

MOŽE LI SE PREVENIRATI PREEKLAMPSIJA?**Josip Đelmiš**

Pregledni članak

Ključne riječi: aspirin, heparin, pravastatin, prevencija preeklampsije

SAŽETAK. U ovom preglednom članku opisan je utjecaj aspirina, heparina i pravastatina u prevenciju preeklampsije. Istraživanja o prevenciji preeklampsije s malom dozom aspirina pokazala su smanjenje preeklampsije od 10% (RR 0,90; 95% CI 0,84–0,97). Slične skromne rezultate pokazuje i profilaktička heparinska terapija u smanjenju pojavnosti preeklampsije. Ohrabrujući su rezultati prevencije i liječenja teške preeklampsije s pravastatinom. Međutim, na temelju analize velikog broja randomiziranih kliničkih istraživanja u prevenciji preeklampsije, zaključak je, da trenutno ne postoje klinički dostupna i potpuno sigurna sredstva koja bi u potpunosti spriječila preeklampsiju.

Postojali su brojni pokušaji prevencije preeklampsije (1). Suplementacija n-3 masnim kiselinama, kalcijem, vitaminima C i E nije pokazala veću korist u smanjenju pojavnosti preeklampsije (2,3).

Aspirin u prevenciji preeklampsije

Povijest uporabe aspirina. Brojna istraživanja su obilježila 1950-te godine o učinkovitosti aspirina u sprječavanju kardiovaskularnih bolesti (4). Prve dokaze učinkovitosti aspirina u prevenciji preeklampsije prikazali su 1985. godine Beaufils i sur. (5) u randomiziranoj studiji preventivnog liječenja aspirinom kod 102 trudnice s visokim rizikom za preeklampsiju i za intrauterini zastoj rasta fetusa. Autori su našli smanjenje pojavnosti preeklampsije u skupini s aspirinom u usporedbi s neliječenom skupinom ($P < 0,05$). Brojna randomizirana dvostruko slijepa ispitivanja su dokazala djelotvornost aspirina u trudnica s visokim rizikom, posebice 1991. godine, kada je EPREDA studija pokazala povoljan učinak aspirina u sprječavanju intrauterinog zastoja rasta fetusa (6).

Između 1992. i 2001. objavljena su brojna istraživanja o utjecaju aspirina na smanjenje pojavnosti za preeklampsiju. Međutim, učinak aspirina u smanjenju preeklampsije je bio manji od očekivanog. Tek 2001. godine meta-analiza učinkovitosti aspirina u prevenciji preeklampsije kod visoko rizičnih bolesnika pokazala je da aspirin u niskim dozama (60–160 mg) smanjuje rizik od preeklampsije za 15% (7). Korist propisivanja aspirina u malim dozama bila je očito ispod one koja je nađena u ranijim istraživanjima. U Cochraneovoj bazi podataka uključeno je preko 37 000 trudnica u 59 istraživanja koja su ocjenjivala aspirin u primarnoj i sekundarnoj prevenciji (8). Analiza je pokazala značajno, ali skromno smanjenje od 10% (RR 0,90; 95% CI 0,84–0,97) preeklampsije, prijevremenog porođaja (0,90 RR; 95% CI 0,83–0,98) i nepovoljnog ishoda trudnoće (RR 0,90; 95% CI 0,85–0,96).

Unatoč tome što se aspirin propisuje sve većem broju trudnica nije potvrđena njegova značajnija učinkovitost (9). Uprkos skromnoj učinkovitosti aspirina u prevenciji preeklampsije, Američki koledž za opstetriciju i

ginekologiju (ACOG) i Američko društvo za maternalnu i fetalnu medicinu kao i brojna druga nacionalna društva preporučuju nisku dozu aspirina za trudnice s visokim rizikom za preeklampsiju. Prema njihovoj preporuci aspirin treba uzimati između 12 i 28 tjedana trudnoće (optimalno prije 16 tjedana) i nastaviti sve do porođaja. Profilaktičku dozu aspirina preporučuju i trudnicama koje imaju više od jednog umjerenog čimbenika rizika za preeklampsiju.

