



**Vilniaus  
universitetas**

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

**MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicinos studijų programa

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Aistė Jurkonytė, 6 kursas, 8 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Preeklampsijos profilaktika aspirinu**

**Preeclampsia Prevention With Aspirin**

Darbo vadovas

Profesorė Diana Ramašauskaitė

Klinikos vadovas

Profesorė Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2025

Studentės elektroninio pašto adresas – [aiste.jurkonyte@mf.stud.vu.lt](mailto:aiste.jurkonyte@mf.stud.vu.lt)

## TURINYS

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. SANTRAUKA.....                                                                       | 4  |
| 2. SUMMARY .....                                                                        | 5  |
| 3. RAKTAŽODŽIAI .....                                                                   | 6  |
| 4. PADĖKA .....                                                                         | 6  |
| 5. INTERESŲ KONFLIKTAS .....                                                            | 6  |
| 6. SANTRUMPOS.....                                                                      | 6  |
| 7. ĮVADAS .....                                                                         | 7  |
| 7.1. Naujovės preeklampsijos diagnostikoje .....                                        | 7  |
| 7.2. Trumpa preeklampsijos patogenezė .....                                             | 8  |
| 7.3. Aspirino vaidmuo preeklampsijos profilaktikai .....                                | 8  |
| 7.4. Preeklampsijos etiologinis heterogeniškumas .....                                  | 9  |
| 7.5. Preeklampsijos rizikos veiksniai .....                                             | 9  |
| 7.6. Kiti prevencijos būdai.....                                                        | 9  |
| 7.7. Tyrimų preeklampsijos srityje perspektyvos.....                                    | 10 |
| 8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....                                                    | 10 |
| 8.1. Darbo tikslas .....                                                                | 10 |
| 8.2. Darbo uždaviniai .....                                                             | 11 |
| 9. TYRIMO METODIKA .....                                                                | 11 |
| 9.1. Tyrimo tipas.....                                                                  | 11 |
| 9.2. Paieškos metodai .....                                                             | 11 |
| 9.3. Straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijai .....                                  | 11 |
| 10. REZULTATAI.....                                                                     | 14 |
| 10.1. Atrinkti moksliniai tyrimai pagal atlikimo šalį, tyrimo tipą ir tyrimo imtį. .... | 14 |
| 10.2. Tiriamųjų charakteristika.....                                                    | 17 |
| 10.3. Preeklampsijos dažnis aspirino ir placebo grupėse .....                           | 21 |
| 10.4. Preeklampsijos diagnostikos ypatumai.....                                         | 23 |
| 10.5. Aspirino vartojimo pradžia ir trukmė .....                                        | 24 |
| 10.6. Aspirino dozė.....                                                                | 28 |
| 10.7. Tyrimuose fiksuotos išeitys pagal rizikos grupes.....                             | 29 |
| 10.8. Aspirino efektyvumas pagal paros metą.....                                        | 32 |
| 11. DISKUSIJA .....                                                                     | 32 |
| 11.1. Įtrauktų tyrimų ribotumas.....                                                    | 33 |
| 11.2. Aspirino vartojimo pradžia ir trukmė .....                                        | 34 |
| 11.3. Aspirino dozavimas ir paros skyrimo laikas .....                                  | 34 |

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 11.4. Preeklampsijas prevencija pagal gretutines ligas ..... | 35 |
| 11.5. Galima aspirino žala .....                             | 35 |
| 12. IŠVADOS .....                                            | 36 |
| 13. REKOMENDACIJOS .....                                     | 36 |
| 14. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....                                | 38 |

## 1. SANTRAUKA

Preeklampsija yra nėštumo komplikacija, kuri kliniškai pasireiškia hipertenzija ir organų pažeidimo požymiais, sukelia reikšmingą sergamumą ir mirtingumą nėščioms moterims ir naujagimiams. Vienintelis preeklampsijos gydymo būdas yra gimdymas, tad daug dėmesio skiriama prevencinėms priemonėms, iš kurių viena efektyviausių yra aspirinas. Šios literatūros apžvalgos tikslas – įvertinti aspirino efektyvumą preeklampsijos profilaktikai, veiksmingiausią dozę, skyrimo laiką bei vartojimo trukmę.

