

# Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії (Огляд літератури)

Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Піскун, О.В. Боднарчук

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Преєклампсія (ПЕ) є основною причиною захворюваності та смертності як матері, так і плода. Частота розвитку ПЕ становить від 2 % до 8 % випадків. Ускладнення, пов'язані із ПЕ, призводять щорічно до понад 50 000 материнських смертей та понад 500 000 смертей плода у всьому світі. В Україні у 2020 році ПЕ була діагностована в 11 075 жінок (39,32 на 1000 народжених), з них тяжка ПЕ – у 1573 жінок (5,58 на 1000 народжених).

Досягнення в акушерстві та неонатології суттєво пом'якшили багато небажаних наслідків вагітності, пов'язаних із ПЕ. Оптимальна профілактика ПЕ має важливе значення для запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних з даною патологією. Зростає інтенсивність досліджень щодо виявлення нових терапевтичних засобів для профілактики або лікування ПЕ, ліків, які можуть впливати на патофізіологію захворювання. Основна цінність потенційних кандидатів для профілактики ПЕ полягає у передклінічному впливі на окиснювальний стрес, антиангіогенні фактори, а також тромbogenний потенціал та прозапальні шляхи розвитку патології.

Проведений систематичний пошук даних по базах MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar та Proquest за 2014–2022 рр. У наведеному огляді проаналізовані результати доклінічних та клінічних досліджень стосовно раціональної профілактики розвитку ПЕ у вагітних групи ризику із залученням найбільш перспективних препаратів. Доклінічні дослідження запропонували нові молекулярно-таргетні стратегії, такі, як моноклональні антитіла, спрямовані на фактор некрозу пухлини альфа, фактор росту плаценти, і технологію коротких інтерферувальних рибонуклеїнових кислот для пригнічення експресії генів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 або ангіотензиногену.

Інші підходи до лікування, у яких перейдено до випробувань III фази (були завершені або тривають), включають інгібітори протонної помпи, метформін, донори та прекурсори оксиду азоту, рекомбінантний антитромбін III, імунний антиген дигоксину та мелатонін. Існують серії випадків, які свідчать, що видалення циркулюючої розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 може допомогти стабілізувати ПЕ та пролонгувати вагітність.

**Ключові слова:** вагітність, гестаційна ендотеліопатія, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, плацента, профілактика, ацетилсаліцилова кислота, статини, аферез.

## Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (Literature review)

D.G. Konkov, G.V. Bevz, A.O. Piskun, O.V. Bodnarchuk

Preeclampsia (PE) is a main cause of morbidity and mortality for both mother and fetus. The frequency of PE is from 2 % to 8 %. The complications which are related to PE lead to more than 50,000 maternal deaths and more than 500,000 fetal deaths worldwide each year. In Ukraine, PE was diagnosed in 11,075 women in 2020 (39.32 per 1,000 births), of which severe PE was diagnosed in 1,573 women (5.58 per 1,000 births).

The advances in obstetrics and neonatology have significantly mitigated many adverse pregnancy outcomes associated with PE. The optimal prevention of PE is essential to prevent the morbidity and mortality associated with this pathology. The number of researches about new management for the prevention or treatment of PE and new drugs that can affect the pathophysiology of the disease increases. The main value of potential candidates for the prevention of PE is the preclinical impact on oxidative stress, antiangiogenic factors, as well as thrombogen potential and proinflammatory pathways of pathology development.

A systematic data search was carried out in MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar and Proquest databases for 2014–2022. In this review, the results of preclinical and clinical studies about the rational prevention of the development of PE in pregnant women at risk with the involvement of the most promising drugs were analyzed. Preclinical studies have suggested new molecular targeting strategies, such as monoclonal antibodies directed against tumor necrosis factor alpha, placental growth factor, and short interfering ribonucleic acid technology to inhibit soluble fms-like tyrosine kinase-1 or angiotensinogen gene expression.

Other treatment approaches that have progressed to phase III trials (either completed or ongoing) include proton pump inhibitors, metformin, nitric oxide donors and precursors, recombinant antithrombin III, digoxin immune antigen, and melatonin. There are cases suggesting that deletion of circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 can help to stabilize PE and prolong pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, gestational endotheliopathy, gestational hypertension, preeclampsia, placenta, prevention, acetylsalicylic acid, statins, apheresis.

## Перспективные направления для создания стратегии эффективной медикаментозной профилактики преэклампсии (Обзор литературы)

Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пискун, О.В. Боднарчук

Преэклампсия (ПЭ) является основной причиной заболеваемости и смертности как матери, так и плода. Частота развития ПЭ составляет от 2 % до 8 % случаев. Осложнения, связанные с ПЭ, приводят ежегодно к более 50 000 материнских смертей и более 500 000 смертей плода во всем мире. В Украине в 2020 году ПЭ была диагностирована у 11 075 женщин (39,32 на 1000 родившихся), из них тяжелая ПЭ – у 1573 женщин (5,58 на 1000 родившихся).

Достижения в акушерстве и неонатологии существенно смягчили многие нежелательные последствия беременности, связанные с ПЭ. Оптимальная профилактика ПЭ имеет важное значение для предотвращения заболеваемости и смертности, связанных с данной патологией. Растет интенсивность исследований по выявлению новых терапевтических средств для профилактики или лечения ПЭ, лекарств, которые могут влиять на патофизиологию заболевания. Основная ценность потенциальных кандидатов для профилактики ПЭ заключается в преклиническом воздействии на окислительный стресс, антиангиогенные факторы, а также тромбогенный потенциал и провоспалительные пути развития патологии.

Проведен систематический поиск данных по базам MEDLINE, ISI Web of Science, PubMed, Scopus, Google Scholar и Proquest за 2014–2022 гг. В приведенном обзоре проанализированы результаты доклинических и клинических исследований по рациональной профилактике развития ПЭ у беременных группы риска с привлечением наиболее перспективных препаратов. Доклинические исследования предложили новые молекулярно-таргетные стратегии, такие, как моноклональные антитела, направленные на фактор некроза опухоли альфа, фактор роста плаценты, и технологию коротких интерферирующих рибонуклеиновых кислот для угнетения экспрессии генов растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 или ангиотензиногена.

Другие подходы к лечению, в которых перешли к испытаниям III фазы (были завершены или продолжаются), включают ингибиторы протонной помпы, метформин, доноры и прекурсоры оксида азота, рекомбинантный антитромбин III, иммунный антиген дигоксина и мелатонин. Существуют серии случаев, показывающих, что удаление циркулирующей растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 может помочь стабилизировать ПЭ и пролонгировать беременность.

**Ключевые слова:** беременность, гестационная эндотелиопатия, гестационная гипертензия, преэклампсия, плацента, профилактика, ацетилсалициловая кислота, статины, аферез.

Під час імплантації ембріона на ранніх термінах вагітності позаворсинчастий цитотрофобласт вторгається в маткові спіральні артерії та ремодулює (трансформує) їх у плацентарні судини. Отже, відбувається відтворення високого потоку крові з низьким опором у материнському відділі, який може адекватно перфузувати плаценту та підтримувати гемодинамічне забезпечення вагітності.

Неповноцінна інвазія цитотрофобластів, що призводить до неоптимальної імплантації, є початковою патогенетично зумовленою подією, що може призвести до преєклампсії [2, 38, 64]. Недостатньо повноцінна плацентарна на ранніх термінах вагітності призводить до стійкої гіпоксії плаценти, ішемії-реперфузії та плацентарного окиснювального стресу [60].

Відповідь на гіперперфузію плаценти полягає у вивільненні надмірної кількості ендотеліотропних розчинних факторів, які потрапляють у кровотік матері та призводять до клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії у формі гестаційної гіпертензії-преєклампсії. Термін «гестаційна ендотеліопатія» (ГЕ) вперше був уведений у міжнародну клінічну термінологію В.М. Запорожаном, С.Р. Галич та Д.Г. Коньковим у 2012 році та визначається як дисбаланс між продукуванням вазодилатувальних, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку, та вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку, що виник під час вагітності [1, 3]. За рахунок розвитку ГЕ відбуваються порушення судинорухової функції, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, адгезивне набухання внутрішньої поверхні судинної стінки, що призводить до її проникності для прозапальних агентів, модуляції гемостатичних факторів шляхом тромбоутворення. Це у підсумку призводить до дисбалансу оптимального гемодинамічного

забезпечення вагітності та розвитку перинатальної патології [7, 8, 74].

При ураженні ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин з розташованими в ній рецепторами, що на фоні підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин призводить до рефлекторної вазоконстрикції. Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції під час вагітності. На першому етапі виникає гемодинамічна мальадаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, що й призводить до клінічної маніфестації акушерської патології. Розвивається локальний ендотеліоз, який проявляється у набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми у судинах плаценти та матки з подальшою можливою генералізацією процесу [37, 38].

Преєклампсія (ПЕ) ускладнює приблизно від 5% до 12% вагітностей. На відміну від більшості серйозних ускладнень гестації, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися у матері десятиліттями (збільшує ризик серйозних серцево-судинних захворювань) та дитини (підвищує ризик перманентної інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність) [49, 83, 88].

Крім запалення та окисного стресу, посилення гіперкоагуляції також є результатом активації ендотелію. ГЕ призводить також до збільшення адгезії тромбоцитів, зниження фібринолізу та активації каскаду згортання. Про це свідчить те, що у жінок із ПЕ діагностують зниження антитромбіну III й зменшення кількості тромбоцитів та підвищений рівень фібронектину, що особливо помітно у жінок, у яких розвивається

ся дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові [18, 53, 91].

Отже, визначення препаратів, які пригнічують запальну реакцію або усувають окиснювальний стрес, має стати поширеною профілактичною стратегією щодо ПЕ. Існує нестача ліків для профілактики та лікування патофізіологічного прогресування ПЕ. Лише один препарат – ацетилсаліцилова кислота (АСК) односторонньо запобігає розвитку ПЕ.

Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36 716 учасників), дійшов висновку, що АСК помірно знижує протеїнуричну ПЕ приблизно на 18% (відносний ризик [ВР] 0,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній ПЕ (до 34 тиж) є суттєвим, цей підтип становить лише невелику частку випадків (до 30,0%). Крім того, хоча Кокранівський огляд демонструє обнадійливі тенденції, залишається незрозумілим, чи запобігають інші препарати, що призначають в Україні, розвитку ПЕ [30, 36, 93]. Тому існує нагальна потреба у визначенні потенційно нових фармакологічних засобів для профілактики розвитку ранньої та пізньої форм ПЕ.

У наведеному нижче огляді результатів мета-аналізів та рандомізованих досліджень розглянуто дослідження з розроблення нових стратегій профілактики та лікування ПЕ, обговорено різні терапевтичні засоби-кандидати, підсумовуючи, на які етапи патофізіологічного розвитку ПЕ вони, як вважають, діють. Також представлено доклінічні та клінічні докази ефективності обраної стратегії профілактики ПЕ. Оскільки сферою цього огляду є вивчення нових терапевтичних засобів, детального розгляду АСК, кальцію, низькомолекулярних гепаринів або вітаміну D, що вже використовуються для профілактики ПЕ в Україні, не буде.

Для підготовки цього огляду було проведено систематичний пошук за допомогою Національної медичної бібліотеки, Національного центру біотехнологічної інформації. Були використані такі пошукові терміни: «прееклампсія або гестаційна гіпертензія» та «лікування або профілактика чи терапія». Результати пошуку були перевірені, щоб визначити включення відомого набору очікуваних цитат. У подальшому було переглянуто результати та з'ясовано подальшу стратегію для аналізу отриманих даних.

Загалом за період з 1914 до 2020 року було опубліковано 17 557 результатів досліджень за визначеною у даному огляді тематикою. Досліджуючи розподілення опублікованих статей, було виявлено пік видання рукописів, який охопив 2015–2020 роки (з відстеженням у 2021 році, подібним до 2020 року). З огляду на кількість статей та наміри забезпечити одночасне оновлення, цей систематичний пошук зосереджено на дослідженнях, опублікованих з 2015 року. Виявлено 5362 статті, опублікованих у період з 2015 по 2021 рік. Їх було перевірено, переглянуто назву та анотацію. Відповідні статті були потім детально розглянуті та, якщо все ще актуальні, обговорені у цьому огляді. Також вручну шукали посилання до 2015 року. Крім того, також шукали у реєстрах клінічних випробувань США, Африки, Європи та Австралії. Для цього огляду було

віддано перевагу препаратам з доклінічними даними *in vivo*, включено лише дослідження, які були попередньо зареєстровані.

Дане дослідження виконано у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «*Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією*».

Український уніфікований клінічний протокол з акушерської допомоги, що був складений для первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» (ГРВ), рекомендує жінкам, які мають щонайменше один фактор високого ризику (цукровий діабет 1-го або 2-го типу; хронічна гіпертензія; гіпертензивні розлади під час попередньої(их) вагітності(ей); хронічна хвороба нирок; аутоімунні захворювання (СЧВ, АФС); багатоплідна вагітність) або два фактори помірного ризику (перша вагітність; вік вагітної 40 років та більше; інтервал між вагітностями більше 10 років; індекс маси тіла (ІМТ) 35 кг/м<sup>2</sup> або вище при першому зверненні до жіночої консультації; сімейна історія ПЕ), призначати низькі дози АСК (НДАСК) (100–150 мг на добу) щодня з 12 тиж до 36 тиж вагітності (перед сном) та 1–2 г кальцію – із 16 тиж вагітності (під час споживання їжі) [4].

АСК нормалізує ангіогенний дисбаланс, зменшуючи підвищений рівень sFlt-1 у крові у разі ПЕ плаценти. НДАСК, призначені у терміні гестації <11 тиж, були пов'язані з незначним зниженням розвитку ПЕ (ВР 0,52; 95% ДІ: 0,23–1,17;  $p=0,115$ ), гестаційної гіпертензії (ВР 0,49 95% ДІ: 0,20–1,21;  $p=0,121$ ) та будь-якими гіпертензивними розладами вагітності (ВР 0,59; 95% ДІ: 0,33–1,04;  $p=0,067$ ). Раннє застосування НДАСК знижувало ризик передчасних пологів (ВР 0,52; 95% ДІ: 0,27–0,97;  $p=0,040$ ), але не впливало на ризик ЗВУР (ВР 1,10; 95% ДІ: 0,58–2,07;  $p=0,775$ ). Застосування НДАСК не рекомендується для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику розвитку ПЕ, а також для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [32].

Саплементация кальцію у другій половині вагітності зменшує серйозні наслідки ПЕ, але має обмежений вплив на загальний ризик виникнення ПЕ. Важливо з'ясувати, чи принесе додаткову користь вживання кальцію до та на ранніх термінах вагітності (до 20 тиж гестації). Такі докази можуть вважатися виправданням заходів на рівні населення, спрямованих на покращення споживання кальцію з їжею, включаючи збагачення основних продуктів харчування кальцієм. Особливо в контекстах, де, як відомо, споживання кальцію з їжею є недостатнім.

Результати останнього мета-аналізу, що включав 30 досліджень ( $n=20\ 445$  жінок), свідчили про те, що саплементация кальцію запобігала розвитку ПЕ однаково у високих (коефіцієнт ризику (КР) 0,49 [0,36–0,66]) або низьких дозах (КР 0,49 [0,36–0,65]). Висока (порівняно з низькими) доза кальцію не відрізнялася за ефектом (КР 0,79 [0,43–1,40]). Кальцій був однаково ефектив-

ний незалежно від вихідного ризику виникнення ПЕ, одночасного вживання вітаміну D або часу початку вживання кальцію, але кальцій був неефективний у жінок із достатнім середнім споживанням кальцію. Низькі та високі дози кальцію ефективні для профілактики ПЕ лише у жінок з низьким споживанням кальцію. Це має наслідки для впровадження на рівні популяцій, де кальцій сироватки низький, та цільового впровадження, де середнє споживання є достатнім [36].

Мета-аналіз стосовно саплементації вітаміну D та кальцію (1 г/добу) під час вагітності з високим ризиком демонструє зниження відносного ризику ПЕ при застосуванні будь-якого з препаратів (об'єднані співвідношення шансів 0,81 та 0,45 відповідно). Аналогічно існує зворотний зв'язок між концентрацією 25-гідроксі-вітаміну D у плазмі та частотою ПЕ [5, 95]. Хоча ці результати є багатообіцяючими з погляду вагітності, механізм дії цих добавок є суто спекулятивним. Імовірно, вживання вітаміну D послаблює запалення, тоді як кальцій може зменшити виділення паратиреоїдного гормону та реніну, своєю чергою зменшуючи скоротливість гладеньких м'язів. Однак ці механізми залишаються невивченими, а терапевтичний потенціал цих добавок щодо запобігання прогресуванню ССЗ після вагітності невідомий [72].

Низькомолекулярний гепарин (НМГ) був оцінений щодо запобігання різних ускладнень вагітності, опосередкованих плацентою, включаючи тяжку ПЕ та повторний викидень. Численні дослідження та систематичні огляди дійшли висновку, що НМГ знижує частоту рецидивів тяжкої ПЕ у жінок із високим ризиком [62].

Целекоксиб, інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), відновлює ангіогенний дисбаланс у плаценті, а також послаблює материнську гіпертензію та затримку внутрішньоутробного розвитку плода на експериментальній моделі. Було встановлено, що підвищені рівні ЦОГ-2 під час імплантації сприяють факторам, які можуть негативно впливати на децидуалізацію та плацентацию; однак рівні ангіогенних факторів нормалізуються після введення целекоксибу. Звіти про випробування на людях засвідчили, що високі дози целекоксибу, що вводять на пізніх термінах вагітності, можуть негативно впливати на плід, наприклад передчасне закриття артеріальної протоки. Однак деякі дослідження почали демонструвати, що введення під час вагітності може перешкоджати передчасним пологам, не справляючи шкідливого впливу на плід [56, 66].

Значний оптимізм викликало рандомізоване дослідження, у якому порівнювали дію 50 мг перорального силденафілу 3 рази на день (посилує дію оксиду азоту) із плацебо, яке застосовували у 100 учасників із передчасною ПЕ. Тривалість вагітності була значно подовжена у тих, кому застосовували силденафіл (14,4 доби [95% ДІ: 12,5–16,6] проти 10,4 доби [95% ДІ: 8,4–12,3];  $p=0,008$ ); також були дані про зниження індексу резистентності маткових артерій та пупкової артерії [78].

На жаль, після цього дослідження виникло занепокоєння щодо можливого зв'язку між пренатальною експозицією силденафілу та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії [29]. З огляду на цю інформацію,

важко передбачити, що може бути реальними перспективами у застосуванні силденафілу для профілактики або лікування ПЕ.

Інші фармакологічні втручання, такі, як використання статинів, продемонстрували потенціал для профілактики як ранньої, так і пізньої форм ПЕ. Статини, що призначали між 12–16-м тижнями вагітності до пологів, стимулювали інвазію трофобласта, покращували плацентарний кровотік та знижували вплив протизапальних агентів, що призводило до превенції розвитку ПЕ [51]. Існують перспективні обнадійливі результати про використання статинів під час вагітності, кілька успішних випробувань на людях засвідчили, що вживання статинів під час вагітності є безпечним [16].

Правастатин (ПрСт) є препаратом, який широко використовується для зниження ризику фатальних подій при кардіосудинній патології. Протягом останнього десятиліття він привернув найбільшу увагу з усіх кандидатів (крім АСК та кальцію) через його потенціал щодо лікування або запобігання ПЕ [92].

