

Preeclampsia Awareness Saves Lives



PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA



PREECLAMPSIA is a disease involving the development or worsening of high blood pressure. It typically occurs during the second half of pregnancy.

ECLAMPSIA is a severe form of preeclampsia. It involves the same symptoms but is also accompanied with seizures.

DIAGNOSIS:

A healthcare provider should take a blood test, blood pressure reading, and a urine sample at each prenatal visit. If blood pressure is considered high, a urine sample is taken to be examined for the indicator protein called proteinuria. The severity of the results from both tests determine the diagnosis.



SYMPTOMS:

- high blood pressure
- extra protein in urine
- swelling of hands and feet
- headache, blurred vision, or upper right abdominal pain
- seizure with above symptoms

CAUSES:

Still unknown. Theories focus on genetics, abnormal placenta development, blood vessels disruption, and immune system.

TREATMENT:

If fetus is younger than 37 weeks,



the doctor may order bed rest for the mother to lower blood pressure and increase blood flow to the placenta

or at least 37 weeks,

the doctor may choose to deliver



WHO IS AT HIGHER RISK:

- ✓ First time mothers
- ✓ African Americans
- ✓ Mothers with preexisting high blood pressure or a BMI > 30

RISKS:

MOTHER	BABY
- may affect function of kidneys, liver, and brain	- preterm or stillbirth
- separation of placenta from uterus	- lack of oxygen and nutrients leading to developmental issues
- more likely to develop future heart diseases and hypertension	

RESEARCH:

Clinical trials are running to study various aspects of the disease:

- 1) Pravastatin for Prevention of Preeclampsia by the University of Texas
 - Testing drug pravastatin as possible treatment
- 2) Prediction of Preterm Delivery by the NICHD
 - Find biological markers predictions for developmental complications
- 3) Nulliparous Pregnancy by the NICHD
 - Comprehensive study includes a diverse group of first time mothers focusing on their effects from high blood pressure

SOURCES:

webmd.com
nichd.nih.gov
merckmanuals.com

Visual
med
visualxmed.wordpress.com
copyright 2016

Сучасні аспекти предиції та превенції пеекламписії

Коньков Д.Г.

д.мед.н., кафедра акушерства і гінекології №1

ВНМУ ім.М.І.Пирогова

- Розповсюдження: 2-8 %, усіх вагітностей, 10 000 000 випадків щорічно.
- **76 000** жінок помирає від ПЕ щорічно (**210** щодня);
- **500 000** дітей народжених від матерей із ПЕ помирає щорічно (**1380** щодня);
- перинатальна захворюваність від 463 до 780 ‰.
- витрати понад 2,18 млрд.\$ протягом року після народження у жінок із ПЕ.

Епідеміологія прееклампсії

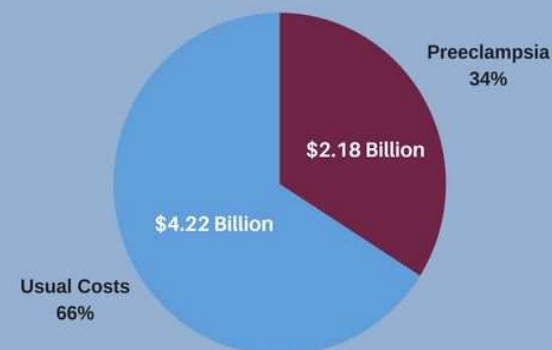
Affects **5-8 percent** of all pregnancies



A leading cause of maternal and infant mortality with nearly **76,000** maternal and **500,000** infant deaths each year worldwide

Occurs during pregnancy AND postpartum and affects the mother and baby

Cost Burden of Preeclampsia Pregnancies
For first 12 months after delivery in U.S.



\$6.4 Billion Total Obstetric Costs includes
\$2.18 Billion Burden of Preeclampsia

Infographic provided by Preeclampsia Foundation

ПЕ – ризик виникнення ССЗ.

АГ - ВР 3,70, 95% ДІ 2,70 - 5,05,
після 14,1 років;

ІХС - ВР 2,16, 95%, ДІ 1,86-2,52,
після 11,7 років;

Інсульт - ВР 1,81, 95%, ДІ 1,45-
2,27 після 10,4 років;

ВТЕ - ВР 1,19, 95%, ДІ 1,37 - 2,33
через 4,7 років.

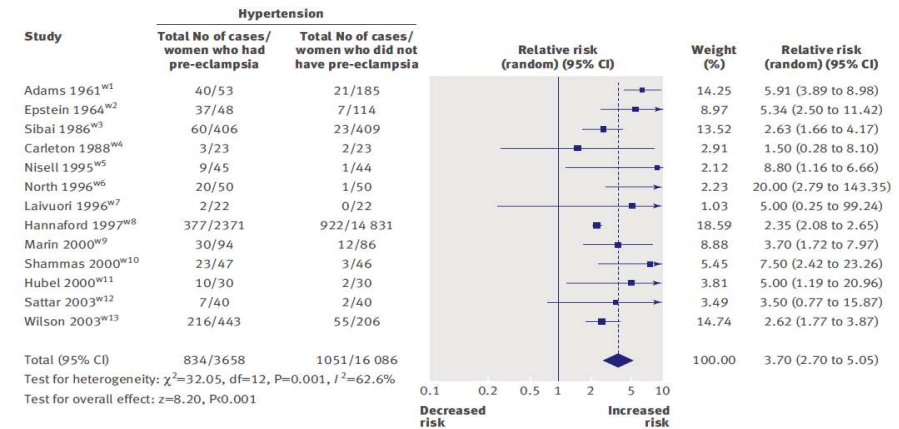


Fig 2 | Pre-eclampsia and risk of hypertension in later life

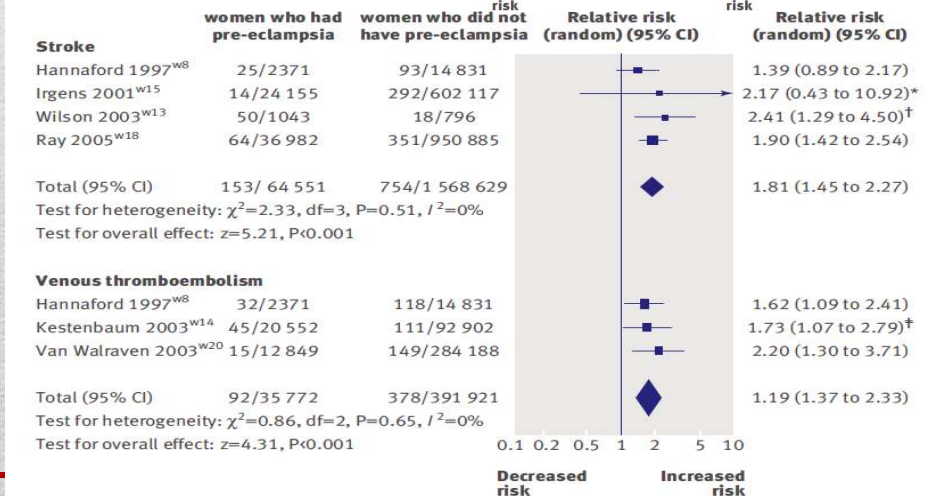
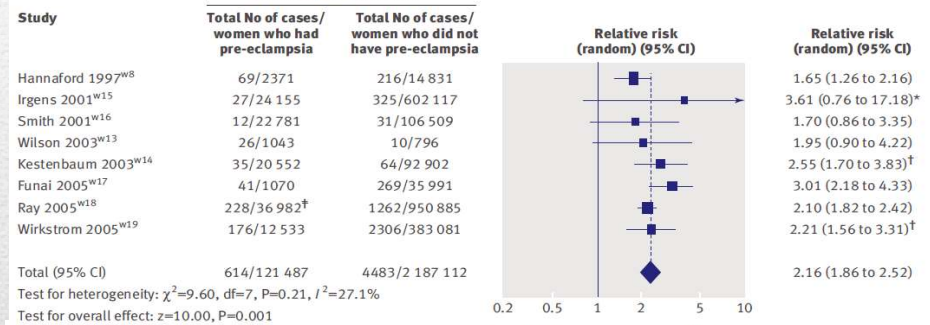
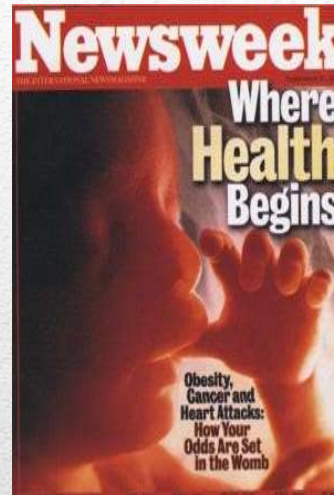


Fig 5 | Pre-eclampsia and risk of fatal and non-fatal stroke and thromboembolism in later life.

Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis

Прееклампсія і ризик захворювань у дитини

Збільшення ризику в 20 років для ...



Гіпертензія

BP: 6.25 (1.96 -19.96)

BP: 6.63 (1.17- 37.57)

BP: 6.74 (1.25 - 36.29)



Надмірна вага/ Ожиріння

BP 1.68 (1.18 - 2.39)

BP 1.62 (1.05 - 2.52)

BP 1.59 (1.02 - 2.48)


& ризику пов'язані із народженням:

& соціальні ризику:


& ризику пов'язані із здоров'ям з 20 р.

"PRE" ECLAMPSIA


P **PROTEINURIA**
визначається ≥ 300 мг білка в добовій порції сечі або співвідношення протеїн (мг) / креатинін (ммоль) у добовій порції сечі $\geq 30/$



R **RISING BLOOD PRESSURE**
САТ ≥ 140 мм.рт.ст. та ДАТ ≥ 90 мм.рт.ст. при дворазовому вимірі з інтервалом більше ніж 4 години або САТ ≥ 160 мм.рт.ст. та ДАТ ≥ 110 мм.рт.ст., при разовому.



E **EDEMA**
Діагностично значущими є генералізовані набряки або такі, що виникли раптово.



Провідний синдром – гіпертензія !

How is preeclampsia diagnosed?

Preeclampsia is diagnosed in pregnant women who have developed¹:

Hypertension

Defined as a blood pressure of greater than or equal to 140/90, after 20 weeks of gestation with previously normal blood pressure.

AND

New onset of proteinuria or any severe features including:

Thrombocytopenia + Impaired liver function
Renal insufficiency + Pulmonary edema
Severe abdominal pain + Visual or cerebral disturbances

The onset of preeclampsia may be silent and only detected during routine prenatal screening of blood pressure. Severe preeclampsia symptoms may also include severe headache, visual disturbances, altered mental state, edema and abdominal pain.



Headache



Visual disturbances

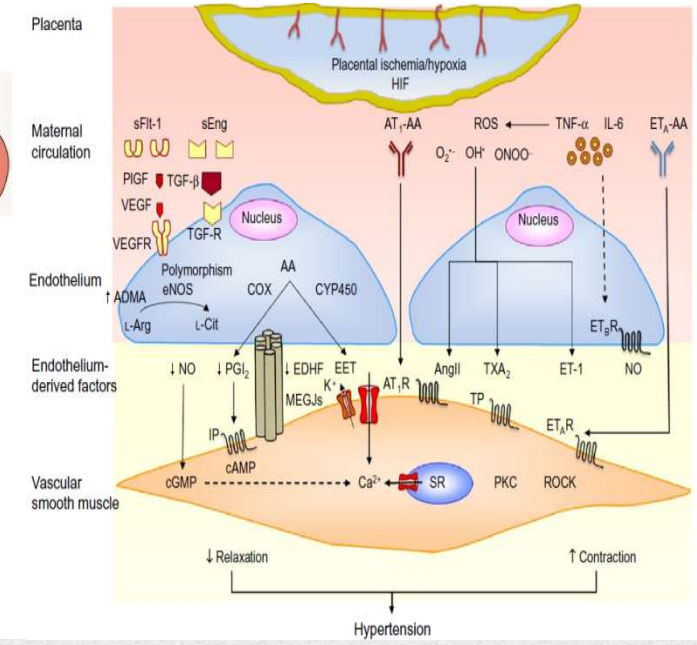
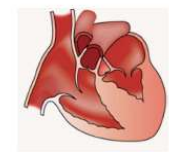
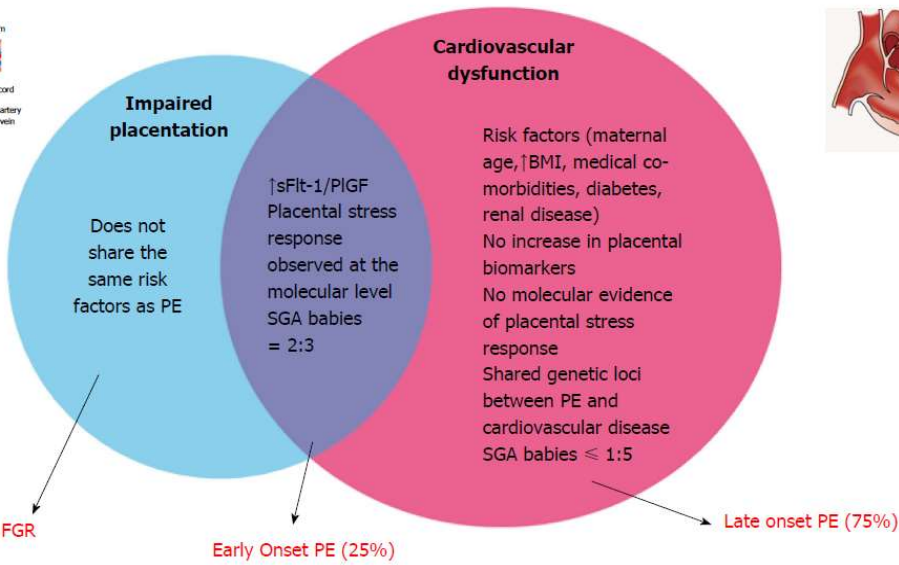
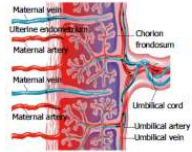


Altered mental state



Abdominal pain

The dual aetiology of Preeclampsia

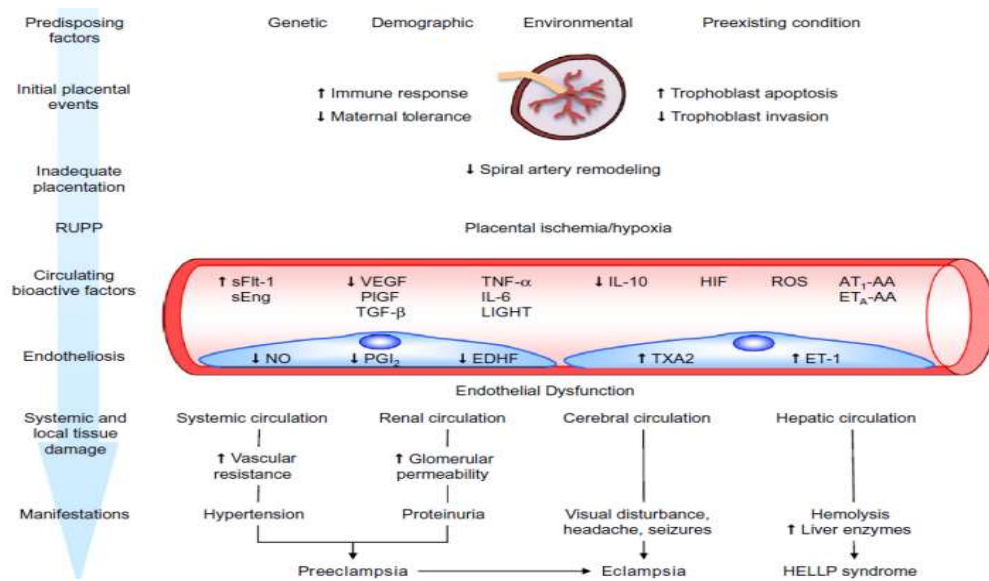


Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx> DOI: 10.5317/wjog.v4.i4.77

ISSN 2218-6220 (online) © 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

MINIREVIEWS

Preeclampsia - What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both?



