

Возможности снижения риска развития преэклампсии (обзор зарубежной литературы)

С.А.Леваков, Е.И.Боровкова, Н.А.Шешукова[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлен обзор зарубежной литературы, посвященный возможностям профилактики развития преэклампсии у женщин из группы высокого риска. Приведены данные последних рандомизированных исследований и метаанализов, подтвердивших целесообразность назначения низких доз антиагрегантов с 12 нед беременности для профилактики развития преэклампсии.

Ключевые слова: антиагреганты, профилактика, преэклампсия.

[✉] dr.sbesbukova@mail.ru

Для цитирования: Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А. Возможности снижения риска развития преэклампсии (обзор зарубежной литературы). Гинекология. 2015; 17 (3): 52–53.

The possibility of reducing the risk of developing preeclampsia (review of foreign literature)

S.A.Levakov, E.I.Borovkova, N.A.Sbesbukova[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The article presents a review of international literature on the possibilities of prevention of pre-eclampsia in women at high risk. Given data from recent randomized trials and meta-analyses, have confirmed whether the use of low-dose antiplatelet therapy with 12 weeks of pregnancy to prevent the development of pre-eclampsia.

Key words: antiplatelet agents, prevention, pre-eclampsia.

[✉] dr.sbesbukova@mail.ru

For citation: Levakov S.A., Borovkova E.I., Sbesbukova N.A. The possibility of reducing the risk of developing preeclampsia (review of foreign literature). Gynecology. 2015; 17 (3): 52–53.

Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, которое развивается после 20 нед и характеризуется развитием гипертензивного синдрома и протеинурии. ПЭ – одна из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Своевременная диагностика и родоразрешение являются единственными эффективными методами терапии ПЭ, но зачастую эти мероприятия проводятся при глубоко недоношенной беременности, что усугубляет прогноз для новорожденного [1, 2].

Патогенез ПЭ окончательно не выяснен. Основной теорией развития является нарушение ремоделирования спиральных артерий матки со снижением плацентарной перфузии, развитием оксидативного стресса, увеличением синтеза антиангиогенных факторов и формированием генерализованной эндотелиальной дисфункции [2].

В настоящее время доказано, что такие заболевания, как артериальная гипертензия, заболевания почек, тромбофилические состояния, ожирение и сахарный диабет, являются независимыми факторами риска развития ПЭ.

Проведение профилактических мероприятий доказанно эффективно только в группах высокого риска и не может быть экстраполировано на все население. Опубликованы результаты значительного количества исследований, посвященных разработке возможностей предотвращения ПЭ, но ни одно из них не представило универсального способа. Хотя развитие ПЭ в настоящее время не может быть предотвращено, ранняя диагностика с последующим соответствующим ведением пациенток позволяет избежать развития наиболее опасных осложнений, таких как эклампсические припадки и полиорганная недостаточность [3].

Возможности антиагрегантов

Установлено, что у пациенток с ПЭ увеличена скорость агрегации тромбоцитов и повышено образование тромбосана. В связи с этим было предпринято несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности применения низких доз антиагрегантов для профилактики ПЭ [1]. Установлено, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты – АСК (от 60 до 150 мг в день) уменьшают синтез тром-

босана тромбоцитами при сохранении синтеза простаглицина сосудистой стенкой [3]; а действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления, расширение сосудов, а также улучшение доставки кислорода к тканям. При угрозе ПЭ дипиридамол предупреждает дистрофические изменения в плаценте (повышается артериальный приток и нормализуется венозный отток из межворсинчатого пространства), устраняет гипоксию тканей плода, способствуя накоплению в них гликогена. Кроме того, важным преимуществом дипиридамола являются иммуномодулирующий эффект, повышение неспецифической резистентности к вирусным инфекциям и возможность применения при наличии антифосфолипидного синдрома [4, 5].

Первоначальные исследования включали от 33 до 102 больных и показали, что применение низких доз антиагрегантов эффективно, но только у 3% пролеченных пациентов [1]. Эти результаты были положены в основу более значимых работ, таких как

- итальянское исследование эффективности антиагрегантов (включило более 1100 пациентов, получавших АСК в дозе 50 мг с 16 до 32 нед беременности). Результаты показали умеренное снижение риска развития ПЭ на фоне проводимой терапии по сравнению с плацебо (7,6 и 8,4%) [1];
- исследование Национального института детского здоровья и человеческого развития сети Фетальной медицины (двойное слепое рандомизированное исследование 2539 женщин из группы риска, получавших или малые дозы АСК – 60 мг, или плацебо в сроки от 13 до 26 нед гестации). Результаты продемонстрировали отсутствие значимого снижения частоты ПЭ на фоне проводимой терапии: частота развития ПЭ была 18 и 22% среди женщин с диабетом; 26 и 25% – у женщин с хронической гипертензией; 12 и 16% – при многоплодной беременности и 17 и 19% – у пациенток с ПЭ в предыдущей беременности [2];
- сочетанное исследование эффективности применения низких доз антиагрегантов для снижения риска ПЭ и за-

держки роста плода включило 9364 пациентки в сроках от 12 до 32 нед беременности [3]. Критериями включения были наличие ПЭ или задержки роста плода в предыдущей беременности, хроническая гипертензия, заболевания почек, ожирение и сахарный диабет. Результаты исследования показали умеренное снижение частоты развития ПЭ на фоне применения 60 мг АСК до 6,7% (в группе сравнения – 7,6%) [6].

Полученные результаты проанализированы и суммированы в метаанализ, который подтвердил значимость применения низких доз антиагрегантов для снижения частоты развития ПЭ у женщин из группы риска [7–9].