Доклінічні дослідження демонстрували, що ПрСт може попереджати розвиток патології плаценти та судин матері. *In vitro* введення ПрСт у тканини або клітини плаценти активізувало антиоксидантні шляхи та сприяло ангіогенному профілю за рахунок зниження секреції sFlt-1 та sEng. Існують також експериментальні докази *in vitro*, що ПрСт усуває ендотеліальну дисфункцію за рахунок зменшення експресії молекул адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1) та ендотеліну-1 (ET-1), а також зниження адгезії лейкоцитів на ендотеліальних клітинах. Це означає, що ПрСт може сприятливо впливати як на плаценту, так і на судинні захворювання матері [11, 19].

Кілька груп дослідників повідомили, що ПрСт може усунути фенотип ПЕ на різних тваринних моделях (наприклад, гіпертензія та протеїнурія). У цих моделях на тваринах також є докази того, що ПрСт може знижувати рівень циркулюючої розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), зменшувати локальне та системне запалення та активізувати синтазу оксиду азоту (ензим ендотелію, який утворює оксид азоту) [12, 63].

Лікування ПрСт під час вагітності може навіть покращити віддалені результати після вагітності. ПрСт, який призначали під час вагітності на експериментальній моделі ПЕ, дозволяв усунути артеріальну гіпертензію, ремоделювання лівого шлуночка та ураження нирок матері. ПрСт, який вводили під час вагітності та через 28 днів після пологів на моделі ПЕ (ангіотензиногена модель) у щурів, усував серцево-судинну дисфункцію, виявлену за допомогою ехокардіографії та подальшого гістологічного дослідження (менше – гіпертрофії серця та інтерстиціального фіброзу) [39, 40].

М. Costantine та співавтори [2021] повідомили про невелике рандомізоване дослідження, у якому 20 учасницям з передчасною ПЕ вводили 10 мг ПрСт або плацебо (розпочато на 12–16-у тижні вагітності) на добу. Період напіввиведення становив 2–3 год, ПрСт виявився безпечним. Крім того, у 4 з 10 учасниць, які

отримували плацебо, розвинулася ПЕ, але у жодної з тих, хто отримував ПрСт. Рівень сироваткового sFlt-1 мав тенденцію до незначного зниження [17].

Е. Lefkou та співавтори [2014] повідомили про дослідження з участю 11 осіб з антифосфоліпідним синдромом, які отримували 20 мг ПрСт щодня, порівняно з 10 учасницями, які не отримували препарату. Відмінності у клінічних результатах були вражаючими – лише 6 з 11 новонароджених у жінок, які отримували плацебо, вижили, тоді як у всіх 11 учасників, які отримували ПрСт, були здорові живі немовлята, народжені у термін. Зафіксовано також дані ультразвукового дослідження, за якими встановлено, що ПрСт покращував фетоплацентарний кровотік (серійне ультразвукове дослідження, що проводили принаймні через тиждень, продемонструвало покращення середнього індексу пульсації маткових артерій для всіх 11 учасниць, які отримували ПрСт) [44].

ПрСт спочатку було присвоєно категорію Х, що свідчило про те, що його слід уникати під час вагітності. Проте у систематичному огляді було зроблено висновок про відсутність зв'язку між аномаліями плода та пренатальним введенням ПрСт, хоча кількість вагітностей, під час яких застосовували ПрСт, становила лише 500–600. Це означає, що дослідження на даний момент можуть бути недостатніми для виявлення будь-якого підвищеного ризику структурних аномалій [94].

Обнадійливі токсикологічні дослідження на тваринах встановили, що препарат безпечний, – ПрСт майже не виявляють у пуповинній крові, а дослідження плацентарної перфузії свідчили про те, що може бути активний відтік препарату назад у материнський компартмент [82]. Проте, урахувавши, що мозок плода, що розвивається, може бути чутливим до препаратів, які націлені на метаболізм ліпідів (є дослідження *in vitro*, які свідчать, що ПрСт може призводити до апоптозу стовбурових нервових клітин плода), великі дослідження ПрСт в ідеалі повинні проаналізувати профіль безпеки материнського призначення ПрСт у нащадків у неонатальному та дитячому віці [77].

Дослідження, які проводяться, дають надію, що буде чітка відповідь на те, чи ПрСт запобігає розвитку ПЕ. Велике багатоцентрове дослідження у Європі (EudraCT 2016-005206-19) має на меті рандомізувати 1120 учасниць з високим ризиком розвитку ПЕ на терміні від 35 до 36 тиж вагітності (на підставі алгоритму скринінгу), які отримували 20 мг ПрСт або плацебо. Дослідження фармакокінетики та безпеки І фази у Сполучених Штатах рандомізує 48 учасниць із допологовою ПЕ в анамнезі на терміні вагітності 12–16 тиж на плацебо, 10, 20 або 40 мг ПрСт на добу (NCT01717586). Цікаво, що у великому дослідженні також у Сполучених Штатах 1550 учасниць з попереднім анамнезом ПЕ (які потребували розродження до 34 тиж вагітності) будуть рандомізовані за вживанням препаратів на 20 мг ПрСт або плацебо (NCT03944512). Дослідження в Індонезії рандомізує 280 жінок на терміні вагітності від 10 до 20 тиж, які отримували 40 мг ПрСт на добу та які його не отримували (дослідження INOVASIA; NCT03648970) [77].

Метформін (МФ) – це пероральний гіпоглікемічний засіб, що використовується для лікування цукрового діабету 2-го типу та гестаційного діабету. Подібно до ПрСт та інгібіторів протонної помпи, він також зменшує секрецію антиангіогенних факторів з плаценти залежно від дози. МФ також може пом'якшити ендотеліальну дисфункцію (зменшує експресію VCAM-1) та сприяти вазодилатації у кровоносних судинах матері. Крім того, є докази, що МФ усуває фенотип ПЕ на експериментальних моделях [33, 84]. Повідомляється, що МФ знижує ризик розвитку ПЕ. Відомо також, що він впливає на рівень розчинної sFlt-1, що значно корелює з гестаційним віком на початку та тяжкістю ПЕ.

Основною метою цього систематичного огляду та мета-аналізу рандомізованих досліджень було визначення того, чи пов'язане застосування МФ із розвитком ГРВ. Загалом 3337 послань відповідали критеріям пошуку. Після оцінювання 2536 тез та виконання повнотекстового огляду 52 досліджень 15 було включено до огляду. У жінок із гестаційним цукровим діабетом використання МФ було пов'язано зі зниженим ризиком гіпертензії, спричиненої вагітністю, порівняно з інсуліном (ВР 0,56; 95% ДІ: 0,37–0,85; I<sub>2</sub> = 0%; 1260 жінок) та недостовірно зниженим ризиком розвитку ПЕ (ВР 0,83; 95% ДІ: 0,60–1,14; I<sub>2</sub> = 0%; 1724 жінки). У жінок з ожирінням порівняно з плацебо застосування МФ асоціювалося з незначущим зниженням ризику розвитку ПЕ (ВР 0,74; 95% ДІ: 0,09–6,28; I<sub>2</sub> = 86%; 840 жінок). У жінок із гестаційним цукровим діабетом застосування МФ також було пов'язане з незначущим зниженням ризику будь-якого ГРВ (ВР, 0,71; 95% ДІ: 0,41–1,25; I<sub>2</sub> = 0%; 556 жінок) порівняно з глібуридом. Коли дослідження були поєднані з використанням мета-регресії випадкових ефектів Байєса з типом лікування як коваріатом, ймовірність того, що МФ справляє сприятливий вплив на профілактику ПЕ, гіпертензії, спричиненої вагітністю, та будь-якого ГРВ, становила 92,7%, 92,8% та 99,2% відповідно порівняно з будь-яким іншим лікуванням або плацебо.

У рандомізованому дослідженні А. Syngelaki та співавторів [2016], яке вивчало потенціал МФ зменшувати збільшення маси тіла матері та плода у жінок з ожирінням, повідомлялося про значне зниження частоти ПЕ – на 76% (ВР 0,24; 95% ДІ: 0,10–0,61;  $p < 0,001$ ) [75]. Мета-аналіз досліджень, що оцінювали МФ порівняно з інсуліном, зробив висновок, що частота ГРВ знижується серед тих, хто вживав МФ ( $n=836$ ; ВР 0,68; 95% ДІ: 0,48–0,95;  $p=0,61$ ), але мета-аналіз досліджень, де жінки отримували МФ або плацебо, не виявив різниці у ГРВ ( $n=609$ ; ВР 0,86; 95% ДІ: 0,33–2,26;  $p=0,76$ ) [6]. Це незважаючи на включення дослідження Syngelaki, де ефект лікування був значним. Хоча є деякі багатообіцяючі результати, слід зазначити, що жодне дослідження щодо профілактики препаратом МФ не оцінювало ризику розвитку ПЕ як первинний результат.

Завершений набір 180 учасниць у рандомізованому дослідженні 3000 мг МФ з подовженим вивільненням або плацебо, які вводили у розділених дозах, у Південній Африці (PACTR20168001752102; результати дослідження ще не повідомлені) [14]. За даними опитування великої когорти жінок були оцінені віддалені результа-

ти щодо розвитку дітей (зріст, емоційний та розумовий розвиток). При цьому дійшли висновку, що пренатальне використання МФ є безпечним. Однак існують доклінічні та клінічні дані, які викликають занепокоєння щодо профілю безпеки. Недолік МФ полягає у тому, що він має високу поширеність побічних ефектів з боку травного тракту, які можуть знизити комплаєнс [22]. Існує висока ймовірність того, що застосування МФ пов'язане зі зниженням захворюваності на ГРВ порівняно з іншими методами лікування або плацебо.