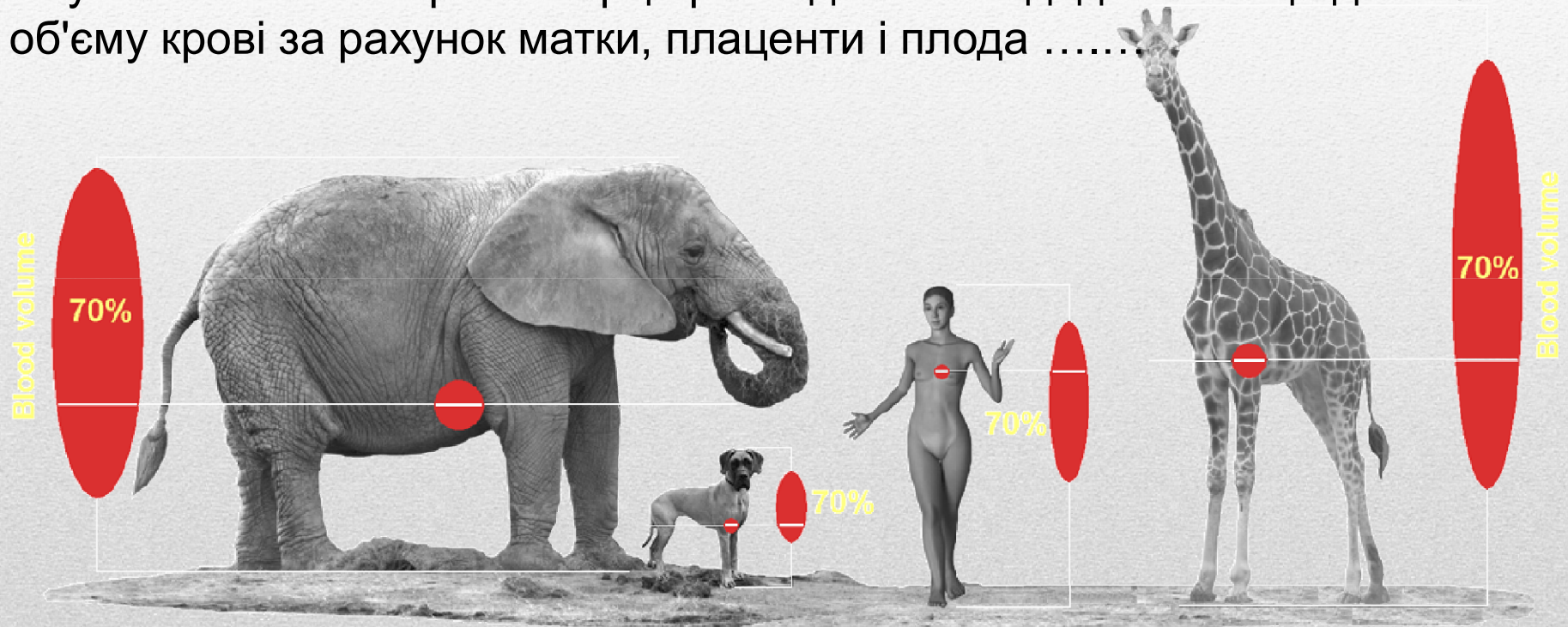
Порушення плацентарної перфузії передусь розвитку плацентарної дисфункції...

Basky Thilaganathan: Perspectives, UOG 2017

Під час вагітності

... посилення принципово іншого розподілу внутрішньосудинного об'єму крові у людини на відміну від всіх проноградних тварин ...

... у вагітних нижче рівня серця розподіляється додатково ще до 10% об'єму крові за рахунок матки, плаценти і плода


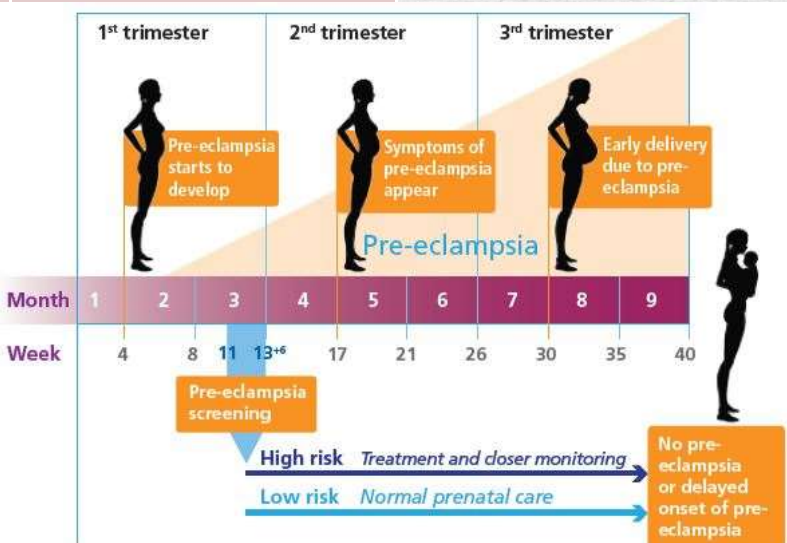


... а все разом створює колосальне навантаження на кровообіг та серце матері, яка виношує вагітність, переважно у вертикальному положенні тіла ...



Прееклампсія – клінічно-маніфестована форма гестаційної ендотеліопатії

Предиктори преєклампсії

Фактори високого ризику розвитку преєклампсії	Фактори помірного ризику розвитку преєклампсії	Фактори низького ризику розвитку преєклампсії	
<p>цукровий діабет 1 або 2 типу; хронічна гіпертензія або виникнення гіпертензивних розладів під час попередньої вагітності; хронічна хвороба нирок; аутоімунні захворювання (СЧВ, АФС); багатоплідна вагітність.</p>	<p>перша вагітність; вік ≥ 35 років; індекс маси тіла (ІМТ) більше при першому відвідуванні $30 \text{ кг} / \text{м}^2$; сімейна історія преєклампсії (мати або сестра); соціально-демографічні характеристики (афро-американська раса, низький соціально-економічний статус); персональні фактори.</p>	<p>попередні неускладнені пологи</p>	

US Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: Preventive Medication. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/Recommendati...> Accessed May 16, 2017.

Нові та потенційні предиктори прееклампсії*

Анамнестичні маркери			Біохімічні та клінічні маркери I, II та III триместрів
Сімейний анамнез	Анамнез	Теперішня вагітність	
Вік вагітної ≥ 40 років Сімейна прееклампсія (мати, сестра); Раннє виникнення захворювань серцево-судинної системи в сім'ї; Етнічна група: афроамериканці, азіати півдня, змішаний шлюб.	ПЕ при попередній вагітності Антифосфоліпідний синдром Гіпертензія (діастолічний АТ ≥ 90 мм рт. ст.) Хвороби нирок або протеїнурія; Цукровий діабет; Мала вага при народженні та / або передчасні пологи Не палить; Спадкові тромбофілії Підвищений рівень тригліцеридів; Використання кокаїну і метамфетаміну. Попередній викидень в <10 тижнів з тим же партнером; ІМТ ≥ 35 кг/м ²	Багатоплідна вагітність; Кровотеча у ранньому терміні вагітності; Перша вагітність; Інтервал між вагітностями ≥ 10 років або < 2 років; САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. ДРТ; Новий партнер; Коротка тривалість статевих відносин; Гестаційна трофобластична хвороба. Надмірна прибавка ваги при вагітності; Інфекції під час вагітності (інфекції сечовидільних шляхів, захворювання періодонта).	I триместр МАУ ≥ 5 мг/ммоль; ↓ ЕЗВД; Аномальні рівні скринінгових маркерів I триместру (РАРР, ХГЛ, РІGF); ↑ цистатин С; ↑ MMP-7. II та III триместри Гестаційна гіпертензія Аномальні рівні скринінгових маркерів II триместру (АФП, ХГЛ, ІnhA, естріол); Аномальні показники швидкості кровотока у матковій артерії ЗРП; Підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF та PAI-1/PAI-2; ↑ фактора Віллебранда; ↑ лептину; ↓ PP-13; ↑ ендогліну; ↑ АДМА та гомоцистеїн; ↑ гіпоксія-індуцибельної мікроРНК-210.