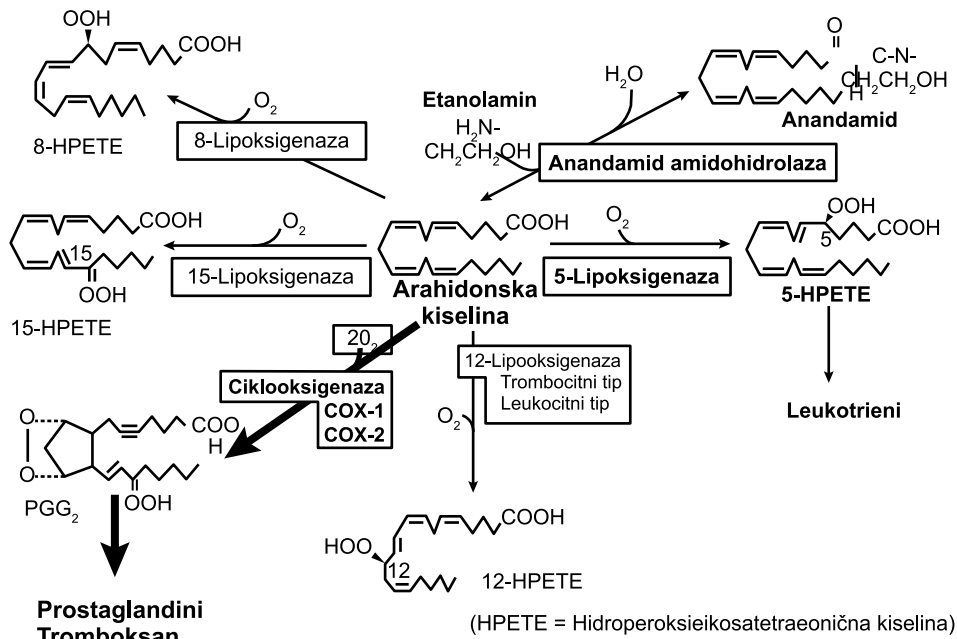
Profilaksu aspirinom ne preporučuju trudnicama koje su ranije imale neobjašnjenu fetalnu smrt, intrauterini zastoj u rastu fetusa i prijevremeni porođaj koji nisu uzrokovani preeklampsijom. Aspirin se ne preporuča trudnicama u prevenciji habitualnog pobačaja.

Trudnice izložene riziku od preeklampsije definirane su na temelju prisutnosti jednog ili više rizičnih čimbenika (anamneza preeklampsije, višeplođova trudnoća, bubrežna bolest, autoimuna bolest, dijabetes tipa 1 i tipa 2 i kronična hipertenzija) ili više od jednog čimbenika umjerenog rizika (prva trudnoća, dob trudnice 35 godina ili više, indeks tjelesne mase jednak i veći od 30 kg/m² i obiteljska anamneza preeklampsije).

Postojeće nacionalne smjernice o prevenciji preeklampsije uvelike se razlikuju: neke se temelje na ciljanim indikacijama za sekundarnu prevenciju u slučajevima preeklampsije u prethodnoj trudnoći (ACOG u SAD-u, Société Française de l'Hypertension Artérielle u Francuskoj), a druge proširuju indikacije za trudnice (NICE, USPSTF, RANZCOG, SOGC i druge).

Slika 1 prikazuje metabolizam arahidonske kiseline.

Patofiziologija. Aspirin (acetilsalicilna kiselina) je nesteroidni antiinflamatorni lijek koji inhibira dva enzima ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2) koji su potrebni za biosintezu prostaglandina. COX-1 se nalazi u endotelu krvnih žila i regulira sintezu prostaciklina I₂ i tromboksana A₂ (TXA₂), dva prostaglandina koja imaju suprotno djelovanje. Tromboksan A₂ djeluje na vazokonstrikciju krvnih žila i agregaciju trombocita, a prostaciklin I₂ (PGI₂) je vazodilatator i inhibira agregaciju trombocita. Upala inducira COX-2, pa se naziva i upalnim enzimom. O dozi aspirina ovisi i utjecaj enzima ciklooksigenaze na sintezu prostaglandina. Male doze



Slika 1. Metabolizam arahidonske kiseline.

aspirina će smanjiti produkciju TXA_2 u trombocitima ali neće smanjiti produkciju prostaciklina I_2 u endotelu krvnih žila. Kod visokih doza aspirin će inhibirati sintezu TXA_2 i PGI_2 . Nađen je disbalans između PGI_2 i TXA_2 odnosno prevaga TXA_2 nad PGI_2 u trudnica s preeklampsijom. Svakodnevno, pojedinačna niska doza aspirina brzo povećava ravnotežu TXA_2 / PGI_2 u korist PGI_2 , ali nema utjecaja na proizvodnju PGI_2 (10). Iako aspirina ima kratak poluživot on znakovito smanjuje agregaciju trombocita.