Невелика кількість досліджень, включених до аналізу, низька якість доказів та клінічна неоднорідність перешкоджають узагальненню цих результатів на широкі популяції. Ураховуючи клінічну важливість цієї теми та величину ефекту, що спостерігається у цьому мета-аналізі, терміново необхідні подальші проспективні дослідження [35].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко використовують для зменшення секреції шлункової кислоти, у тому числі під час вагітності. Були опубліковані результати доклінічних досліджень, які свідчили, що, подібно до правастатину, ІПП (лансопразол, рабепразол та езомепразол) можуть зменшувати плацентарне вивільнення sFlt-1 та sEng in vitro (у більш низьких концентраціях, ніж правастатин) [77].

Використовуючи експериментальну модель, наведене вище дослідження продемонструвало, що ІПП зменшують продукування плацентарних та судинних прозапальних цитокінів, а також прояви ендотеліальної дисфункції (зменшення експресії VCAM-1 та ET-1, зниження адгезії лейкоцитів й посилення проліферації ендотеліальних клітин). Також надано докази того, що езомепразол може сприяти оптимальній судинній динаміці, оскільки він активізує фосфорильовану синтазу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах (фермент, що виробляє потужний оксид азоту). Крім того, було продемонстровано, що езомепразол усуває гіпертензивний фенотип в експериментальних моделях ПЕ [57].

Є дані щодо безпеки від дуже великих когорт, які прийшли до висновку про відсутність для ІПП тератогенного ризику навіть після впливу у I триместрі [68]. Мета-аналіз повідомив про зв'язок між пренатальним впливом та дитячою астмою, але незрозуміло, чи є цей зв'язок причинним фактором або чи можуть певні асоціативні зміни пояснити цей висновок [41].

L. Saleh та співавтори [2017] дослідили когорту жінок із підтвердженою або підозрюваною ПЕ та виявили, що ті пацієнтки, хто отримували ІПП, мали більш сприятливий ангіогенний профіль (зниження рівнів sFlt-1, sEng та ET-1) порівняно з тими, хто не вживав ці препарати [69]. Епідеміологічні дані шведської когорти зі 157 720 вагітних дали неоднозначну картину: вагітні, які вживали ІПП, фактично мали підвищений ризик розвитку ПЕ (коригований коефіцієнт шансів (ККШ) 1,17; 95% ДІ: 1,02–1), знижений ризик ПЕ, діагностованої на терміні гестації <37 тиж (ККШ 0,63; 95% ДІ: 0,41–0,96) або при <34 тиж вагітності (ККШ 0,41; 95% ДІ: 0,20–0,82) [27].

Клінічне дослідження, проведене в Кейптауні (Південна Африка), з участю 120 вагітних з діагнозом ПЕ

на терміні від 26 до 32 тиж гестації та до 40 мг щоденного вживання езомепразолу або плацебо дозволило встановити, що, у середньому, термін пролонгування вагітності (первинний результат) становив 11,4 доби (інтерквартильний діапазон [IQR] 3,6–19,7) у групі езомепразолу та 8,3 доби (IQR, 2,8–19,6) серед тих, хто отримував плацебо, незначне збільшення на 3 доби (95% ДІ: 2,9–8,8;  $p=0,31$ ). Хоча ймовірне пояснення висновків полягає у тому, що 40 мг езомепразолу не можуть усунути розвиток передчасної ПЕ. Можливо, якість дослідження була недостатня. Дослідники продовжили рандомізоване випробування за допомогою фармакокінетичних досліджень та виявили, що циркулюючі концентрації езомепразолу були мінімальними через 7 год після уведення [15].

Отже, більш висока доза, двічі на добу або внутрішньовенне уведення можуть бути ефективними, хоча це потребує вивчення. Заспокоює те, що рівні езомепразолу не були виявлені у пуповинній крові після народження, що свідчить про відсутність значного трансплацентарного проходження при цій пероральній дозі. Таким чином, ІПП можуть мати потенціал для лікування або превенції ПЕ.

Існують додаткові великі дослідження, які оцінюють застосування 40 мг езомепразолу на добу. Дослідження в Австралії має на меті рандомізувати 480 учасників, визначених як високий ризик за алгоритмом скринінгу у I триместрі (основним результатом є різниця в артеріальному тиску на 36-у тижні вагітності; ANZCTR12618001755224).

Плацебо-контрольоване профілактичне дослідження в Єгипті має на меті рандомізувати 1000 учасників (NCT03717740), а дослідження лікування спрямоване на рандомізацію 390 жінок з допологовою ПЕ (NCT03213639) [77]. З огляду на досвід вивчення езомепразолу, перед початком рандомізованого дослідження розпочали з фармакокінетичних досліджень у когорті з 15 жінок із ранньою ПЕ і підтвердили, що рівень циркулюючого препарату був оптимальним.

Також було зареєстроване дослідження, яке порівнює комбінацію езомепразолу (40 мг) та МФ (1000 мг) із плацебо (NCT03717701). У північноамериканському відкритому дослідженні МФ візьмуть участь 60 вагітних із цукровим діабетом 1-го типу (основним результатом є частота ГРВ; NCT03570632) [15,70].

Було продемонстровано, що сульфасалазин, препарат, що використовується для лікування запальних захворювань кишечника, зменшує секрецію плацентарного sFlt-1, підвищує сироватковий рівень плацентарного фактора росту (PlGF) та знижує показники ендотеліальної дисфункції. Потенційна перевага полягає у тому, що його потужні антизапальні властивості можуть допомогти усунути плацентарне та системне запалення, наявне при ПЕ. Однак неясно, скільки препарату всмоктується у кровообіг. Ураховуючи цю інформацію, розпочали фармакокінетичні випробування сульфасалазину серед жінок із ранньою ПЕ (ACTRN12617000226303) [9,10].

Повідомляється, що й інші невеликі молекули зменшують секрецію sFlt-1 (наприклад, софалкон, YC1 та уабайн), але вони можуть бути далекі від транс-

ляції, оскільки їхня безпечність залишається невизначеною [13,58].

Виникає запитання: як ліки з такою різною дією – від зниження рівня ліпідів, ІПП до контролю глікемії – об'єднуються, щоб зменшити секрецію sFlt-1? Визначення загальних внутрішньоклітинних мішеней – це не лише питання наукової цікавості: якщо вони знайдені, це посилює біологічну подібність та може виявити нові цілі для ліків. Були визначені дві молекулярні мішені, на які діють деякі з цих препаратів.

Установлено, що інгібування ланцюга транспорту електронів мітохондрій зменшує секрецію sFlt-1 плаценти, яке свідчить про те, що мітохондрії позитивно регулюють секрецію sFlt-1. Було продемонстровано, що МФ та езомеразол зменшують продукування sFlt-1 за рахунок пригнічення функції мітохондрій. Хоча це визначає мітохондрії як теоретичну мішень ліків, на вмісне застосування інших препаратів, які порушують функцію цього субклітинного органу, потрібно робити з обережністю, урахувавши їх вирішальну роль у генерації внутрішньоклітинної енергії [77].

Шлях рецептора епідермального фактора росту (EGFR) є основним сигнальним шляхом клітин, який сприяє їхньому виживанню та може координувати багато внутрішньоклітинних процесів. Було доведено, що шлях EGFR також позитивно регулює секрецію sFlt-1, й статини, езомеразол та сульфасалазин можуть інгібувати передачу сигналів EGFR, щоб зменшити секрецію sFlt-1 [28].

Гефітиніб – це препарат для селективного інгібування тирозинкінази рецепторів EGFR, що призначають для лікування раку легень. Було встановлено, що гефітиніб потенційно є найпотужнішим інгібітором sFlt-1 з будь-якого з низькомолекулярних препаратів, коли необхідні дуже низькі концентрації препаратів для зниження секреції sFlt-1 *in vitro*. Однак оскільки передача сигналів EGFR відіграє важливу роль у біології розвитку ПЕ плацентарного генезу, будь-яке запропоноване випробовування гефітинібу має бути ретельно розроблено з урахуванням профілю безпеки плода як головного результату [86].

Імовірно, існують інші зв'язки, що регулюють секрецію sFlt-1, крім мітохондрій та EGFR. F.C. Brownfoot зі співавторами [2015] продемонстрував, що пряме інгібування шляху 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензиму А редуктази (прямої мішені статинів) може зменшити секрецію sFlt-1. Крім того, інгібування шляху фактора-1 альфа, індукваного гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ), також зменшує секрецію sFlt-1. Ураховуючи, що інгібітори протонної помпи та МФ інгібують експресію HIF-1 $\alpha$ , це може бути ще одним механізмом, за допомогою якого ці препарати пригнічують вивільнення sFlt-1 [11, 77].

Ураховуючи роль окиснювального стресу у патогенезі ПЕ, багато препаратів з антиоксидантною дією були оцінені щодо їхнього потенціалу для профілактики розвитку ПЕ. Достатньо велике клінічне дослідження (n=10 154; ВР прееклампсії у вітамінній групі становив 1,07; 95% ДІ: 0,93–1,24; p=0,33) розв'язало надію, що виникла у попередніх дослідженнях, на те, що антиоксиданти, вітаміни С й Е запобігають ПЕ [62, 67].

Мелатонін – це природна сполука, що виділяється епіфізом та регулює циркадний ритм. Він добре відомий своїми антиоксидантними властивостями. У доклінічних дослідженнях мелатонін зменшував плацентарний окиснювальний стрес та посилював синтез молекул, які беруть участь у антиоксидантному захисті. У дослідженні І фази із однією групою команда дослідників повідомила, що призначення 10 мг перорального мелатоніну 3 рази на день 20 жінкам із допологовою ПЕ подовжило вагітність у середньому на 6,0 $\pm$ 2,3 доби та зменшило потребу в антигіпертензивних препаратах порівняно із аналогічним показником у жінок контрольної групи [26, 31]. Подальших досліджень мелатоніну не зареєстровано.