*- клінічна значущість наведених у таблиці факторів ризику прееклампсії на сьогоднішній день обговорюється.

Практичні рекомендації, у разі наявності у пацієнтки одного або більше з цих факторів ризику поки не вироблені.

Наведені вище фактори ризику прееклампсії можуть бути використані для кількісного розрахунку ризику.

Резюме ключових відмінностей при оцінці плацентарних та серцево-судинних параметрів при ранній та пізній прееклампсії



*World J
Obstet
Gynecol 2015
November 10;
4(4): 77-85*

	Рання ПЕ	Пізня ПЕ
СЗРП	↑↑↑	↑
PIGF	↓	↔
sFlt-1	↑	↔
PAPP-A	↓	↔
IP у маткових артеріях	↑↑↑	↑/↔
Інші молекулярні маркери	↑	↔
Ознаки гіперперфузії плаценти	↑↑	↑/↔
Гемодинаміка - кардіальний індекс	↓	↔
Загальна судинна резистентність	↑↑	↑
Лівий шлуночек - концентрична ремодуляція	↑↑	↑↑
Лівий шлуночек - концентрична гіпертрофія	↑	↓
Діастолічна функція	↓↓	↓
Систолічна функція	↓	↔

Maternal age years

Maternal weight kg

Maternal height cm

Racial origin

Pre-existing diabetes mellitus type I

Chronic hypertension

Cigarette smoker in this pregnancy

Systemic lupus erythematosus

Family history of preeclampsia

Method of conception

Obstetric history

Fetal crown-rump length mm

Uterine artery PI MoM

Mean arterial pressure MoM

Maternal serum PAPP-A MoM

Maternal serum PIGF MoM

Left uterine artery PI

Left uterine artery PSV cm/s

Right uterine artery PI

Right uterine artery PSV cm/s

Mean uterine artery PI

Maternal weight kg

Racial origin

Fetal crown-rump length mm

	Left arm			Right arm		
	Systolic BP	Diastolic BP	MAP	Systolic BP	Diastolic BP	MAP
<input type="text"/> MoM	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/> MoM	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Maternal weight kg

Maternal age years

Maternal weight kg

Racial origin

Parity

Method of conception

Cigarette smoker

Diabetes mellitus

Fetal crown-rump length mm

PIGF pg/mL

Edad gestacional	<input type="text" value="33"/> s <input type="text" value="1"/> d
Disnea/ Dolor torácico (0/1)	<input type="text" value="0"/>
Creatinina (mg/dL)	<input type="text" value="0.56"/>
Plaquetas(x10 ⁹)	<input type="text" value="168"/>
AST (IU/L)	<input type="text" value="19"/>
Saturación oxígeno (%)	<input type="text" value="100"/>

Probabilidad resultado materno adverso:

0%

Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. Lancet. 2011 Jan 15;377(9761):219-27.

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>
<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>



Primary Prevention of Preeclampsia

I. Не фармакологічні
Денний відпочинок
4 год/добу



Може зменшити ризик ПЕ для жінок з нормальним АТ

(level 2 evidence)

(Cochrane Library 2006 Issue 2:CD005939)





Жінки, які на ранніх термінах вагітності виконували аеробні вправи (30-60 хв 2-7 раз на тиж), мали значно меншу частоту гестаційних гіпертензивних розладів (5,9% проти 8,5%, ВР 0,70, 95% ДІ 0,53-0,83 7 досліджень, 2517 учасників), зокрема зниження частоти гестаційної гіпертензії (2,5% проти 4,6%, ВР 0,54, 95% ДІ 0,40-0,74, 16 досліджень, 4641 учасник) у порівнянні із контролем.

II. Харчування

1. Харчовий раціон з додаванням клітковини на ранніх термінах вагітності може знижувати ризик ПЕ

(level 2 evidence)

Prospective cohort study

Waldenström et al.

Obstet Gynecol Clin

North Am 2014; 123: 104-112



2. Додавання до раціону білка та вуглеводів не має користі

- Хоча споживання 30 г чорного шоколаду у перші три місяці вагітності призводило до зниження дАТ ($p = 0,05$), сАТ ($p < 0,0001$) та рівня ферментів печінки.



Загальний рівень холестерину та збільшення ваги не відзначалося
Висновки: щоденне споживання шоколаду з високим вмістом какао сприяє зниженню артеріального тиску, глікемії та ферментів печінки під час вагітності, не впливаючи на збільшення ваги.

A randomised controlled trial of consumption of dark chocolate in pregnancy to reduce pre-eclampsia: Difficulties in recruitment, allocation and adherence

Subashini Gnanendran, Jemma Porrett, Cindy Woods, Maryke Buttrose, Clare Jukka, Jane Hollins, Stephen Robson and Caroline de Costa
Version of Record online: 15 SEP 2017

The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(10): 1860-1867
© 2012 Informa UK, Ltd.
ISSN 1476-7058 print/ISSN 1476-4954 online
DOI: 10.3109/14767058.2012.683085

informa
healthcare

Potential effects of chocolate on human pregnancy: a randomized controlled trial

Gian Carlo Di Renzo, Eleonora Brillo, Maila Romanelli, Giuseppina Porcaro, Federica Capanna, Tomi T. Kanninen, Sandro Gerli & Graziano Clerici

Department of Obstetrics and Gynecology, Centre for Perinatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy

Препарати

Конкомінантне додавання Vit C & E

- Не профілактуює ПЕ

level 2 evidence (*Obstet Gynecol 2007 Dec;110(6):1311*)

- Може підвищувати частоту народження дітей з малою вагою тіла

level A evidence (*Hypertension in Pregnancy. 2013 ACOG*)

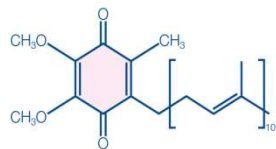


Додавання риб'ячого жиру

- *Обсерваційні дослідження*: позитивні ефекти
- {Інгібіція тробоксану A2 без дії на простагліцилін: знижує агрегацію тромбоцитів}
- *RCT*: Немає доказів ефективності для запобігання ПЕ (*Olsen et al, 2000*)
- *Високі дози*: підвищує ризик ППК (*Olafasdottir et al, 2006*).

NUTRITIONAL INTERVENTIONS

Coenzyme Q10 (CoQ10)⁷



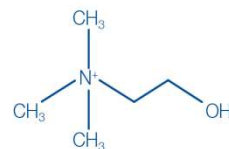
Antioxidant – reduces oxidative stress.
Improves endothelial function.

Selenium⁸



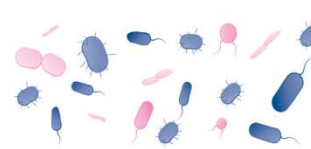
Antioxidant – reduces oxidative stress.
Low selenium status associated with increased serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFLT-1).

Choline⁹



Influences a wide array of genes and biological processes including vascular function.
Down-regulates sFLT-1.

Probiotics¹⁰



Probiotics may modify placental trophoblast inflammation, systemic inflammation and blood pressure.

Fish oil¹¹



Fish oils play a role in the regulation of sFLT-1, VEGF and PlGF.
Fish oils also display various anti-inflammatory properties.

Developing a Protocol for a Systematic Review: Folic Acid for the Prevention of Preeclampsia.