Atlikus mokslinių tyrimų analizę, matome, kad aspirino skyrimas iki 16 nėštumo savaitės (tęsiant iki 40 nėštumo savaitės) yra veiksmingiausias profilaktikos būdas. Nors kai kurių tyrimų išvadose teigiama, kad veiksmingumas nepriklauso nuo vartojimo pradžios, ši literatūros apžvalga parodė tendenciją, jog ankstyvas aspirino skyrimas yra susijęs su mažesne preeklampsijos rizika.

Efektyviausia aspirino dozė yra 150 mg/d., bet ir mažesnės aspirino dozės (60–100 mg/d.) yra efektyvios ir saugios. Taip pat atkreipiamas dėmesys, kad aspirino vartojimas prieš miegą gali būti veiksmingesnis nei vartojimas ryte ar dienos metu.

Apibendrintos išvados rodo, kad aspirino vartojimas mažina preeklampsijos dažnį, gauti statistiškai reikšmingi duomenys. Atsižvelgiant į turimus duomenis, rekomenduojama didelės rizikos nėščiosioms skirti 150 mg aspirino per parą nuo 11-12 nėštumo savaitės iki 40 savaitės, geriausia – prieš miegą. Ateityje būtina atlikti išsamesnius tyrimus, siekiant nustatyti optimalų aspirino dozavimą skirtingose rizikos grupėse bei patikslinti jo vartojimo rekomendacijas.

## 2. SUMMARY

Preeclampsia is a pregnancy complication clinically manifested by hypertension and organ dysfunction, leading to significant maternal and neonatal morbidity and mortality. Since the only definitive treatment for preeclampsia is delivery, preventive measures are crucial, with aspirin being one of the most effective options. The aim of this literature review is to evaluate the effectiveness of aspirin in preventing preeclampsia, determine the optimal dosage, timing of administration, and duration of treatment.

Analysis of scientific studies suggests that aspirin administration before the 16th week of pregnancy, continued until the 40th week, is the most effective preventive strategy. While some studies indicate that the effectiveness of aspirin is independent of the initiation time, this review identified a trend suggesting that early administration is associated with a lower risk of preeclampsia.

The most effective aspirin dosage is 150 mg/day; however, lower doses (60–100 mg/day) are also effective and safe. Additionally, evidence suggests that taking aspirin before bedtime may be more beneficial than administration in the morning or during the day.

Overall, aspirin reduces the incidence of preeclampsia, with statistically significant data supporting its effectiveness. Based on the available evidence, it is recommended that high-risk pregnant women take 150 mg of aspirin per day from the 11th–12th week of pregnancy until the 40th week, preferably before bedtime. Future research should focus on determining the optimal aspirin dosage for different risk groups and clarifying its preventive guidelines.

### **3. RAKTAŽODŽIAI**

Preeklampsija; aspirinas; preeklampsijos prevencija.

### **4. PADĖKA**

Nuoširdžiai dėkoju baigiamojo darbo vadovei, Akušerijos ir ginekologijos klinikos vadovei Profesorei Dianai Ramašauskaitei už nuolatinę pagalbą, įžvalgas pastabas ir skirtą laiką.

### **5. INTERESŲ KONFLIKTAS**

Autorei interesų konflikto nebuvo.

### **6. SANTRUMPOS**

PRISMA - *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses*

PICO - *Population, Intervention, Comparison, Outcome*

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ISSHP - *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*