MitoQ – це невелика молекула, доступна як сапленмент, дія якого спрямована на мітохондріальний окиснювальний стрес (основне джерело активних форм кисню, які спричинюють внутрішньоклітинний окиснювальний стрес). Y. Yang та співавтори [2020] нещодавно встановили, що MitoQ зменшував плацентарний окиснювальний стрес та ефективно профілакував ПЕ на експериментальній моделі, лише якщо його вводили під час вагітності пізніше. Цікаво, що він посилює фенотип ПЕ, якщо починати використовувати його на ранніх термінах вагітності. Автори обґрунтовано припускають: це сталося тому, що окиснювальний стрес відіграє позитивну роль у ранньому розвитку плацентарної ПЕ [90].

Поліфеноли – це мікроелементи з антиоксидантними властивостями, які містяться у продуктах харчування, таких, як ягоди, боби, овочі, чай, горіхи та червоне вино. Флавоноїди є антиоксидантами, які надають фруктам та овочам їхній яскравий колір та можуть бути використані для профілактики ГРВ [34, 48]. Було встановлено, що додавання поліфенолу ресвератролу до плацентарного цитотрофобласта посилює синтез внутрішньоклітинних структур, які беруть участь в антиоксидантній реакції та зменшують секрецію sFlt-1, тоді як інші дослідження встановили, що ресвератрол усуває гіпертензивний фенотип на експериментальній моделі вагітних щурів. Рандомізоване дослідження щодо лікування паростками броколі (збагаченим антиоксидантом сульфорафаном) вже зареєстровано (ANZCTR12618000216213) [43].

Що стосується інших мікроелементів, високі дози фолієвої кислоти були запропоновані як профілактичне лікування, але, на жаль, велике дослідження ІІІ фази не виявило його користі (n=2464; ВР прееклампсії серед жінок, які отримували 4 мг фолієвої кислоти, становив 1,10; 95% ДІ: 0,90–1,34; p=0,37). Було визначено, що нікотинамід (вітамін В<sub>3</sub>) протидіє звуженню судин та усуває фенотип ПЕ на двох моделях у тварин. Зареєстровано невелике дослідження клінічної ефективності нікотинамід, який вводили 25 жінкам з ПЕ (NCT3419364) [46,85].

Підвищення елементів шляху синтази оксиду азоту було у центрі уваги терапевтичних стратегій, урахувавши, що підвищення рівня циркулюючого оксиду азоту (виробленого синтазою оксиду азоту) може вирішити проблему захворювання судин матері.

Тадалафіл, інгібітор фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) тривалої дії, є ще одним фармакологічним засобом, що отримався для профілактики ПЕ. У моделі PE RUPP тадалафіл успішно впливав на материнську гіпертензію та послаблював фенотип ПЕ [71]. Випробування на людях продемонстрували, що тадалафіл не чинить несприятливого впливу на серцеву функцію вагітних, проте у кількох дослідженнях повідомляється про недостатньо вивчений профіль безпеки як для матері, так і для плода [23].

Цитрат силденафілу, аналогічний інгібітор, був досліджений при експериментальному моделюванні щодо здатності препарату покращувати кровотік у маткових артеріях (на ранньому терміні вагітності) та ефективної судинорозширювальної дії. Окремі дослідження продемонстрували, що силденафіл не спричиняє побічних ефектів з боку матері або плода. Значний оптимізм викликало рандомізоване дослідження, у якому порівнювали використання 50 мг перорального силденафілу 3 рази на день (посилює дію оксиду азоту) з плацебо, яке застосовували у 100 учасниць із допологовою ПЕ. Тривалість вагітності була значно подовжена – на 4 дні серед тих, у кого застосовували силденафіл (14,4 доби [95% ДІ: 12,5–16,6] проти 10,4 днів [95% ДІ: 8,4–12,3];  $p=0,008$ ). Отримані результати щодо зниження показника ІП маткової та пупкової артерій.

На жаль, після цього дослідження виникло занепокоєння стосовно можливого зв'язку між пренатальною експозицією силденафілу та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії. З огляду на цю інформацію, важко визначити, чи може бути застосований силденафіл у якості профілактичної терапії ПЕ. Необхідні додаткові дослідження, щоб довести безпечність застосування тадалафілу та силденафілу під час вагітності [29, 73, 80].

Сімдесят дев'ять жінок погодилися взяти участь у дослідженні F. Monagi та співавторів [2021] стосовно превентивного ефекту щодо ПЕ комбінованої терапії із використанням НДА та 3,0 г L-аргініну (L-Arg). Не було суттєвих відмінностей між демографічними характеристиками у двох групах (група НДА + L-Arg: 30 пацієнток проти групи НДА: 49 пацієнток). У групі НДА + L-Arg не спостерігається значного підвищення як систолічного ( $127,22 \pm 12,02$  та  $132,75 \pm 7,51$  мм рт.ст.;  $p=0,002$ ), так й діастолічного ( $75,85 \pm 8,53$  та  $83,63 \pm 6,05$  мм рт.ст.;  $p=0,00$ ) тиску. Значення медіани доплерометрії маткової артерії та індекс пульсації (ІПМА)  $>95$  центилу на 24–26-у тижні свідчили про значне зниження у групі НДА + L-Arg щодо групи НДА (7 (23,3%) жінок проти 21 (42,9%) жінок;  $p=0,04$ ). Значно менший відсоток жінок, які отримували антигіпертензивні препарати, був у групі НДА + L-Arg, ніж у групі НДА (6,7% проти 24,5%;  $p=0,02$ ).

Не було жодної статистично достовірної різниці у перинатальних результатах між двома групами, за винятком тенденції значущості. Хоча дослідники виявили лише тенденції покращення перинатальних результатів у групі жінок, які отримували комбіновану профілактичну терапію (НДА + L-Arg), беручи до уваги багатообіцяючі результати щодо показників АТ,

ІПМА та низьку потребу у призначенні антигіпертензивного лікування, було зафіксовано результативний вплив на зниження медикалізації вагітності. F. Monagi та співавтори запропонували провести подальше вивчення, щоб розширити це дослідження та прояснити роль саплементції L-Arg як захисної інтеграції під час вагітності з високим ризиком розвитку ПЕ у поєднанні із НДА [55].

Vadillo-Ortega та співавтори опублікували рандомізоване сліпе профілактичне дослідження ( $n=222$ ), яке виявило, що їстівні батончики з L-Arg, які споживали жінки із ПЕ в анамнезі, привели до значного зниження частоти захворюваності на ПЕ (ВР 0,17; 95% ДІ: 0,12–0,21) [81].

Результати дослідження Xu Lianbin та співавторів [2022] засвідчили, що саплементція L-Arg підвищувала концентрацію оксиду азоту у плазмі при ЗВУР (SMD: 0,71; 95% ДІ: 0,45–0,97;  $I^2 = 0\%$ ), знижувала ризик розвитку ПЕ у матерів із гіпертензією (ВР 0,49; 95% ДІ: 0,31–0,76;  $I^2 = 0\%$ ). Застосування L-Arg під час вагітності при материнській гіпертензії значно знижувало ризик МГВП (ВР 0,51; 95% ДІ: 0,31–0,83;  $I^2 = 0,0\%$ ) та ЗВУР (ВР 0,46; 95% ДІ: 0,25–0,88;  $I^2 = 0,0\%$ ).

Аналіз даних підгруп засвідчив, що додавання у якості біодобавки до раціону L-Arg у дозі  $<4$  г/добу протягом  $\geq 1$  міс або у ІІІ триместрі має більший вплив на масу тіла немовляти при народженні у жінок із гіпертензією без протеїнурії, але більш висока доза L-Arg була більш корисною для подовження терміну вагітності та зниження ризику МГВП. Крім того, внутрішньовенна інфузія L-Arg, але не пероральне уведення, значно збільшила масу тіла дитини при народженні у разі вагітності із ЗВУР з підвищеними концентраціями оксиду азоту, хоча рекомендовану кількість слід обмежити  $<4$  г/добу [89].

У проспективному клінічному дослідженні Д.Г. Конькова [2015] було доведено, що при донозологічній формі гестаційної ендотеліопатії більш ефективним за клінічними показниками було призначення L-Arg, ніж НДА (ВР 0,39; 95% ДІ: 0,16–0,98;  $p=0,049$ ) [2]. Ці результати роблять L-Arg перспективною концепцією стосовно препарату-кандидата для профілактики ПЕ.

Невелике дослідження внутрішньовенного уведення S-нітрозоглутатіону (донора оксиду азоту) за участю 6 жінок із допологовою ПЕ продемонструвало зниження артеріального тиску та виявило тенденції до покращення кількох індексів, які відображають тяжкість захворювання. Навпаки, сліпе рандомізоване профілактичне дослідження із 100 жінками порівняння застосування перорального ізосорбиду мононітрату з плацебо виявило різницю у частоті виникнення ПЕ, але вона була недостовірною [21, 61]. Релаксин є ендогенним пептидним гормоном, який збільшує вироблення оксиду азоту та може зменшити ендотеліальну дисфункцію. Дослідження І фази використання рекомбінантного людського релаксину, який вводили жінкам із допологовою ПЕ, було призупинено без повідомлень про результати (NCT00333307) [54].

Спочатку аферез був запропонований як мета лікування ПЕ у 2003 та 2006 роках на підставі передумови, що він видаляє ліпіди, які спричиняють серцево-су-



динні захворювання. З тих пір фокус лікування ПЕ за допомогою аферезу перемістився на можливість видалення sFlt-1 з кровообігу.

R. Thadhani та співавтори [2016] модифікували колонки з декстрану сульфатом, які використовували під час аферезу для переважного видалення sFlt-1, та провели пілотне дослідження у жінок із дополовою ПЕ. Після однієї процедури аферезу рівень циркулюючого sFlt-1 знизився на 15–28% [76]. Крім того, ще 3 жінки пройшли серійне лікування аферезом: рівень циркулюючої sFlt-1 тимчасово знижувався після кожної серії лікування, а пролонгація вагітності сягала 15–23 доби. Згодом вони повідомили про результати ще 11 жінок із дополовою ПЕ, які проходили лікування аферезом (один або кілька разів) і вагітність яких потенційно тривала довше, ніж в одночасній когорті з ПЕ, яка не проходила лікування [87].