Rhodi Bulloch¹, Amy Lovell¹, Clare Wall¹, John Thompson², Lesley McCowan³

¹ Discipline of Nutrition and Dietetics, The University of Auckland ² Department of Obstetrics and Gynaecology, The University of Auckland ³ Department of Paediatrics, The University of Auckland

INTRODUCTION

Folic acid is a water soluble B vitamin important for the growth and development of the fetus¹. Folic acid supplementation is recommended by the WHO from the time that conception is planned, and should continue throughout pregnancy, for the prevention of neural tube defects.²

Epidemiological evidence suggests that folic acid may also have a role in preventing other adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, a major contributor to maternal and perinatal morbidity and mortality.³

AIM: To review the evidence of an association between maternal folic acid supplementation and preeclampsia risk

Criteria for the review were set a priori and the protocol registered on PROSPERO (CRD42015029310).⁴

METHODOLOGY

REVIEW QUESTION:

Is maternal folic acid supplementation during pregnancy associated with a lower risk of preeclampsia?

Participants:

Inclusion Criteria: Pregnant women

Exclusion Criteria: Women with known pre-existing renal or autoimmune disease

Exposure:

Folic acid supplementation

Inclusion: Studies comparing a folic acid supplementation group (with or without other micronutrients) with a non-folic acid group (with or without micronutrients)

Exclusion: Studies with no non-folic acid supplementation group for comparison

Outcome:

Preeclampsia as defined in line with internationally recognised definitions.

SEARCH STRATEGY

Multiple Databases – published studies:

OVID Medline CENTRAL
Embase AMED
CINAHL

Grey Literature – unpublished studies:

Trial Registration Database (WHO), ProQuest, Trove, EthOS, Conference Papers Index, Google

DATA SYNTHESIS, QUALITY

ASSESSMENT AND META-ANALYSIS

Data from studies will be extracted using a standardised data extraction form, including summary statistics. The Newcastle-Ottawa Scale for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies⁵ will be used to critically appraise and assess the quality of included observational studies, and the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool⁶ will be used to assess the risk of bias of included RCTs. A meta-analysis will be conducted to explore the overall effect and to investigate the heterogeneity between included studies.

REFERENCES:

1. Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *The Cochrane Library*. 2013
2. World Health Organization. Prevention of neural tube defects. In: *Standards for maternal and neonatal care*. Geneva: World Health Organization; 2007
3. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011;25(4):449-462. 2003; 77-94.
4. www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/
5. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. Ottawa, Ontario: Ottawa Hospital Research Institute; 2008
6. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions*. Vol 5. Wiley Online Library; 2008.

FLOW OF STUDY SELECTION:

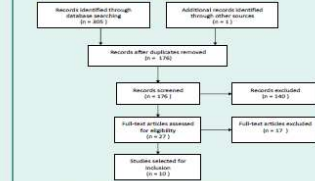


Figure 1: Study Selection for the Systematic Review

NEXT STEPS:

The authors hope that the results of this systematic review will:

1. Identify research gaps in the area of maternal folic acid supplementation and preeclampsia
2. Provide insight into the level of evidence of an association between folic acid supplementation and the prevention of preeclampsia, and
3. Inform folic acid supplementation policy in pregnancy.



MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

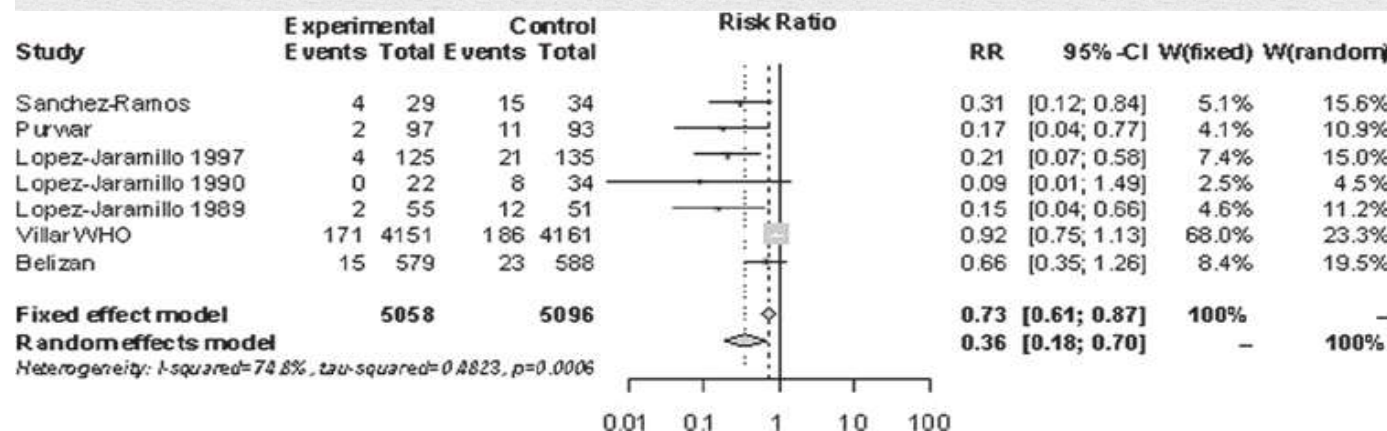
Рекомендовано із встановленим благотворним ефектом під час вагітності - періконцептуальне та постійне використання фолат-містких полівітамінів

Проте

Чи може використання фолієвої кислоти під час вагітності запобігти виникненню гестаційної гіпертензії / пreekлампсії залишається НЕВИЗНАЧЕНИМ

Effect of folic acid supplementation during pregnancy on gestational hypertension/preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / Xiaolin Hua, Jiewen Zhang, et al // Hypertension in Pregnancy. 2016. - Vol. 35. - Iss.4.

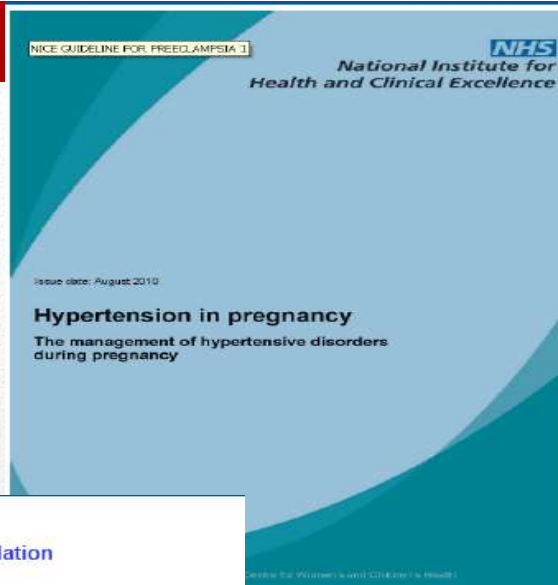
1 г кальцію рекомендується жінкам з низьким споживанням кальцію (<600 мг / д) (I-A) із 20 тижнів вагітності (під час прийому їжі) *.



*- 1 г елементарного кальцію дорівнює 2,5 г карбонату кальцію або 4 г цитрату кальцію.

Вітамін D

- Дефіцит вітаміну D - підвищений ризик ПЕ [Bodnar et al., 2007; Robinson et al., 2010]
- Vit D (від 400 до 600 МЕ / д) - 29% зниження ризику ПЕ [Haugen et al., Observation study, 2009; Nurppönen et al., 2014)
- Обмежені докази [De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD008873.]
- Вагітним жінкам, які не мають регулярного впливу сонячних променів, рекомендовано споживати 600 МЕ вітаміну D на добу.