SR – santykinės rizikos rodiklis

ŠS – šansų santykis

UG – ultragarso tyrimas

IVAS – intrauterinio vaisiaus augimo sulėtėjimas

PETN - *Pentaerythrityl Tetranitrate*

## **7. ĮVADAS**

Dėl nėštumo komplikacijų kiekvienais metais pasaulyje miršta apie 500 000 moterų [1]. Maždaug 10-15 procentų šių mirčių yra susijusios su hipertenzinėmis nėščiųjų būklėmis [2]. Padidėjęs kraujospūdis yra dažnai pasitaikanti būklė nėštumo metu, beveik 1 iš 10 moterų bus fiksuojamas didesnis nei normalus arterinis kraujo spaudimas (AKS) [3]. Toms moterims, kurioms pasireiškia tik padidėjęs AKS ir nėra papildomų komplikacijų – nėštumas dažniausiai praeina taip pat, kaip ir nėščiosioms su normaliu AKS [3]. Preeklampsija yra patologinė akušerinė būklė, kuri pasireiškia iki 3-8 proc. nėščiųjų ir yra viena pagrindinių mirties priežasčių nėščiųjų tarpe. Be to dėl motinos preeklampsijos gali ištikti vaisiaus žūtis [4]. Kadangi vienintelis preeklampsijos gydymo būdas yra gimdymas, ši būklė ženkliai padidina ir priešlaikinio gimdymo dažnį, o dėl neišnešiotumo - naujagimių mirčių skaičių [4, 5]. Pagrindiniai preeklampsijos požymiai yra padidėjęs AKS, proteinurija ir endotelio disfunkcija. Dėl endotelio disfunkcijos kyla sisteminis organų pažeidimas. Endotelio disfunkcija gali pasireikšti kepenyse, kraujotakos sistemoje, inkstuose, smegenyse ir placentoje, o tai gali sąlygoti kepenų plyšimą, inkstų nepakankamumą, traukulius bei insultą [5].

### **7.1. Naujovės preeklampsijos diagnostikoje**

Preeklampsijos patogenezė dar yra plačiai tyrinėjama. Preeklampsijos diagnostika gali kelti sunkumų, ypač pacientėms sergančioms gretutinėmis ligomis [6]. Vienas reikšmingas proveržis, įvykęs preeklampsijos tyrinėjimuose - tai angiogeninių faktorių atradimas [6]. Antiangiogeninis faktorius (tirpi fms tipo tirozino kinazė-1 (sFlt-1)) ir proangiogeninis faktorius (placentos augimo faktorius (PlGF)) gali būti išmatuojami iš plazmos ir kraujo serumo [6]. Moksliniai tyrimai rodo, kad šie rodikliai yra tiesiogiai susiję su preeklampsijos atsiradimu ir sunkumu [6]. Šių faktorių santykis (sFlt-1/PlGF) turi labai aukštą neigiamą prognostinę vertę, leidžiančią atmesti preeklampsijos išsivystymą per ateinančias 7 dienas toms moterims, kurioms ši būklė įtariama [6].

Tačiau šių angiogeninių faktorių nustatymas dar nėra plačiai pritaikomas kasdieninėje praktikoje. Gydytojai vadovaujasi ligoninės darbo procedūromis ir klinikiniais protokolais, o šiuose dokumentuose dažnai angiogeninių faktorių nustatymas nėra įtrauktas. Iškyla poreikis parengti geros kokybės klinikinės gairės, kurios būtų pagrįstos moksliniais įrodymais ir padėtų stratifikuoti moteris pagal preeklampsijos riziką.

## 7.2. Trumpa preeklampsijos patogenezė

Pagrindiniai preeklampsijos patogenezės mechanizmai dar nėra pilnai supracasti, bet aktyviai nagrinėjami. Moksliniai tyrimai teigia, kad pati preeklampsija prasideda dar pačioje nėštumo pradžioje [7]. Normalaus nėštumo pradžioje trofoblastai - ląstelės, kurios atsakingos už implantaciją, embriono mitybą ir hormonų gamybą - įsiskverbia į nėštumui paruoštą gimdos gleivinę – decidualizuotą endometriumą [7]. Įvyksta endometriumo kraujagyslių (spiralinių arterijų) remodeliacija, taip užtikrinant pastovų ir gausų kraujo tekėjimą vaisiui ir placentai [7]. Tačiau preeklampsijos atveju šis procesas sutrinka. Tiek pačių trofoblastų įsiskverbimas, tiek spiralinių arterijų remodeliavimas yra sutrikę [7]. Tai galiausiai sąlygoja placentos išemiją ir pasireiškia preeklampsijos simptomai [8]. Dėl įvykusios išemijos placentoje padaugėja tirpios fms tipo tirozino kinazės-1 (sFlt-1) ir placentos augimo faktoriaus (PlGF) [9]. Manoma, kad šios biologiškai aktyvios medžiagos yra vienos pagrindinių veiksnių, lemiančių preeklampsijos progresavimą, nes sukelia endotelio disfunkciją, oksidacinį stresą ir mikroembolijas [10].

