obuhvatila ukupno 848 trudnica s opterećenom opstetričkom anamnezom u vidu preeklampsije, intra-

uterinog zastoja u rastu (<10. percentile), abrupcije placente i gubitka trudnoće nakon 12. tjedna dokazala je pozitivan učinak profilaktičkog liječenja niskomolekularnim heparinom u sljedećim trudnoćama (52). 67 od 358 (18,7%) žena koje su uzimale profilaktičku terapiju niskomolekularnim heparinom imale su teške patološke ishode u trudnoći povezane s posteljicom, dok je njihov broj u skupini koja nije uzimala terapiju bio značajno veći, točnije 127 od 296 (42,9%). Smanjenje rizika iznosilo je 48% (95% CI 14–68).

S druge strane, HEPEPE i EPPI studija ne nalaze značajno smanjenje u incidencije patoloških ishoda, uključujući preeklampsiju, u skupini trudnica liječenih enoksaparinom i acetilsalicilnom kiselinom u usporedbi sa skupinom liječenom isključivo acetilsalicilnom kiselinom (53,54).

HEPEPE studija ne nalazi razliku u incidenciji primarnog složenog patološkog ishoda između dviju skupina, odnosno majčine smrtnosti, perinatalne smrtnosti, preeklampsije, intrauterinog zastoja u rastu (<10. percentile) i abrupcije placente (RR 0,84, 95% CI 0,61–1,16).

EPPI studija među istraživanim skupinama ne nalazi razliku u učestalosti preeklampsije ili intrauterinog zastoja u rastu (<5. percentile) (RR 1,19, 95% CI 0,53–2,64). Zamjerka navedenom istraživanju relativno je mali broj trudnica s preeklampsijom u opstetričkoj anamnezi, a koje su raspoređene u istraživane skupine (manje od 40), uz relativno velik broj trudnica s intrauterinim zastojem u rastu ili prijevremenim porođajem u prethodnim trudnoćama. Nadalje, nije specificirano razdoblje prethodne trudnoće u kojem se preeklampsija manifestirala, osim da je to bilo prije navršenih 36 tjedana.

Iz navedenih istraživanja lako se zaključuje kako egzaktnih smjernica o profilaktičkoj uporabi niskomolekularnog heparina u prevenciji preeklampsije zapravo i nema. Rezultati *in-vitro* studija ukazuju kako niskomolekularni heparin ostvaruje povoljni učinak na funkciju krvnih žila, poglavito endotela iz čega slijedi kako bi od ovakvog liječenja najveću korist imale trudnice s rano nastalom teškom preeklampsijom kompliciranom teškom endotelnom disfunkcijom, povišenim perifernim otporom i smanjenim udarnim volumenom uz patološke vrijednosti cirkulirajućih angiogenih faktora, poglavito PIGF-a (46).

Ograničavajući faktor svih provedenih kliničkih istraživanja je neadekvatnost u pravoj dijagnozi sindroma jer se pod zajednički nazivnik „teške preeklampsije“ stavlja čitav niz potpuno različitih kliničkih elemenata. Rezultati brojnih meta-analiza temelje se na heterogenoj skupini trudnica s često potpuno nepovezanim mješavinom patoloških stanja vezanih uz posteljicu, različite težine i primarnih ishoda, u kojima na kraju nije u potpunosti jasno kome i u kolikoj mjeri profilaktička terapija niskomolekularnim heparinom koristi. Potrebno je naglasiti kako teška preeklampsija nije jedinstven klinički entitet već sindrom koji se sastoji od čitavog niza različitih oblika bolesti. Nepotpuno razumijevanje etiologije bolesti ovaj problem čini daleko složenijim (55).

Prvi korak u ispravnoj identifikaciji trudnica s visokim rizikom od razvoja rane teške preeklampsije mogao bi biti klinička procjena funkcije posteljice i kardiovaskularnog sustava majke. Istraživanja su pokazala kako trudnice koje razviju ranu tešku preeklampsiju s intrauterinim zastojem u rastu fetusa, zatim kasno nastalu preeklampsiju s urednim rastom fetusa te one s urednim vrijednostima krvnog tlaka i rastom fetusa odlikuje potpuno različita hemodinamika u drugom tromjesečju trudnoće, s vrlo vjerojatno značajno različitim stupnjem hemodinamske adaptacije na trudnoću (56). Posteljicnu funkciju moguće je procijeniti indirektno mjerenjem razine angiogenih proteina iz posteljice u prvom tromjesečju i na polovici trudnoće.