Recommendation

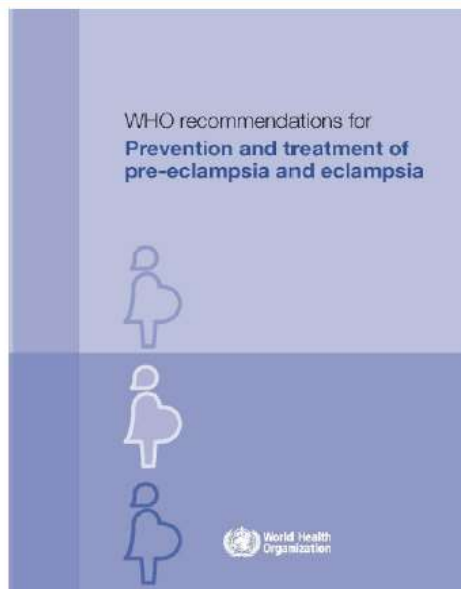
ASA 75mg/day from 12 weeks

High risk

hypertensive in previous pregnancy
 chronic renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 2+ moderate risk factor

Moderate factors

Nulliparous
 age 40+
 pregnancy interval 10+
 BMI 35+
 family history of PE
 multiple pregnancy



Recommendation

ASA 75mg/day (or nearest available) from before 20 weeks, ideally 12 weeks

High risk

PE in previous pregnancy
 renal disease
 auto-immune disease
 diabetes
 chronic hypertension
 multiple pregnancy

Comment

Not an exhaustive list but can be adapted/complemented based on local epidemiology

Annals of Internal Medicine

**LOW-DOSE ASPIRIN USE FOR THE PREVENTION OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM PREECLAMPSIA
 CLINICAL SUMMARY OF U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE RECOMMENDATION**



Population	Asymptomatic pregnant women who are at high risk for preeclampsia
Preventive Medication	Low-dose aspirin (60 to 150 mg/d) initiated between 12 and 28 weeks of gestation reduces the occurrence of preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at increased risk for preeclampsia. The harms of low-dose aspirin in pregnancy are considered to be no greater than small.
Balance of Benefits and Harms	There is a substantial net benefit of daily low-dose aspirin to reduce the risk for preeclampsia, preterm birth, and IUGR in women at high risk for preeclampsia.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF recommends that all women planning or capable of pregnancy take a daily supplement containing 0.4 to 0.8 mg (400 to 800 µg) of folic acid. This recommendation is available at www.uspreventiveservicestaskforce.org .

Препарат АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2017

VOL. 377 NO. 7

2017

ASPREE

Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia

798 учасників групи приймали аспірин 150 мг на добу з 11-14 тижня та 822 - плацебо.

Рання прееклампсія відзначалася у 13 пацієнтів (1,6%) у клінічній групі порівняно із 35 (4,3%) у групі плацебо (**ВР 0,38; 95% ДІ 0,20-0,74; P = 0,004**).

Не було виявлено значних міжгрупових відмінностей у випадках несприятливих наслідків новонароджених або інших побічних

Table 2. Outcomes According to Trial Group.

Outcome	Aspirin Group (N=798)	Placebo Group (N=822)	Odds Ratio (95% or 99% CI)*
Primary outcome: preterm preeclampsia at <37 wk of gestation — no. (%)	13 (1.6)	35 (4.3)	0.38 (0.20–0.74)

N. Engl. J. Med 2017 Jun 28;[Epub Ahead of Print], DL Rolnik, D Wright, LC Poon, N O’Gorman, A Syngelaki, C de Paco Matallana, R Akolekar, S Cicero, D Janga, M Singh, FS Molina, N Persico, JC Jani, W Plasencia, G Papaioannou, K Tenenbaum-Gavish, H Meiri, S Gizurarson, K Maclagan, KH Nicolaidis

Фармакоекономічний сенс призначення АСК

Підхід	Частота пreekлампсії	% отримують АСК	\$ збережено
No Aspirin	4.18%	0%	
ACOG	4.17%	0.35%	\$12 million
USPSTF	3.83%	23.5%	\$377 million
Universal Aspirin	3.81%	100%	\$365 million



Werner et al. 2015



Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy

Nitric oxide agents (nitric oxide donors – glycerine trinitrate; nitric oxide precursors – L-arginine)

Nitric oxide donors or precursors were compared with either placebo or no intervention. There was no statistically significant effect for (either) nitric oxide donors or precursors with regard to the effects on pre-eclampsia (RR 0.83; 95% CI 0.49 to 1.41).

One study ($n = 46$) evaluated severe pre-eclampsia. No statistically significant difference in the incidence of severe pre-eclampsia between women receiving nitric oxide precursors and those receiving placebo or no treatment was found (RR 0.10; 95% CI 0.01 to 1.87).

BMJ

RESEARCH

Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial

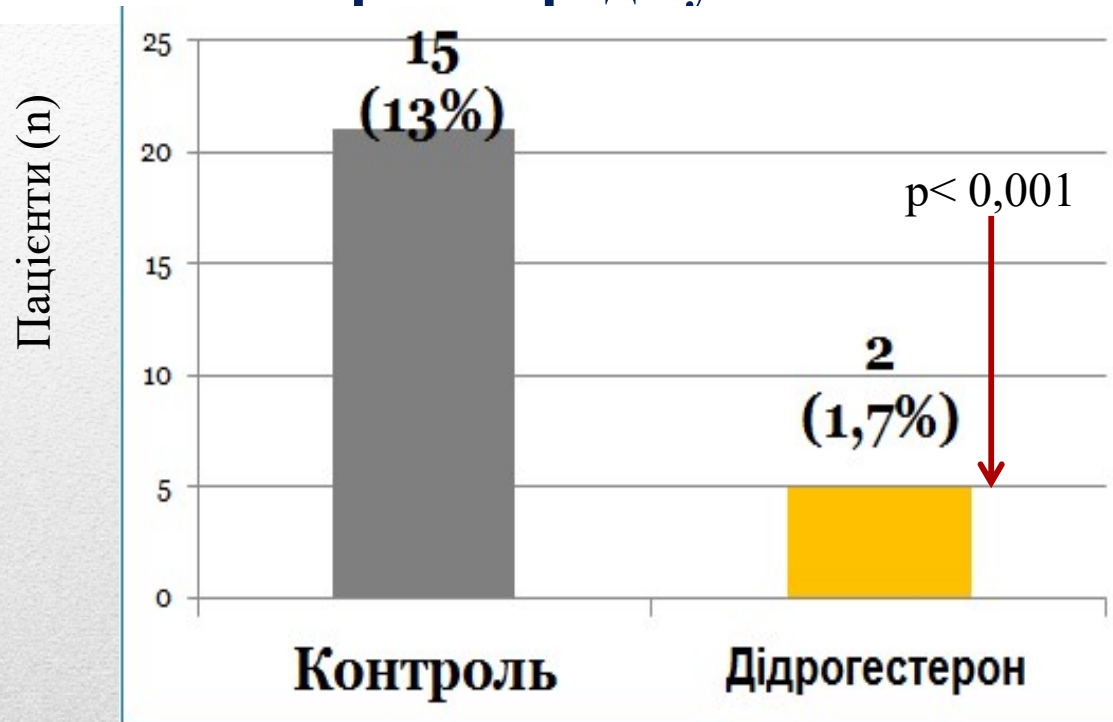
Felipe Vadillo-Ortega, professor,¹ Otilia Perichart-Perera, titular researcher,² Salvador Espino, associate professor of obstetrics and gynaecology,² Marco Antonio Avila-Vergara, associate professor of obstetrics and gynaecology,³ Isabel Ibarra, associate professor,⁴ Roberto Ahuero, professor of obstetrics and gynaecology,²

Профілактичне використання L-аргініну може покращувати материнські та перинатальні наслідки при високому ризику ПЕ.