Preeklampsija je rezultat loše placentacije koja nastaje zbog različitih uzroka uključujući hipoksiju i majčin upalni odgovor na trofoblast. Š profilaktičkom dozom aspirina se započinje nakon 12. tjedna trudnoće pa nedostaje utjecaj aspirina na rani razvoj placentae, čim-

benike angiogeneze i fiziološku pretvorbu spiralnih arterija. Nema dokaza da aspirin povećava razinu $PIGF$ -a, a niti da smanjuje razinu topljivog receptora $Flt-1$ u krvi trudnice s preeklampsijom. Mehanizam pomoću kojeg aspirin sprječava nastanak preeklampsija nije objašnjen.

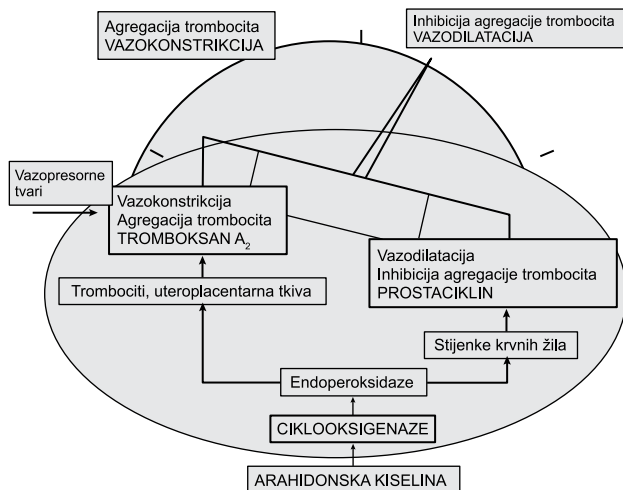
Rizik male doze aspirina za majku i fetus. Klinička istraživanja su pokazala da mala doza aspirina ne povećava rizik od krvarenja tijekom trudnoće, porođaja i babinja. Neka istraživanja nisu našla povećan rizik za kongenitalne malformacije kada se započinjalo s aspirinom profilaksom nakon 12. tjedna trudnoće (11). Nije nađeno češće intrakranijalno krvarenje u neonatusa čije su majke uzimale aspirin (11).

Međutim, nađeno je dvostruko povećanje gastroshize u trudnica koje su uzimale malu dozu aspirina uspoređujući s onima koje nisu uzimale (12).

Kontraindikacije za aspirin u trudnoći. Apsolutne kontraindikacije za terapiju aspirinom u trudnoći su: 1. alergija na aspirin ili druge salicilate zbog rizika anafilaksije, 2. anamneza o utjecaju aspirina na gastrointestinalno ili genitourinarno krvarenje, 3. trudnica s oštećenom jetrom, 4. trudnica s anamnezom Reyevog sindrom.

Heparin

Heparin je najjača organska kiselina koja se sintetizira u tijelu. Njegovo djelovanje ovisi o prisustvu antitrombina u plazmi koji je prirodni inhibitor čimbenika X i trombina. U prisustvu malih količina heparina, antitrombin postaje znatno djelotvorniji. Osobito je važna inhibicija čimbenika X jer on sudjeluje i u unutarnjem i vanjskom sustavu koagulacije. Heparin također sma-



Slika 2. Prevaga prostaciklina (PGI_2) prema tromboksanu (TXA_2) u zdravih trudnica.