U skupini nulipara s niskim rizikom od razvoja preeklampsije, dodatak posteljicnog faktora rasta (*eng. placental growth factor PIGF*) majčinoj kliničkoj procjeni rizika značajno se unaprijedila identifikacija žena s povećanim rizikom od razvoja preeklampsije u usporedbi sa skupinom žena u kojoj se koristila samo klinička procjena (AUC 0,84; 95% CI 0,77–0,91 vs. AUC 0,76; 95% CI 0,67–0,84) (57).

Ovakvim pristupom u identifikaciji trudnica s povišenim rizikom od razvoja rane teške preeklampsije mogla bi se dobiti adekvatna populacija trudnica za kliničko istraživanje profilaktičke učinkovitosti niskomolekularnog heparina.

U Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb već dugi niz godina koristimo niskomolekularni heparin kao sredstvo prevencije za razvoj ranih i teških oblika preeklampsije.

Nadomjesno liječenje kalcijem

Nizak unos kalcija hranom pojedina istraživanja povezuju s hipertenzijom u općoj populaciji.

Power i suradnici 1999. u svom istraživanju o utjecaju kalcija na zdravlje i bolest žena, smanjeni unos povezuju s hipertenzijom, kolorektalnim karcinomom i predmenstrualnim sindromom, uz dokazani obrnuti odnos između dnevnog unosa kalcija i vrijednosti krvnog tlaka (58).

Učinak nadomjesnog liječenja kalcijem na vrijednosti krvnog tlaka u općoj populaciji nije u potpunosti jasan. Meta-analiza iz 2006. godine koja je obuhvatila 13 randomiziranih istraživanja s ukupno 485 ispitanika praćenih od 8 do 15 tjedana od početka nadomjesnog liječenja pokazala je vrlo heterogene rezultate. Povezanost između kalcijske suplementacije i vrijednosti krvnoga tlaka bila je vrlo slaba. Umjereno su smanjene vrijednosti samo sistoličkog, ali ne i dijastoličkog tlaka (59).

Zbog upitnog učinka nadomjesnog liječenja kalcijem, ono se danas kao metoda primarne prevencije hipertenzije u općoj populaciji ne preporuča. Unos vrlo visokih vrijednosti čak se povezuje s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrtnosti (60).

Nadomjesno liječenje kalcijem u trudnoći od davnih dana izaziva veliki interes brojnih istraživača. Još je prije nekoliko desetljeća primjećeno kako u populacija

s vrlo visokim unosom kalcija hranom, poput gvatemalskih indijanaca ili etiopljana, za vrijeme trudnoće nalazimo vrlo nisku pojavnost preeklampsije i eklampsije (61,62). Ovakvi i brojni drugi rezultati govore u prilog hipotezi kako povećani unos kalcija tijekom trudnoće, u žena sa smanjenim dnevnim unosom, može smanjiti incidenciju gestacijske hipertenzije i preeklampsije.

Danas prevladava mišljenje kako smanjeni unos kalcija u trudnoći povisuje vrijednosti krvnoga tlaka povećanim lučenjem paratiroidnog hormona ili renina, uz posljedično povećanje intracelularne koncentracije kalcija i vazokonstrikciju (63). Nadomjesni unos kalcija bi prema navedenom shvaćanju smanjio oslobađanje paratiroidnog hormona i ublažio kontrakciju glatkog mišićja krvnih žila. Istraživanja drugih autora govore o smanjenoj incidenciji prijevremenog porođaja putem smanjene kontraktilnost glatkog mišićja uterusa i povećanog oslobađanja magnezija (64). U trudnica koje su bile na nadomjesnom liječenju kalcijem dokazano je i smanjenje indeksa otpora (*eng. resistance indeks, RI*) u protoku krvi kroz uterinu i umbilikalnu arteriju (65).

Meta-analiza Hofmeyra i sur. iz 2010. objavljuje rezultate istraživanja kojim je obuhvaćeno 15 730 trudnica. Prosječni rizik od povišenog krvnog tlaka i preeklampsije bio je značajno snižen u žena koje su primale nadomjesno liječenje kalcijem u odnosu na kontrolnu skupinu koja je dobivala placebo. Učinak liječenja bio je najizraženiji u skupini trudnica s niskim dnevnim unosom kalcija hranom. U skupini trudnica na nadomjesnom liječenju, kao i u skupini s povišenim rizikom od razvoja preeklampsije, a koje su bile na nadomjesnom liječenju kalcijem, primjećeno je i smanjenje učestalosti prijevremenog porođaja. Nadalje, opisana je smanjena učestalost maternalnog mortaliteta i teškog morbiditeta. Autori u zaključku nadomjesno liječenje kalcijem u trudnica sa smanjenim unosom povezuju sa 50% smanjenjem rizika od razvoja preeklampsije, prijevremenog porođaja, majčine smrti ili teškog morbiditeta (66).