Vadillo-Ortega F [et all], BMJ. 2011

	No (%)*			Absolute risk reduction (95%CI); relative risk (95% CI)*		
	Placebo (n=222)	L-arginine + vitamins (n=228)	Vitamins alone (n= 222)	L-arginine + vitamins v placebo	Vitamins alone v placebo	L-arginine + vitamins v vitamins alone
Primary outcome						
Pre-eclampsia or eclampsia	67 (30)	29 (13)	50 (23)	0.17 (0.12 to 0.21); 0.42 (0.28 to 0.62) (χ^2 : P<0.001)	0.07 (0.005 to 0.15); 0.74 (0.54 to 1.02) (χ^2 : P=0.052)	0.09 (0.05 to 0.14); 0.56 (0.37 to 0.85) (χ^2 : P=0.004)
Secondary outcomes						
Total preterm delivery	44 (20)	24 (11)	52 (23)	0.09 (0.05 to 0.13); 0.53 (0.33 to 0.84) (χ^2 : P=0.003)	0.03 (-0.02 to 0.09); 1.18 (0.82 to 1.68) (χ^2 : P=0.419)	0.12 (-0.08 to 0.17); 0.44 (0.28 to 0.70) (χ^2 : P<0.001)
Spontaneous preterm delivery	13 (6)	12 (5)	15 (7)	0.005 (-0.03 to 0.02); 0.89 (0.41 to 1.92) (χ^2 : P=0.631)	0.009 (-0.02 to 0.04); 1.15 (0.56 to 2.36) (χ^2 : P=0.845)	0.01 (-0.04 to 0.14); 0.77 (0.37 to 1.62) (χ^2 : P=0.386)
Caesarean section	152 (68.4)	155 (67.9)	148 (66.6)	-0.004 (-0.67 to 0.57); 0.99 (0.87 to 1.12) (χ^2 : P=0.832)	-0.01 (-0.08 to 0.04); 0.97 (0.85 to 1.10) (χ^2 : P=0.612)	0.01 (-0.04 to 0.75); 1.01 (0.89 to 1.15) (χ^2 : P=0.843)

Застосування дидрогестерону у першому триместрі суттєво знижувало частоту гестаційної гіпертензії та дистресу плода у першонароджуючих



Частота виникнення ГГ у досліджуваній групі була значно нижчою, ніж контрольній (1,7% проти 12,9%, $p = 0,001$). Частота страждання плода також була значно нижчою у досліджуваній групі порівняно з контрольною групою (4,3% проти 18,1%, $p = 0,001$).

Zainul Rashid Gynecol Endocrinol, 2014; 30(3): 217–220

Divakova T.S. 2014:

Дидрогестерон та низьки дози АСК...

1. ...у I-II триместрі гестації при плацентарних порушеннях сприяють зростанню плацентарної васкуляризації у 2,3 рази ($p < 0,01$).
2. ...нормалізують баланс проангіогенних факторів (VEGF, sVEGFR-1, PlGF).
3. ...вірогідно дозволяють знизити ризик розвитку:
 - ПЕ ($p = 0,01$);
 - СЗРП ($p = 0,04$);
 - перинатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії ($p = 0,006$);
 - асфіксії новонароджених ($p = 0,003$).

Effects of dydrogesterone and acetylsalicylic acid on placental angiogenesis in complicated pregnancies / Divakova T.S., Famina M.P.// Meditsinskie novosti. – 2014. – N 2. – P. 67–72.

Профілактика прееклампсії низькомолекулярним гепарином на додаток до аспірину: метааналіз

Roberge et al., UOG 2016

Результати

У жінок з попередньою ПЕ, LMWH із низькими дозами аспірину:

- **Виявлялася тенденція до зниження випадків ранньої ПЕ:**

- Два дослідження (n = 155), ВР, 0,14 (95% ДІ, 0,02-1,10); P = 0,06

Проте не впливало на випадки пізньої ПЕ:

- Два дослідження (n = 155), ВР, 1.20 (95% ДІ, 0.53-2.72); P = 0,65

У жінок з повторним викиднем ризику до зниження випадків ПЕ (2 дослідження (n = 211), **ВР 0,57 (95% ДІ, 0,08-4,35); P = 0,59** та СЗРП (3 дослідження (n = 337), **ВР 0,73 (95% ДІ, 0,18-2,99); P = 0,66**) не були суттєво зменшені шляхом додавання LMWH до АСК.

У жінок із попередньою ПЕ, додавання LMWH до АСК достовірно знижувало ризик розвитку ПЕ (3 дослідження (n = 379) **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,31-0,92); P = 0,03**) та СЗРП (2 дослідження (n = 363), **ВР 0,54 (95% ДІ, 0,32-0,91); P = 0,02**).

The Role of Statins in Prevention of Preeclampsia: A Promise for the Future?

Vasiliki Katsi¹, Georgios Georgountzos², Manolis S. Kallistratos^{3*}, Ioannis Zerdas⁴, Thomas Makris⁵, Athanasios J. Manolis², Petros Nihoyannopoulos⁶ and Dimitris Tousoulis⁶

¹ Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, Athens, Greece, ² School of Medicine, University of Patras, Patras, Greece, ³ Department of Cardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece, ⁴ Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece, ⁵ Department of Cardiology, Elena Venizelou Hospital, Athens, Greece, ⁶ First University Department of Cardiology, Hippokraton Hospital, University of Athens, Athens, Greece

Попередні дані дозволяють припустити, що статини можуть бути перспективною терапевтичною альтернативою для профілактики та лікування преєкламсії, проте все ще потрібні більші клінічні дослідження.

Призначення статинів на моделі ПЕ у тварин сприяє відновленню ангіогенного балансу та ендотеліальної функції

Figure 1. Meta-analysis of birth defects

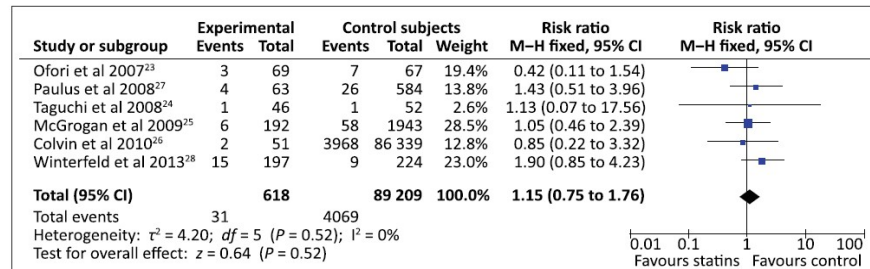
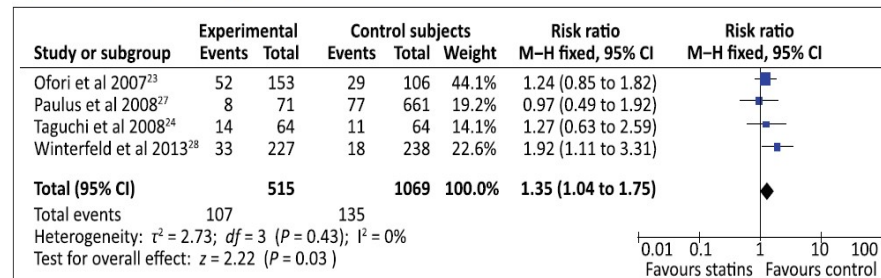


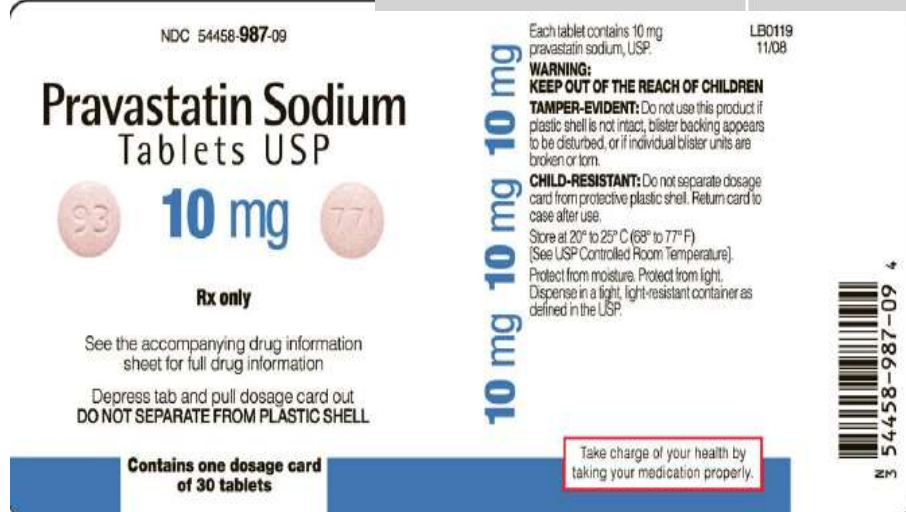
Figure 2. Meta-analysis of spontaneous abortions