Аферез є інвазивним методом, тому проводити великі клінічні випробування буде складно. Навіть без таких випробувань цей метод, ймовірно, може знайти місце у лікуванні захворювань, що виникають у ранньому терміні вагітності, де можливості обмежені, а прогноз примарний (аналогією може бути абдомінальний серкляж, запропонований жінкам, які мали повторні передчасні пологи на дуже ранніх термінах гестації, незважаючи на те що докази, які підтверджують цю техніку, є лише з серії випадків) [24].

Моноклональні антитіла можуть бути привабливим класом ліків для профілактики та лікування ПЕ, оскільки високоспецифічні та теоретично можуть бути сконструйовані так, щоб вони не проникали крізь плаценту. TNF- $\alpha$  – це цитокін, рівень якого підвищується при ПЕ та, як передбачається, відіграє важливу роль у прозапальній відповіді, пов'язаній із захворюванням.

Етанерцепт – це злитий протеїн (використовується клінічно для лікування ревматоїдного артриту), де частина рецептора TNF- $\alpha$  злита з постійною (Fc) частиною антитіла імуноглобуліну G. Рецептор TNF на етанерцепті зв'язується з циркулюючим TNF- $\alpha$  та нейтралізує його активність. Дослідники довели, що етанерцепт може усунути фенотип ПЕ на експериментальних моделях щурів [77].

ПЕ пов'язана з активацією комплементу, тому порушення цієї системи на експериментальній моделі може призвести до клінічної маніфестації. Серійні дози інгібітора комплементу екулізумабу, що застосовується для терапії при гемолітико-уремічному синдромі, використовувалися пацієнткою на терміні 26<sup>+3</sup> тиж вагітності при HELLP. Після лікування її аналіз (значне порушення функції печінки та низький рівень тромбоцитів) нормалізувався, вона додатково отримала 17 діб до пологів у терміні 29<sup>+2</sup> тиж вагітності.

Також було два повідомлення про випадки, коли застосовували екулізумаб: незабаром після народження для лікування гострого ураження нирок та при порушенні функції нирок, що виникли внаслідок ПЕ після того, як жінки не реагували на діаліз. Випадки закінчилися повним одужанням. Хоча екулізумаб може заслуговувати на подальше дослідження щодо його потенціалу для лікування ПЕ, недоліком є те, що він надзвичайно дорогий [50, 65].

Дигоксин – імунний антигензв'язувальний фрагмент (Fab); фрагменти імуноглобуліну, отримані від овець та використані для лікування токсичності дигоксину, було запропоновано як лікування ПЕ. Причина полягає у тому, що ендogenous фактори, подібні до дигіталісу, блокують внутрішньоклітинні натрієві насоси в ендотелії, що призводить до вазоконстрикції. Digoxin immune Fab блокує ці фактори.

Існує рандомізоване дослідження, мета якого – призначення Fab (NCT03008616) або плацебо 200 жінкам із дополовою ПЕ. Це відбулося за пілотним випробуванням, яке припускало, що це безпечно й, можливо, покращує нирковий кровотік (покращання кліренсу креатиніну), але це не вплинуло на призначення антигіпертензивних препаратів [42].

Рекомбінантний антитромбін III був запропонований для лікування ПЕ, оскільки передбачається, що його протизапальні та антикоагулянтні властивості можуть бути корисними. На жаль, багатоцентрове плацебо-контрольоване дослідження лікування у США жінок із ранньою ПЕ не виявило різниці у медіані збільшення гестаційного віку ( $p=0,95$ ).

Зареєстровано рандомізоване дослідження в Японії щодо іншого рекомбінантного препарату антитромбіну III – KW-3357 (NCT04182373) [59]. Уведення PlGF може допомогти подолати втрату VEGF, який нейтралізується циркулюючим sFlt-1. Це може відновити гомеостаз кровоносних судин та стати способом для профілактики ПЕ. A. Makris та співавтори [2016] продемонстрували, що введення PlGF на моделі ПЕ (виникла шляхом перев'язки маткової артерії для індукції гіпоксії плаценти) дозволило ліквідувати клінічні параметри, включаючи гіпертензію. Хоча наведена інформація надихає, це надзвичайно дорого та складно збільшити виробництво цілих білків, таких, як PlGF, для введення людині під час вагітності [52].

Порівняно нещодавно A. Turanov зі співавторами [2018] опублікував використання технології короткої інтерферуючої РНК (siRNA), спрямованої на sFlt-1. Це короткі нитки РНК, які використовують існуючий внутрішньоклітинний механізм для зниження експресії цільових білків. Команда дослідників створила siRNA, націлені на хімічно модифіковану sFlt-1, щоб вона могла протистояти деградації та довше виживати у сироватці крові і продемонструвала, що потенційно зменшує експресію sFlt-1 [45, 79].

N. Naase та співавтори [2020] також використовували технологію siRNA і зафіксували, що ангіотензиноген усуває фенотип ПЕ в експерименті (протеїнурію, гіпертензію та ЗВУР – порушення у системі ренін–ангіотензин, що спричиняють ендотеліальну дисфункцію, є ймовірною ознакою ПЕ). Це, на нашу думку, розумна стратегія, урахувавши, що більшість siRNA, що вводять у венозний кровообіг, поглинаються печінкою, яка якраз і є місцем, де синтезується циркулюючий ангіотензиноген.

Наведене вище означає, що призначення siRNA потрібно проводити у широкому масштабі та може виявитися достатньо привабливою профілактичною стратегією стосовно до ПЕ, якщо його перевести у клінічні випробування [25]. Інші наукові доклінічні підходи, які продемонстрували виявлення фенотипу ПЕ на моделях, включають стовбурові клітини, достав-

ку наночастинок siRNA та біополімер, що несе ліки і який може утримувати активний препарат (пептидний фрагмент, що пригнічує NF-κB, головний регулятор прозапальної відповіді) у материнському судинному компартменті для пригнічення системного запалення у матері, але запобігання потенційно шкідливому плацентарному перенесенню [20, 47].

### ВИСНОВКИ

Отже, відбулося обнадійливе зростання дослідницької діяльності, спрямованої на визначення нових стратегій профілактики розвитку прееклампсії (ПЕ). Збільшення кількості доклінічних повідомлень за останні роки було досить стрімким. Насправді зараз існує досить дивовижна кількість кандидатів, які, здається, вирішують різні ускладнення на моделях тварин. Ще більше обнадіює те, що за останнє десятиліття також збільшилася кількість клінічних досліджень, опублікованих та тих, що тривають.

По-перше, очевидно, що більшість терапевтичних засобів для профілактики ПЕ, які розглядаються, є переробленими препаратами: тобто лікарськими засобами, ліцензованими для лікування іншого захворювання. Тепер визначено їхній потенціал для профілактики ПЕ. Перепрофілювання лікарських засобів є прагматичним шляхом, оскільки він може прискорити передачу перспективних доклінічних концепцій до випробувань, ураховуючи, що дані про безпеку препарату можуть існувати. Отже, перепрофілювання препаратів може заощадити багато років токсикологічних випробувань та випробувань щодо безпечності фази I. Це стратегія, якої слід дотримуватися.

Слід також зазначити, що недоліком стратегії перепрофілювання є те, що вона обмежує доклінічні дослідження вже розробленими препаратами. Цілком можливо, що перепрофілювання може бути ефективним для запобігання ПЕ (з метою модифікації захворювання на ранніх стадіях його патогенезу). Але для лікування ПЕ знадобляться більш детальні молекулярні підходи, оскільки до того часу, коли захворювання стане клінічно очевидним, патологія плаценти та судин матері зникне. Це може означати, що лише молекулярно орієнтовані підходи будуть достатньо потужними, щоб ефективно впливати на клінічне прогресування захворювання.

Дослідження siRNA, направлені на sFlt-1 та ангіотензиноген, є прикладами молекулярно спрямованих підходів, спеціально розроблених для ПЕ, але дослідницька діяльність у цій галузі, можливо, відстає на десятиліття.

По-друге, з погляду, які ліки найкраще підходять для клінічних випробувань, можливо, слід виділити різницю між препаратами, що розробляються для запобігання ПЕ та її лікування. Як зазначалося, більш реалістично знайти засоби для запобігання ПЕ, ніж пошук ефективних методів лікування для усунення поширених захворювань плаценти та судин матері, які наявні на момент клінічного прояву захворювання. І навпаки, щоб новий препарат був клінічно прийнятним для запобігання ПЕ, він повинен бути виключно безпечним.

Причина полягає у тому, що всі підходи до скринінгу для виявлення жінок з ризиком розвитку ПЕ мають скромну цінність щодо точного прогнозування ПЕ; тобто їхня низька позитивна прогностична цінність. Це означає, що профілактика буде застосовуватися протягом багатьох місяців у жінок із позитивним скринінгом щодо ризику розвитку ГРВ, навіть у тих, у кого маніфесту ПЕ не відбудеться.

Навпаки, поріг, за якого можна розглядати невідзначеність щодо безпеки профілактики, може бути нижчим, коли розглядається лікування клінічної ПЕ. Це пов'язано з тим, що для випробувань лікування очікується, що препарат буде призначатися кільком обраним протягом кількох тижнів, якщо не днів, коли існує найбільший ризик тератогенного впливу. З огляду на ці моменти, siRNA, моноклональні антитіла та аферез можуть краще підходити для дослідження, тоді як препарати з перепрофілюванням можуть краще підходити для великих профілактичних випробувань.