Meta-analiza istih autora iz 2018. godine, koja je obuhvatila 27 randomiziranih istraživanja sa više od 18 000 trudnica, od kojih su čak dvije trećine bile iz geografskih područja sa izrazito niskim dnevnim unosom kalcija hranom, pokazala je kako je nadomjesno liječenje od ≥ 1 grama kalcija na dan, započeto u 20. tjednu trudnoće, praktički prepolovilo rizik od razvoja preeklampsije i hipertenzije u usporedbi sa skupinom trudnica koje nisu bile na terapiji ili su uzimale placebo (67). Smanjenje rizika bilo je najizraženije kod žena sa smanjenim dnevnim unosom kalcija (< 900 mg), kao i u onih s povišenim rizikom od razvoja preeklampsije. Incidencija prijevremenog porođaja bila je također smanjenja, dok razlika u pojavnosti mrtvorodenosti, primitaka u jedinice intenzivnog neonatalnog liječenja ili neonatalne smrtnosti nije nađena.

Dnevni unos kalcija u trudnoći, babinju (laktaciji), ali i kod svih žena između 19 i 50 godina, prema preporukama brojnih međunarodnih društava, trebao bi iznositi 1000 mg, odnosno 1300 mg kod djevojaka između 14 i

18 godina. Svjetski epidemiološki podaci ukazuju na znatno manji dnevni unos kalcija u trudnoći, primjerice u Sjedinjenim Američkim Državama on iznosi oko 950 mg (68).

U svrhu smanjenja rizika od razvoja preeklampsije u dijelovima svijeta sa smanjenim dnevnim unosom kalcija, Svjetska zdravstvena organizacija preporuča dnevni unos elementarnog kalcija za vrijeme trudnoće u dozi od 1500 do 2000 mg. U svojim smjernicama navode kako 2,5 g kalcijeva karbonata ili 4,75 g kalcijeva citrata sadrže oko 1 g elementarnog kalcija (69).

Nadomjesno liječenje n-3 (omega-3) masnim kiselinama

n-3 masne kiseline čine eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA). Nalazimo ih u ribljim uljima, poglavito uljima masnih riba iz hladnih mora, u koje ubrajamo: losos, inćun, skušu, haringu, srdele i tunu. Treći pripadnik obitelji je alfa-linolenska kiselina koju nalazimo u biljnim uljima, poglavito orahovom ulju, sojinom ulju, kao i ulju podrijetla iz uljane repice.

Glavno obilježje višestruko nezasićenih n-3 i n-6 masnih kiselina, za razliku od zasićenih i jednostruko nezasićenih, jest nemogućnost njihove adekvatne sinteze u organizmu sisavaca. Naime, dok se zasićene i jednostruko nezasićene masne kiseline sintetiziraju u jetri iz glukoze, ishodišnu molekulu s 18 ugljikovih atoma potrebnu za sintezu n-6 višestruko nezasićenih masnih kiselina (linolna kiselina, C18:2n-6) ili n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (α -linolenska kiselina, C18:3n-3) organizam sisavaca ne može sintetizirati. Zbog ovisnosti o unosu hranom navedenih molekula u organizam, nazivamo ih esencijalnim masnim kiselinama.

Povoljni fiziološki učinci n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina izrazito su brojni. One smanjuju stvaranje triglicerida od strane jetre te blago povećavaju otpuštanje glukoze i glukoneogenezu. U kardiovaskularnom sustavu smanjuju srčanu frekvenciju i učestalost aritmija, poboljšavaju učinkovitost rada srčanog mišića, dijasistoličko punjenje lijeve klijetke, kao i funkciju autonomnog živčanog sustava, poglavito parasimpatičkog dijela. Snižavaju vrijednosti krvnog tlaka, smanjuju periferni otpor krvnih žila, pospješuju vazodilataciju, funkciju stijenki arterija te smanjuju disfunkciju endotela. U sustavu zgrušavanja krvi smanjuju učestalost tromboza, smanjuju stvaranje eikosanoida podrijetla iz arahidonske kiseline te povećavaju stvaranje zaštitnih metabolita n-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina (70).