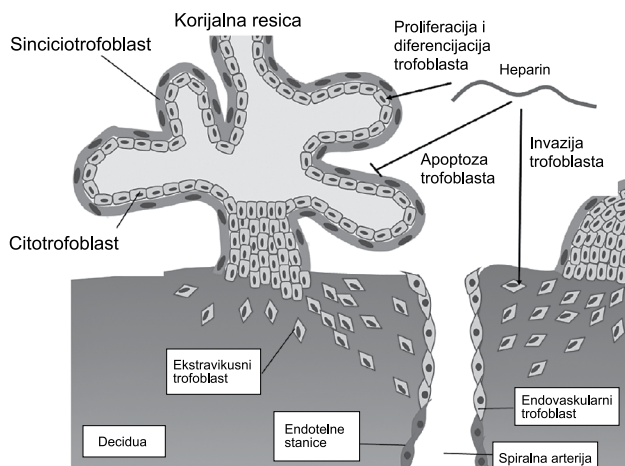
njuje lipemiju nakon masnog obroka zbog oslobađanja lipoproteinske lipaze. Enzim hidrolizira trigliceride u slobodne masne kiseline koje ulaze u tkiva. On je djelotvoran i kod arterijske embolije ne samo zbog anti-koagulantnih svojstava, već i zbog vazodilatatornog djelovanja što pomaže u razvoju kolateralnog krvotoka.

Heparin u prevenciji preeklampsije

Profilaktičke doze fragmentiranog heparina u prevenciji preeklampsije. Klinička ispitivanja su pokazala da fragmentirani heparin ili heparin male molekulske mase smanjuje pojavnost preeklampsije, rađanje hipotrofične djece i fetalne smrti (13,14,15,16 15, 16).

Heparin potiče proliferaciju citotrofoblasta, sprječava apoptozu trofoblasta, obnavlja funkciju posteljice i normalizira razinu angiogenih čimbenika što pomaže u sprječavanju nastanka preeklampsije (Slika 3).

Heparin niske molekulske mase sprječava razvoj komplikacija koje su posredovane placantom. Provedeno je nekoliko randomiziranih ispitivanja u procje-



Slika 3. Heparin stimulira invaziju trofoblasta, sudjeluje u fiziološkoj pretvorbi spiralnih arterija i smanjuje apoptozu trofoblasta

ni učinkovitosti heparina u prevenciji preeklampsije (slika 4).

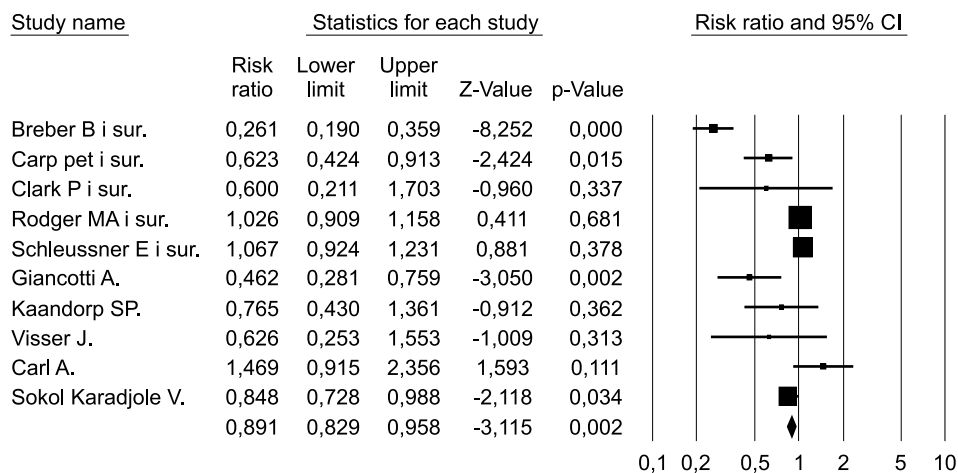
U trudnica s anamnezom teške preeklampsije i abrupcije posteljice dalteparin je bio združen s nižom pojavnosti teške preeklampsije, hipotrofične novorođenčadi i abrupcije placente u usporedbi bez profilakse (18). Slično tome, enoxaparin započet u ranoj trudnoći kod žena s anamnezom prethodne abrupcije posteljice povezan je s nižom učestalošću preeklampsije u usporedbi bez heparinske profilakse (19).

Zaključak. Brojni su dokazi da fragmentirani heparin sprječava razvoj teške preeklampsije u trudnica s visokim rizikom. Uspješnost heparinske profilakse se može usporediti s malom dozom aspirina u smanjenju pojavnosti preeklampsije, međutim, ona nije preporučena od nacionalnih društava za maternalnu i fetalnu medicinu.