Останній коментар полягає у тому, що хоча спостерігається прогресивне збільшення клінічних випробувань нових кандидатів для профілактики ПЕ, загальна кількість клінічного випробування залишається недостатньою порівняно з іншими спеціальностями. Теоретично це означає, що ми матимемо від 3 до 5 додаткових препаратів для запобігання ПЕ, щоб додати до єдиного засобу, який на сьогодні є ацетилсаліцилова кислота.

Наша медична дослідницька галузь може отримати користь від формування комітетів експертів (незалежних від будь-якого конкретного варіанта лікування), щоб об'єктивно визначити пріоритети, які з багатьох доклінічних пропозицій можуть бути провідними кандидатами. Якщо вони були зроблені успішно, відкриття нових агентів, які зможуть попередити розвиток ПЕ, могло б мати тривалий вплив, рятуючи життя немовлят й матерів, та зменшити післяпологові наслідки (розвиток вагітність-асоційованої патології), зумовлені ПЕ.

### Відомості про авторів

**Коньков Дмитро Геннадійович** – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова д-р мед. наук.; тел.: (067) 935-12-12. E-mail [drdiokonkov@gmail.com](mailto:drdiokonkov@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Бевз Геннадій Вікторович** – канд. мед. наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (063) 262-57-03. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0003-1257-4290

**Піскун Аліна Олегівна** – аспірантка кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (093) 680-82-58. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0002-1466-716X

**Боднарчук Олеся Віталіївна** – аспірантка кафедри акушерства і гінекології №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: (097) 729-93-77. E-mail [damz@ukr.net](mailto:damz@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-6364-5733

## Information about the authors

**Konkov Dmytro G.** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 935-12-12. E-mail [drdiokonkov@gmail.com](mailto:drdiokonkov@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-9375-7509

**Bezv Gennadii V.** – PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (063) 262-57-03. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0003-1257-4290

**Piskun Alina O.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (093) 680-82-58. E-mail [admission@vsmu.vinnica.ua](mailto:admission@vsmu.vinnica.ua)  
ORCID: 0000-0002-1466-716X

**Bodnarchuk Olesia V.** – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (097) 729-93-77. E-mail [damz@ukr.net](mailto:damz@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-6364-5733

## ПОСИЛАННЯ

- Zaporozhan VM, Halych SR, Konkov DG, vynakhidnyk. Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet im. M.I. Pyrohova, patentovlasnyk. Sposib doklinichnoi diahnozyky hestatsiinoi endotelopatii [The method for preclinical diagnosis of gestational endotheliopathy]. Patent Ukrainy № 71862 A. 2012 Cherv 25. Ukrainya.
- Konkov DG. Patohenez ta profilaktyka perynatalnykh vtrah, shcho obumovleni endotelialnoiu dysfunksiieiu [The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction]. [avtoreferat]. Vinnytsia: Vinnyts. nats. med. un-t im. M. I. Pyrohova; 2015. 37 s.
- Borzenko IB, Konkov DH, Lazurenko W, Bilyi YeYe. Rol markeriv hestatsiinoi endotelopatii v rozvytku platsentarnoi dysfunksii [The role of markers of gestational endotheliopathy in the development of placental dysfunction]. Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2019;47(7):36-9.
- Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislapiolohovomu periodi» [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period]. 2022. Nakaz № 151. 2022 Sich 24. Kyiv: MOZ; 2022. 56 s.
- Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, Leon-Rios XA, Rivero-Blanco T, Perez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. Midwifery. 2020;87:102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.
- Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, T Lyons J, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2018;35(2):160-72. doi: 10.1111/dme.13523.
- Belkaniya GS, Dilenyay LR, Konkov DG, Martusevich AK, Puchalska LG. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of patho-logical anthropology. J Physiol Anthropol. 2021;40(1):9. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2.
- Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian Med News. 2019;11(296):131-4.
- Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen Vi, Hastie R, Parry LJ, et al. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. EBioMedicine. 2019;41:636-48. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.013.
- Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen TV, Tuohy L, et al. Combining metformin and sulfasalazine additively reduces the secretion of antiangiogenic factors from the placenta: Implications for the treatment of preeclampsia. Placenta. 2020;95:78-83. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.010.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Binder NK, Walker SP, Cannon P, et al. Effects of pravastatin on human placenta, endothelium, and women with severe preeclampsia. Hypertension. 2015;66(3):687-97;discussion 445. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05445.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Kaitu'u-Lino TJ. Effects of simvastatin, rosuvastatin and pravastatin on soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sENG) secretion from human umbilical vein endothelial cells, primary trophoblast cells and placenta. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:117. doi: 10.1186/s12884-016-0902-3.
- Brownfoot FC, Tong S, Hannan NJ, Hastie R, Cannon P, Tuohy L, et al. YC-1 reduces placental sFlt-1 and soluble endoglin production and decreases endothelial dysfunction: A possible therapeutic for preeclampsia. Mol Cell Endocrinol. 2015;413:202-8. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.033.
- Cluver C, Walker SP, Mol BW, Hall D, Hiscock R, Brownfoot FC, et al. A double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of metformin to treat preterm pre-eclampsia (PI2 Trial): study protocol. BMJ Open. 2019;9(4):e025809. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025809.
- Cluver CA, Hannan NJ, Van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.
- Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(6):720.e1-720.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.038.
- Costantine MM, West H, Wisner KL, Caritis S, Clark S, Venkataraman R, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Centers (OPRC) Network, Bethesda, MD. A randomized pilot clinical trial of pravastatin versus placebo in pregnant patients at high risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(6):666.e1-666.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.018.
- De Almeida LGN, Young D, Chow L, Nicholas J, Lee A, Poon M-C, et al. Proteomics and metabolomics profiling of platelets and plasma mediators of thrombo-inflammation in gestational hypertension and preeclampsia. Cells. 2022;11(8):1256. doi: 10.3390/cells11081256.
- De Alwis N, Beard S, Mangwiro YT, Binder NK, Kaitu'u-Lino TJ, Brownfoot FC, et al. Pravastatin as the statin of choice for reducing pre-eclampsia-associated endothelial dysfunction. Pregnancy Hypertens. 2020;20:83-91. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.004.
- Eddy AC, Howell JA, Chapman H, Taylor E, Mahdi F, George EM, et al. Biopolymer-delivered, maternally sequestered NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B) inhibitory peptide for treatment of preeclampsia. Hypertension. 2020;75(1):193-201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13368.
- Everett TR, Wilkinson IB, Mahendru AA, McEnery CM, Garner SF, Goodall AH, et al. S-Nitrosoglutathione improves haemodynamics in early-onset pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):660-9. doi: 10.1111/bcp.12379.
- Feig D. Meta-analysis suggests that metformin may reduce pre-eclampsia compared with insulin use during pregnancy. BMJ Evid Based Med. 2019;24(2):72-3. doi: 10.1136/bmjebm-2018-110975.
- Furuhashi F, Tanaka H, Maki S, Tsuji M, Magawa S, Kaneda MK, et al. MIE Study Group. Tadalafil treatment for preeclampsia (medication in preeclampsia; MIE): a multicenter phase II clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(22):3709-15. doi: 10.1080/14767058.2019.
- Gubensek J, Ponikvar R, Premru Srsen T, Vodusek VF, Moertl MG, Lucovnik M, et al. Therapeutic plasma exchange and dextran-sulfate plasma adsorption as extracorporeal treatments of extremely preterm preeclampsia with fetal growth restriction. J Clin Apher. 2021;36(4):595-605. doi: 10.1002/jca.21899.
- Haase N, Foster DJ, Cunningham MW, Bercher J, Nguyen T, Shulga-Morskaya S, et al. RNA interference therapeutics targeting angiotensinogen ameliorate preeclampsia phenotype in rodent models. J Clin Invest. 2020;130(6):2928-42. doi: 10.1172/JCI99417.
- Hannan NJ, Binder NK, Beard S, Nguyen T-V, Kaitu'u-Lino TJ, Tong S, et al. Melatonin enhances antioxidant molecules in the placenta, reduces secretion of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT) from primary trophoblast but does not rescue endothelial dysfunction: An evaluation of its potential to treat preeclampsia. PLoS One. 2018;13(4):e0187082. doi: 10.1371/journal.pone.0187082.

27. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, et al. Proton pump inhibitors and preeclampsia risk among 157720 women. *Hypertension*. 2019;73(5):1097-1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12547.
28. Hastie R, Brownfoot FC, Pritchard N, Hannan NJ, Cannon P, Nguyen V, et al. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1) secretion. *Hypertension*. 2019;73(3):659-670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300.
29. Hawkes N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. *BMJ*. 2018;362:k3247. doi: 10.1136/bmj.k3247.
30. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021, Report No.: 21-05274-EF-1.
31. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, et al. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res*. 2018;65(3):e12508. doi: 10.1111/jpi.12508.
32. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy [Internet]. Queensland Clinical Guidelines: Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland); 2021. 36 p. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf).
33. Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33(6):649-58. doi: 10.1111/fcp.12501.
34. Jia X, Zhang R, Guo J, Yue H, Liu Q, Guo L, et al. Resveratrol supplementation prevents hypertension in hypertensive pregnant rats by increasing sodium excretion and serum nitric oxide level. *Int J Hypertens*. 2020;2020:4154010. doi: 10.1155/2020/4154010.
35. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, Thilaganathan B, Khalil A. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(6):706-14. doi: 10.1002/uog.19084.
36. Kinshella MW, Sarr C, Sandhu A, Bone JN, Vidler M, Moore SE, et al. PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG*. 2022. doi: 10.1111/1471-0528.17222.
37. Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. *Actual Questions Modern Gynecol Perinatol*. 2018;4:25-9.
38. Konkov DG, Zaporozhan VM, Grinevich VN. Abnormal spiral artery remodeling in the decidual segment during gestational endotheliopathy. *Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences*. Vienna: East West, Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH; 2014, p. 76-81.
39. Kräker K, O'Driscoll JM, Schütte T, Herse F, Patey O, Golic M, et al. Statins reverse postpartum cardiovascular dysfunction in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2020;75(1):202-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13219.
40. Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Pravastatin for preeclampsia: From animal to human. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1255-62. doi: 10.1111/jog.14295.
41. Lai T, Wu M, Liu J, Luo M, He L, Wang X, et al. Acid-suppressive drug use during pregnancy and the risk of childhood asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20170889. doi: 10.1542/peds.2017-0889.
42. Lam GK, Hopoate-Sitake M, Adair CD, Buckalew VM, Johnson DD, Lewis DF, et al. Digoxin antibody fragment, antigen binding (Fab), treatment of preeclampsia in women with endogenous digitalis-like factor: a secondary analysis of the DEEP Trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):119.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.010.
43. Langston-Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, Wallace EM. Prolong: a double-blind randomised placebo-controlled trial of broccoli sprout extract in women with early onset preeclampsia. *A clinical trial protocol*. *BMJ Open*. 2019;9(10):e027493. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027493.
44. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, Dagklis T, Vosnakis C, Nounopoulos E, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension*. 2014;63(5):e118-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03115.
45. Lemoine E, Thadhani R. Affordable preeclampsia therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(2):85-87. doi: 10.1016/j.tips.2018.12.007.
46. Li F, Fushima T, Oyanagi G, Townley-Tilson HWD, Sato E, Nakada H, et al. Nicotinamide benefits both mothers and pups in two contrasting mouse models of preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13450-5. doi: 10.1073/pnas.1614947113.
47. Li L, Yang H, Chen P, Xin T, Zhou Q, Wei D, et al. Trophoblast-targeted nanomedicine modulates placental sFLT1 for preeclampsia treatment. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:64. doi: 10.3389/fbioe.2020.00064.
48. Li Q, Yin L, Si Y, Zhang C, Meng Y, Yang W. The bioflavonoid quercetin improves pathophysiology in a rat model of preeclampsia. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110122. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110122.
49. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O, et al. Future cardiovascular disease risk for women with gestational hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.
50. Lokki AI, Haapio M, Heikkinen-Eloranta J. Eculizumab treatment for postpartum HELLP syndrome and aHUS-Case Report. *Front Immunol*. 2020;11:548. doi: 10.3389/fimmu.2020.00548.
51. Ma'ayeh M, Rood KM, Kniss D, Costantine MM. Novel Interventions for the Prevention of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(2):17. doi: 10.1007/s11906-020-1026-8.
52. Makris A, Yeung KR, Lim SM, Sunderland N, Heffernan S, Thompson JF, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates. *Hypertension*. 2016;67(6):1263-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07286.
53. Manz XD, Albers HJ, Symersky P, Aman J, Van der Meer AD, Harm Jan Bogaard, et al. In vitro microfluidic disease model to study whole blood-endothelial interactions and blood clot dynamics in real-time. *J Vis Exp*. 2020;(159). doi: 10.3791/61068.
54. Marshall SA, Leo CH, Girling JE, Tare M, Beard S, Hannan NJ, et al. Relaxin treatment reduces angiotensin II-induced vasoconstriction in pregnancy and protects against endothelial dysfunction. *Biol Reprod*. 2017;96(4):895-906. doi: 10.1093/biolre/iox023.
55. Monari F, Menichini D, Pignatti L, Basile L, Facchinetti F, Neri I. Effect of L-arginine supplementation in pregnant women with chronic hypertension and previous placenta vascular disorders receiving Aspirin prophylaxis: a randomized control trial. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(6):782-9. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04827-2.
56. Ohtsuki M, Chigusa Y, Mogami H, Ueda A, Kawasaki K, Yamaguchi K, et al. The effect of celecoxib for treatment of preterm labor on fetuses during the second trimester of pregnancy: A pilot case series. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(2):277-81. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.015.
57. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Binder N, Muto M, Senadheera SN, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017;69(3):457-68. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.
58. Onda K, Tong S, Nakahara A, Kondo M, Monchusho H, Hirano T, et al. Solfalcone upregulates the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/heme oxygenase-1 pathway, reduces soluble fms-like tyrosine kinase-1, and quenches endothelial dysfunction: potential therapeutic for preeclampsia. *Hypertension*. 2015;65(4):855-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04781.
59. Paidas MJ, Tita ATN, Macones GA, Saade GA, Ehrenkrantz RA, Triche EW, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the pharmacokinetics, safety and efficacy of recombinant antithrombin versus placebo in preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):739.e1-739.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.004.
60. Piskun A, Konkov D, Lastovetska O. Patomorphological changes in placenta in women with early and late preeclampsia. In: *The proceedings of the 27th bi-annual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG; 2020 May 14-16; Bergen. Bergen (Norway); 2020*, p. 26495.
61. Ponmozhi G, Keepanasseril A, Mathaiyan J, Manikandan K. Nitric Oxide in the Prevention of Pre-eclampsia (NOPE): a double-blind randomized placebo-controlled trial assessing the efficacy of isosorbide mononitrate in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(Suppl 2):103-110. doi: 10.1007/s13224-018-1100-1.
62. Rahnamaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(2):173-82. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
63. Ramma W, Ahmed A. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014;101-102(100):153-60. doi: 10.1016/j.jri.2013.12.120.
64. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
65. Regal JF, Burwick RM, Fleming SD. The complement system and preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(11):87. doi: 10.1007/s11906-017-0784-4.
66. Reijnders D, Liu CC, Xu X, Zhao AM, Olson KN, Butler SD, et al. Celecoxib restores angiogenic factor expression at the maternal-fetal interface in the BPH/5 mouse model of preeclampsia. *Physiol Genomics*. 2018;50(5):385-92. doi: 10.1152/physiolgenomics.00115.2017.
67. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Hautz JC, Leveno KJ, Pearson GD, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282-91. doi: 10.1056/NEJMoa0908056.
68. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, Suzuki T, et al. Some-

- prazole during pregnancy and lactation: esomeprazole levels in maternal serum, cord blood, breast milk, and the infant's serum. *Breastfeed Med.* 2020;15(9):598-601. doi: 10.1089/bfm.2020.0175.
69. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, Van den Meiracker AH, Visser W, Jan Danser AH, et al. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. *Hypertension.* 2017;70(3):594-600. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09741.
70. Sandrim VC, Caldeira-Dias M, Montenegro MF. Esomeprazole to treat women with preeclampsia: possible implications in the nitric oxide homeostasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):206-7. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.008.
71. Sekimoto A, Tanaka K, Hashizume Y, Sato E, Sato H, Ikeda T, et al. Tadalafil alleviates preeclampsia and fetal growth restriction in RUPP model of preeclampsia in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;521(3):769-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.10.186.
72. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition.* 2020;39(6):1742-52. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015.
73. Simon-Tillaux N, Lecarpentier E, Tsatsaris V, Hertig A. Sildenafil for the treatment of preeclampsia, an update: should we still be enthusiastic? *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1819-26. doi: 10.1093/ndt/gfy328.
74. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. *Wiad Lek.* 2020;73(1):151-5.
75. Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2016;374(5):434-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509819.
76. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by dextran sulfate apheresis in preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):903-13. doi: 10.1681/ASN.2015020157.
77. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N, et al. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(25):1157-70. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.
78. Trapani A Jr, Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MMS. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016;128(2):253-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001518.
79. Turanov AA, Lo A, Hassler MR, Makris A, Ashar-Patel A, Alterman JF, et al. RNAi modulation of placental sFLT1 for the treatment of preeclampsia. *Nat Biotechnol.* 2018;10.1038/nbt.4297. doi: 10.1038/nbt.4297.
80. Turner JM, Russo F, Deprest J, Mol BW, Kumar S. Phosphodiesterase-5 inhibitors in pregnancy: Systematic review and meta-analysis of maternal and perinatal safety and clinical outcomes. *BJOG.* 2022. doi: 10.1111/1471-0528.17163.
81. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;342:d2901. doi: 10.1136/bmj.d2901.
82. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, Reiner Z, Sahebkar A. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021;327:59-67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006.
83. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens.* 2022. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.
84. Wang F, Cao G, Yi W, Li L, Cao X. Effect of metformin on a preeclampsia-like mouse model induced by high-fat diet. *Biomed Res Int.* 2019;2019:6547019. doi: 10.1155/2019/6547019.
85. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, et al. FACT Collaborating Group. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018;362:k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478.
86. Whigham CA, Hastie R, Hannan NJ, Brownfoot F, Pritchard N, Cannon P, et al. Placental growth factor is negatively regulated by epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling. *Placenta.* 2021;114:22-8. doi: 10.1016/j.placenta.2021.08.002.
87. Winkler K, Contini C, König B, Krumrey B, Pütz G, Zschiedrich S, et al. Treatment of very preterm preeclampsia via heparin-mediated extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.) apheresis: The Freiburg preeclampsia H.E.L.P.-Apheresis study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:136-43. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.007.
88. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
89. Xu L, Wang X, Wang C, Li W, Liu H. L-arginine supplementation improved neonatal outcomes in pregnancies with hypertensive disorder or intrauterine growth restriction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2022;41(7):1512-22. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.014.
90. Yang Y, Xu P, Zhu F, Liao J, Wu Y, Hu M, et al. The potent antioxidant MitoQ protects against preeclampsia during late gestation but increases the risk of preeclampsia when administered in early pregnancy. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(2):118-36. doi: 10.1089/ars.2019.7891.
91. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
92. Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J.* 2019;210:18-28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
93. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(6):1465-79. doi: 10.1007/s00404-021-06349-4.
94. Zarek J, Koren G. The fetal safety of statins: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):506-9. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30565-X.
95. Zhao R, Zhou L, Wang S, Xiong G, Hao L. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Food Funct.* 2022;13(1):14-37. doi: 10.1039/d1fo3033g.

*Стаття надійшла до редакції 05.04.2022. – Дата першого рішення 13.04.2022. – Стаття подана до друку 16.05.2022*