n-3 višestruko nezasićene masne kiseline oblikuju brojne molekularne procese, što sve zajedno doprinosi njihovom povoljnom biološkom djelovanju. One mijenjaju fluidnost i ostala biofizička svojstva membranskih struktura čime se modulira funkcija proteina i protoka signala, direktno moduliraju ionske kanale ili G- proteinske receptore 120 (GPR 120), čime ostarvuju svoj antiaritmički i protuupalni učinak, imaju mogućnost izravne regulacije ekspresije gena preko nuklearnih re-

ceptora i transkripcijskih gena, smanjuju stvaranje eikosanoida podrijetla arahidonske kiseline, a povećavaju stvaranje eikosanoida podrijetla n-3 masnih kiselina (prostaglandina serije 3), povoljno djelujući na taj način na upalne procese, trombozu i funkciju krvnih žila (70).

n-3 masne kiseline pokazuju hipotenzivni učinak i u normotenzivnih i u hipertenzivnih trudnica. Pošto su preeklampsija i gestacijska hipertenzija povezane s vazokonstrikcijom i disfunkcijom endotela, n-3 masne kiseline trebale bi, zahvaljujući opisanim svojstvima, poglavito smanjenjem stvaranja eikosanoida podrijetla arahidonske kiseline, povoljno utjecati na razvoj sindroma preeklampsije.

Nažalost, rezultati brojnih istraživanja koja su se bavila n-3 masnim kiselinama u svojstvu moguće prevencije preeklampsije, vrlo su kontradiktorni i heterogeni. Navest ćemo samo neke.

Istraživanje Olsena i suradnika, koje je obuhvatilo 5644 trudnice, proučavalo je utjecaj na tijek trudnoće multivitaminskih i mineralnih pripravaka, a koja su sadržavala i male količine n-3 masnih kiselina. Dokazali su smanjenje incidencije preeklampsije od čak 31% kod žena koje su uzimale navedene preparate, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je uzimala placebo. Navedeno opažanje, koliko god bilo vrlo značajno, nije se moglo jasno pripisati utjecaju n-3 masnih kiselina (71).

Meta-analiza Makridesa i suradnika koja je obuhvatila 2755 trudnica u 6 istraživanja, a proučavala je utjecaj n-3 masnih kiselina na ishode trudnoća, nije dokazala smanjenje učestalosti hipertenzije ili preeklampsije u žena koje su uzimale nadomjestke. Razlika između istraživanih skupina nije dokazana niti u odnosu na vrijeme početka uzimanja masnih kiselina (72).

Recentna meta-analiza Middletona i suradnika, uspujevujući dodatak n-3 masnih kiselina tijekom trudnoće i placebo, nalazi trend smanjenja incidencije preeklampsije u skupini trudnica koja je uzimala n-3 masne kiseline (RR 0,84, 95% CI 0,69–1,01; 20 trials, n>8300 žena), iako je studija ocijenjena kao loše dizajnirana (73).

Dobro dizajnirano istraživanje Saccone i suradnika ne nalazi dovoljno dokaza koji bi ukazali na rutinsku uporabu n-3 masnih kiselina u prevenciji preeklampsije tijekom jednodjelnih trudnoća (74).

Trenutno nema dovoljno dokaza koji bi opravdali rutinsku primjenu preparata n-3 masnih kiselina tijekom trudnoće u svrhu prevencije razvoja preeklampsije u visoko ili nisko rizičnih trudnica. Gotovo jednoglasan stav svih citiranih istraživanja je kako su zbog heterogenih rezultata potrebna daljnja istraživanja. Ipak, zbog brojnih blagotvornih učinaka višestruko nezasićenih n-3 masnih kiselina na tijek i ishod trudnoće, njihovo uzimanje danas se preporuča tijekom čitave trudnoće i babinja.

U smislu prevencije preeklampsije opisane su još brojne metode i sredstva, a koja zbog ograničenosti teksta spominjemo samo taksativno: gubitak na težini, statini, nadomjesci vitamina C, E i D, nadomjesci folne kiseline, donori dušičnog oksida, plazmafereza i promjene ponašanja.