Preclinical model	Agent	Results	Reference
CBA/J x DBA/2 mice	Pravastatin (20 ug/kg)	↓ sFlt-1 ↓ Hypersensitivity to Ang II ↑ VEGF	Ahmed et al., 2010
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 Restoration of glucose response in females	McDonnold et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	Regularization of impaired vestibular function, balance and coordination linked with preeclampsia	Carver et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↓ sEng ↓ Overexpression of TGF-β in placenta ↓ HIF-1α	Saad et al., 2014
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↑ eNOS in the aorta	Fox et al., 2011
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↑ PlGF ↓ Hypertension ↓ Proteinuria	Kumasawa et al., 2011
CD-1 mouse injected with adenovirus carrying sFlt-1	Pravastatin (5 mg/kg/d)	↓ sFlt-1 ↓ Contractile response to phenylephrine ↑ Vasorelaxant response to ACh	Costantine et al., 2010
C1q deficient (C1q ^{-/-}) mouse	Pravastatin (5 mg/d)	↑ VEGF ↓ sFlt-1 ↓ Albumin creatinine ratio (ACR) ↓ STAT-8 ? Matrix metalloproteinase (MMP) activity Normal aortic ring response to AngII	Singh et al., 2011
Reduced utero-placental perfusion pressure (RUPPP) rats	Pravastatin (1 mg/kg/d)	↓ MAP ↓ sFlt-1 ↑ VEGF ↓ sFlt-1/VEGF ratio ↓ Thiobarbituric acid reactive substances ↑ Total antioxidant capacity ↓ Endothelial tube formation No effect on HO-1 expression	Bauer et al., 2013

Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial

	Pravastatin	Placebo
Прееклампсія	0	4 (3 with SF)
Тередчасні пологи	1	5
СЗРП	0	1
NICU	2	5
Аномалії плода	Hypospadias	Polydactyly
	Coarctation of the aorta	Ventriculomegaly
Ускладнення у матері	none	Postpartum hysterectomy 2/2 to placenta previa and atony



Перспективні результати - обґрунтовано збільшення кількості досліджень, оцінка дози Потенціал може бути більш ефективним, ніж аспірин

Costantine et al. 2016

Pravastatin for Prevention of Preeclampsia

Очікуване зарахування:	40
Початок дослідження:	August 2012
Очікувана дата завершення дослідження:	April 2019
Очікувана дата первинного завершення:	December 2018 (дата останнього збору даних для вимірювання первинного результату)

Критерії включення:

Задokumentована історія попередньої важкої ПЕ в будь-якій з двох вагітностей, що передують поточній, і вимагають розродження через 34 закінчених тижня або менше вагітності.

18 років або старше з можливістю дати інформовану згоду

Одноплодова вагітність

Нормальна концентрація трансаміназ в сироватці крові (ALT і AST) за останні 6 місяців

Гестаційний вік між 12 тижнів+0 до 16 тижнів+6 на підставі клінічної інформації та підтверджено УЗД за процедурою дослідження

Вагітні жінки будуть розділені на дві когорти. Кожна когорта отримає одну з наступних доз таблеток: 10 мг або 20 мг. 31

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01717586
The University of Texas Medical Branch, Galveston

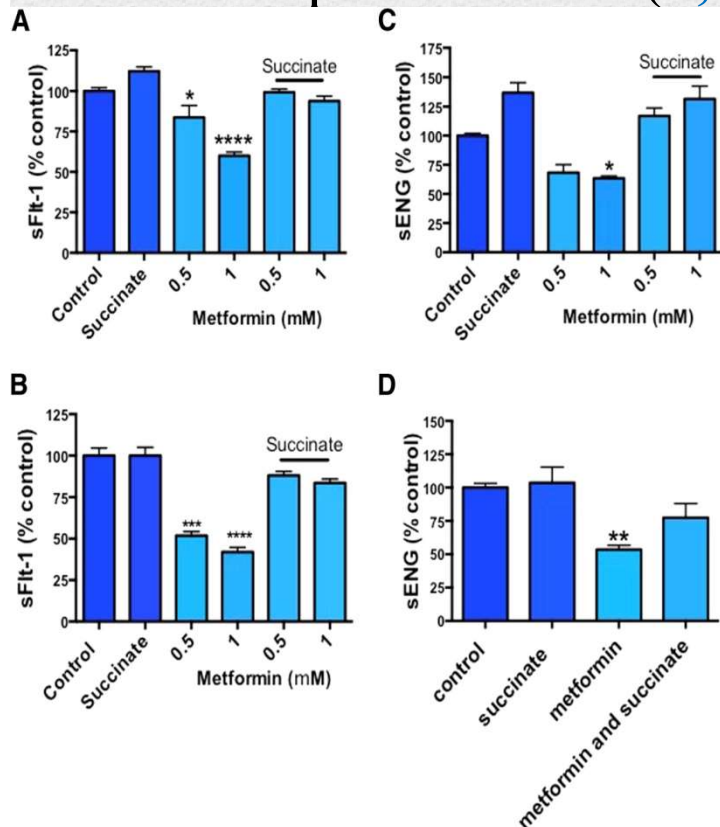
Метформін

Syngelaki A et al. використовували метформін в дозі 3,0 г на добу у вагітних з ожирінням без цукрового діабету.

У кожній групі було 225 жінок.

Результати

- збільшення маси тіла (**4.6 (основна група) в порівнянні з 6.3 кг (група плацебо); $P < .001$**);
- частота преєклампсії (**3,0% проти 11,3%, $P < 0,001$**).



N Engl J Med. 2016; 374:434-443

Метформін знижує ендотеліальну дисфункцію, підвищує вазодилатцію в артеріях та індукує ангиогенез. **Метформін** має потенціал по профілактиці або лікування преєклампсії для зменшення тягаря цього небезпечного ускладнення вагітності.

Fiona C. Brownfoot et al. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2016; 214; 3: 356.e1-356.e15

Take Home Message

1. За останні роки, у світі, відзначається тенденція на зростання випадків ПЕ.
2. За механізмом розвитку патології вагітності слід розрізняти ранню ПЕ (до 34 тижнів) та пізню (після 34 тижнів).
3. На даний час не існує ідеальних предикторів ПЕ. Доцільно використовувати анамнестичні фактори ризику, а в перспективі - комбіновані тести.
4. Єдиним препаратом, із доказаною ефективністю та виразним фармакоекономічним ефектом – АСК 100 мг на добу з 12 тижнів до 36 тижнів вагітності (перед сном). Найбільш перспективним, у майбутньому, засобом превенції слід вважати статини.
5. Прееклампсія є незалижним фактором ризику виникнення ІХС, АГ, інсульту та ВТЕ.



Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
ГО «Українська асоціація медичних
освітніх симуляційних технологій»

Науково-практична конференція
із міжнародною участю



**«МЕДИЧНА СИМУЛЯЦІЯ –
ПОГЛЯД У МАЙБУТНЄ»**

+38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08

2 лютого 2018 року
м.Вінниця

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і
гінекології НАМН України»,
ГО «Українська асоціація медичних
освітніх симуляційних технологій»

**Науково-практична
конференція із
міжнародною участю**



**10-11 травня 2018 року
м.Вінниця**

ТЕЛЕФОНИ: +38 068 711 22 08
+38 067 935 12 12
+38 093 962 74 08

**Д
Я
К
У
Ю

З
А

У
В
А
Г
У**

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЗБЕРЕЖЕННЯ
ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ**