В 2007 г. в Кохрановской базе данных опубликованы результаты оценки безопасности и эффективности применения антитромбоцитарных препаратов (низкие дозы АСК, дигпиридамола) для профилактики ПЭ. В анализ было включено 59 рандомизированных исследований с более чем 37 тыс. пациенток [4]. Результаты продемонстрировали существенное сокращение риска ПЭ (относительный риск – ОР 0,83, 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,89), преждевременных родов (ОР 0,92, 95% ДИ 0,88–0,97), перинатальной смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98) и не выявили различий в частоте преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

В том же году опубликованы результаты метаанализа более чем 32 тыс. женщин из 31 рандомизированного исследования, которые подтвердили эффективность первичной профилактики ПЭ с помощью применения антиагрегантной терапии (низкие дозы АСК, дигпиридамола): ОР 0,90, 95% ДИ 0,84–0,97. Применение антиагрегантов не оказало существенного влияния на риск внутриутробной или неонатальной смерти, рождения маловесных детей или кровотечения у рожениц и новорожденных [10].

Последний метаанализ, опубликованный в 2013 г., представил результаты 42 рандомизированных исследований эффективности применения низких доз антиагрегантов по сравнению с плацебо для профилактики ПЭ у 27 тыс. женщин. Исследования показали, что назначение АСК в сроки до 16 нед гестации приводит к значительному сокращению частоты ПЭ (ОР 0,47, 95% ДИ 0,36–0,62; 7,6% против 17,9%), тяжелой ПЭ (ОР 0,18, 95% ДИ 0,08–0,41; 1,5% по сравнению с 12,3%), задержки внутриутробного роста плода (ОР 0,46, 95% ДИ 0,33–0,64; 8,0% против с 17,6%) и преждевременных родов (ОР 0,35, 95% ДИ 0,22–0,57; 4,8% против 13,4%) [11]. Снижение частоты ПЭ было менее значимым при начале терапии после 16 нед (ОР 0,78, 95% ДИ 0,61–0,99; 7,5% против 8,4%).

Все представленные исследования включали пациенток из группы высокого риска по развитию ПЭ и доказали эффективность профилактических мероприятий в сроке от 12 нед беременности. Применение АСК у нерожавших пациенток или у женщин без факторов риска развития ПЭ доказанно неэффективно [12–16]. Остаются дискуссионными вопросы о сроках и продолжительности применения антиагрегантов в качестве профилактики ПЭ [6].

Рекомендации

Специалисты Американского колледжа акушеров-гинекологов не рекомендуют применение АСК (60–80 мг) для женщин с низким риском развития ПЭ [17]. В случае наличия факторов риска развития ПЭ препарат показан с 12 нед беременности.

По данным Кохрановского обзора сделан вывод, что в группе женщин умеренного и высокого риска необходимо пролечить от 59 до 167 пациенток, чтобы предотвратить 1 случай ПЭ, от 44 до 200 женщин, чтобы предотвратить 1 случай преждевременных родов, и от 125 до 10 тыс. женщин – для предотвращения 1 случая перинатальной смерти [18].

Согласно последним мировым рекомендациям по ведению пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности рекомендовано использование низких доз АСК (75 мг) для женщин с 1 значимым фактором риска развития ПЭ (хроническая гипертензия или заболевания по-

чек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, гипертензия в предыдущие беременности) или как минимум с 2 второстепенными факторами риска развития ПЭ (возраст 40 лет и старше, первая беременность, многократная беременность, интергенетический интервал более 10 лет, ожирение, семейный анамнез ПЭ) [19].

Результаты анализа последних мировых публикаций свидетельствуют о том, что антиагреганты эффективны в качестве профилактики ПЭ у пациенток в группе высокого риска. Для женщин из группы среднего риска развития ПЭ применение антиагрегантов также эффективно (класс 2В). Для женщин с низким риском развития ПЭ рекомендовано избегать применения низких доз АСК (класс 1А) в связи с отсутствием доказательств о пользе данных назначений. Для лечения и профилактики ПЭ дигпиридамолом назначают внутрь в дозе 25 мг за 1 ч до еды 2–3 раза в день, курс терапии 4–6 нед. При выраженной агрегации тромбоцитов доза препарата может быть увеличена до 75–225 мг/сут. Применение препарата дигпиридамолом является безопасным и высокоэффективным, что позволяет рекомендовать его практическим врачам акушерам-гинекологам для предупреждения и медикаментозной терапии ПЭ с ранних сроков гестации [4, 10].

Литература/References

1. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993; 341: 396.
2. Caritis S, Sibai B, Hauth J et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 338: 701.
3. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 619.
4. Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004659.
5. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209.
6. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1319.
7. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. 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: e691S.
8. Busbnel 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.
9. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 359.
10. Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791.
11. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 491.
12. Meher S, Alfirevic Z. Aspirin for pre-eclampsia: beware of subgroup meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 479.
13. Sibai BM, Caritis SN, Thom E et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213.
14. Subtil D, Goeusse P, Puech F et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003; 110: 475.
15. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785.
16. Villa PM, Kajantie E, Raikkonen K et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2013; 120: 64.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122.
18. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000492.
19. Vishniti C, Muggleston MA, Almerie MQ et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c2207.
20. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402.
21. Hirsch 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.
22. Schiff E, Barkai G, Ben-Baruch G, Mashtach S. Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with mild pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 742.

Сведения об авторах

Леваков Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: katanikitina@mail.ru

Шешукова Наталия Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dr.sheshukova@mail.ru