Literatura

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131.
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237–e260.
3. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;146(3):390–391]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 145 Suppl 1(Suppl 1):1.33.
4. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):159–167.
5. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357(9251):209–215.
6. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402–410.
7. Garrettson LK, Procknal JA, Levy G. Fetal acquisition and neonatal elimination of a large amount of salicylate. Study of a neonate whose mother regularly took therapeutic doses of aspirin during pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17(1):98–103.
8. Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(2):210–214.
9. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):157–169.
10. Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1998;107:128–132.
11. Findlay JW, DeAngelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 198;29(5):625–633.
12. Aspirin and pre-eclampsia. *Lancet.* 1986;327:18–20.
13. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330(18):1287–1294.
14. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
15. Duley L, Meher S, Hunter KE, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019.
16. Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):612.e1–612.e6.
17. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 161:819.
18. COG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44–e52.
19. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 preg-

- nant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343:619.
20. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491–499.
21. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44–e52.
22. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121.
23. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377:613.
24. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:110.
25. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:287.
26. McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1990; 335:1552.
27. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:71S.
28. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:483.
29. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet*. 2014;384:29.
30. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(11):861–868.
31. Tyler CP, Paneth N, Allred EN, et al. Brain damage in preterm newborns and maternal medication: the ELGAN Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):192.e1-192.e1929.
32. Petersen TG, Liew Z, Andersen AN, et al. Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. *Int J Epidemiol*. 2018;47:121.
33. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:861.
34. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
35. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45:1545.
36. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;341:c2207.
37. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf (Accessed on November 28, 2017).
38. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guideline No. 307. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf> (Accessed on July 27, 2016).
39. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–622.
40. McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JC. Current Theories on the Prevention of Severe Preeclampsia With Low-Molecular Weight Heparin. *Hypertension*. 2015;66(6):1098–1103.
41. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1840]. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
42. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672–683.
43. Hagmann H, Bossung V, Belaidi AA, et al. Low-molecular weight heparin increases circulating sFlt-1 levels and enhances urinary elimination. *PLoS One*. 2014;9(1):e85258.
44. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulating levels of placental growth factor. *Placenta*. 2015; 36:121–4.
45. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1375–83.
46. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. *Hypertension*. 2017;69:180–8.
47. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Mares P, Fabbro-Peray P, et al. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. *Thromb Haemost*. 2010;104:771–9.
48. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009;7:58–64.
49. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT [published correction appears in *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):327]. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):64–72.
50. Kupferminc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22:123–6.
51. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De C, Giancarlo P, et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy*. 2006; 25:115–27.
52. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood*. 2014;123(6):822–828.

53. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debauge V, Chauveur C, Bages K, et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128:1053–63.
54. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e1-296.e14.
55. Myatt L, Redman CW, Staff AC, Hansson S, Wilson ML, Laivuori H, et al. Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension.* 2014;63:1293–301.
56. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52:873–80.
57. Myers JE, Kenny LC, McCowan LM, Chan EH, Dekker GA, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG.* 2013; 120:1215–23.
58. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, et al. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1560.
59. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004639.
60. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ.* 2013;346:f228.
61. Belizán JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-getosis: an hypothesis. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(10):2202–2210.
62. Hamlin RHJ. Prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1962; 279(7234):864–865.
63. Belizán JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(4):898–902.
64. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr.* 1991;54 (1 Suppl):237S–241S.
65. Carroli G, Duley L, Belizán JM, Villar J. Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(9):753–758.
66. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD001059.
67. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059.
68. Food Surveys Research Group. Dietary date brief No. 13. Calcium intake of the US population: What we eat in America NHANES 2009–2010. https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/DBrief/13_calcium_intake_0910.pdf (Accessed on November 28, 2017).
69. World Health Organization. WHO guideline: Calcium supplementation in pregnant women. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1 (Accessed on January 20, 2015).
70. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2047.
71. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr.* 1990;64(3):599–609.
72. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003402.
73. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD003402.
74. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2389–2397.

Adresa autora: Mislav Herman, dr. med. specijalist ginekologije i opstetricije, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb; *e-pošta:* mislav.herman@gmail.com

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Zagreb,
School of Medicine, University of Zagreb

PREVENTION OF PREECLAMPSIA

Mislav Herman

Review article

Key words: prevention, preeclampsia, low dose aspirin, low weight molecular heparin, calcium replacement therapy, n-3 (omega-3) replacement therapy

SUMMARY. Preeclampsia refers to a syndrome that is unique to human pregnancy. It is a complex and multisystem disorder associated with significant maternal and fetal morbidity and mortality.

Efficiently predict or prevent the onset of preeclampsia is still not possible. Ideally, pregnant women at high risk of developing the disorder would be recognized in the first trimester of pregnancy, which would leave us enough time to effectively ensure adequate placentation and thus prevent or at least alleviate the development of the syndrome.

The following review describes in details some of the today most commonly used preventive measures: low doses aspirin therapy, low weight molecular heparin therapy, calcium replacement therapy and n-3 (omega-3) replacement therapy.