Pravastatin u prevenciji preeklampsije

Pravastatin je jedan od najučinkovitijih statina dobivenog iz kompaktina. Statini su lijekovi koji smanjuju rizik od koronarnih bolesti srca i moždanog udara snižavanjem razine kolesterola (20). Selektivno inhibiraju enzim sinteze kolesterola smanjujući razinu LDL-a plazmi. Pravastatin je hidrofilni spoj, pa je dokazano, da u neznatnoj količini prelazi posteljicu. Budući pravastatin nije teratogen, FDA ga nepravedno stavlja u kategoriju X za trudnoću (21). Pravastatin snižava razinu topljivog receptora Flt-1 i povećava razinu PIGF-a, odnosno pokazao se efikasnim u prevenciji i liječenju preeklampsije (22). U trudnica koje su liječene pravastatinom povećao se protok krvi u posteljici, stabilizirala se hipertenzija i proteinurija. U skupini trudnica liječenih pravastatinom trudnoća je nakon dijagnoze preeklampsije značajno produljena.

Costantine i sur. istraživali su učinkovitost pravastatina u prevenciji preeklampsije kod visoko rizičnih trudnica (23). Ova studija dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, randomiziranom ispitivanju, dokazala je



Slika 4. Meta-analiza: utjecaj profilaktičke doze fragmentiranog heparina na smanjenje pojavnosti preeklampsije (17).

korisnost pravastatina u prevenciji preeklampsije kod trudnica s teškom preeklampsijom u prethodnoj trudnoći.

Nisu zabilježene kasne posljedice za novorođenčad iz grupe pravastatina.

Literatura

1. Barton JR, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008;112:359.
2. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337:69–76.
3. Conde-Agudelo A, Romnero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:503.e1–12.
4. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Val Med J Quincy Ill.* 1956;78:213–215.
5. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *The Lancet.* 1985;325:840–842.
6. Uzan S, Beaufils M, Breart G, et al. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPRE-DA trial. *The Lancet.* 1991;337:1427–1431.
7. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ.* 2001;322(7282):329–33.
8. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD004659.
9. Cadavid AP. Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Front Immunol.* 2017;8:261.
10. Patrick J, Dillaha L, Armas D, Sessa WC. A randomized trial to assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of an extended-release aspirin formulation. *Postgrad Med.* 2015;127:573–580.
11. Norgard B, Puho E, Czeizel AE, Skriver MV, Sorensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:922–923.
12. Martínez-Frías, M L, Rodríguez-Pinilla, Prieto EL. Prenatal Exposure to Salicylates and Gastroschisis: A Case-Control Study. *Teratology.* 1997;56(4):241–243.
13. Rey E, Garneau P, David M, 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.
14. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, 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;104:771–779.
15. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, et al. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. *Thromb Haemost.* 2011;106:1053–1061.
16. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, et al.; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood.* 2012;119:3269–3275.
17. Sokol Karadjole V. Opravdanost primjene heparina male molekulske mase u trudnica s nasljednom trombofilijom kao uzrokom opetovanih zadržanih pobačaja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2018.
18. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J et al. LMWH in the Prevention of Preeclampsia and Fetal Growth Restriction in Women Without Thrombophilia. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):868–878.
19. Kupferminc M, Rimon E, Many A, et al.. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):123–6.
20. McLean, Buckett L, Davidson R, I. Preclinical and clinical pharmacology of Pravastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol.* 2015;87(5A):28B–32B.
21. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risk of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(11):906.
22. Saad, Tamayo E, Lu F, Bytautiene E, Longo M, Hankins GD. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;105: 402–410.
23. Costantine MM, Cleary K; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric–Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121:349–353.

Adresa autora: Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb, Petrova 13, 10000 Zagreb; *e-pošta:* josip.djelmis@zg.t-com.hr

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

CAN PREECLAMPSIA BE PREVENTED?

Josip Đelmiš

Review paper

Key words: aspirin, heparin, pravastatin, prevencija preeklampsije

SUMMARY. This review article outlines the effect of aspirin, heparin, and pravastatin in the prevention of preeclampsia. Studies on the prevention of preeclampsia with low-dose aspirin have shown a 10% reduction in preeclampsia (RR 0.90; 95% CI 0.84–0.97). Similar modest positive effects are achieved by prophylactic heparin therapy in reducing the incidence of preeclampsia. The results of the prevention and treatment of severe preeclampsia with pravastatin are encouraging. However, based on the analysis of numerous randomized clinical trials in the prevention of preeclampsia, the conclusion is that there are currently no clinically available and safe means that would ultimately prevent preeclampsia.