## 7.3. Aspirino vaidmuo preeklampsijos profilaktikai

Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija (*American College of Obstetricians and Gynecologists*), Jungtinių Amerikos Valstijų prevencinių paslaugų darbo grupė (*United States Preventive Services Task Force*) ir Tarptautinės nėštumo hipertenzijos tyrimų draugija (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) rekomenduoja didelės preeklampsijos rizikos moterims profilaktiškai vartoti aspiriną nuo 12 nėštumo savaitės [7]. Aspirinas prevenciniais tikslais skiriamas dėl savo gebėjimo atstatyti biocheminį balansą placentoje [11]. Normaliai funkcionuojanti placenta gamina tromboksaną ir prostacikliną vienodais kiekiais, tačiau preeklampsijos atveju placenta gamina 7 kartus daugiau tromboksano nei prostaciklino [11]. Tromboksano pagrindinė funkcija yra skatinti trombocitų agregaciją ir vazokonstrikciją, tai lemia padidėjusį kraujospūdį. Tuo tarpu prostaciklinas – veikia priešingai, jo poveikyje vyksta vazodilatacija ir slopina trombocitų agregaciją, taip kraujospūdis yra mažinamas. Taigi, reikia, kad aspirinas atstatytų pusiausvyrą tarp trofoblasto gaminamo tromboksano ir endotelio ląstelių gaminamo prostaciklino. Aspirinas selektyviai slopina ciklooksigenazę-1 (atsakingą už tromboksano gamybą), todėl sumažėja tromboksano kiekis, o prostaciklino gamybai aspirinas didelės įtakos neturi [11]. Dėl tokio selektyvaus poveikio aspirinas padeda atstatyti pusiausvyrą tarp tromboksano ir prostaciklino [7], [11], [12].

#### **7.4. Preeklampsijos etiologinis heterogeniškumas**

Vienintelis preeklampsijos gydymo būdas yra gimdymas. Jeigu nėra kitų indikacijų užbaigti nėštumą anksčiau, moterims, sergančioms preeklampsija, rekomenduojama nėštumą užbaigti 37-ųjų nėštumo savaitę. Jeigu atsiranda sunkieji preeklampsijos požymiai ar kita patologija – svarstoma nėštumą užbaigti dar anksčiau [13]. Tad labai svarbu atsižvelgti į preeklampsijos rizikos veiksnius netgi prieš pastojant, norint kuo sklandesnio nėštumo ir gimdymo.

Kaip minėta, preeklampsija išsivysto tik esant placentai, nes ši būklė susijusi su placentos vystymosi ir funkcijos sutrikimais [14]. Placenta išskiria tirpią fms tipo tirozino kinazę-1 ir placentos augimo faktorių, kurie lemia endotelio disfunkciją. Tačiau preeklampsija yra tiek fenotipiškai, tiek etiologiškai heterogeninė būklė. Klinikinė išraiška yra įvairi - gali būti ne tik hipertenzija ir proteinurija, bet ir skirtingų organų pažeidimai, pasireiškiantys įvairiu sunkumu. Taip pat pagal išsivystymo laiką skiriama ankstyva ir vėlyva preeklampsija. Kai kuriais atvejais placentos sutrikimai yra minimalūs arba neaiškūs, o polinkį preeklampsijai gali lemti kardiometaboliniai veiksniai [15].

#### **7.5. Preeklampsijos rizikos veiksniai**

Genetinė įtaka preeklampsijos vystymuisi yra įrodyta moksliniais tyrimais [16, 17]. Genomo masto asociacijų tyrimas (GWAS) nustatė 5 genetinius rizikos lokusus, kurie susiję su padidinta šios būklės rizika [16], [17].

Be genetinės įtakos preeklampsijos riziką didina ir kiti veiksniai. Amžius yra vienas iš rizikos veiksnių - vyresnėms nei 35 m. moterims skaičiuojama didesnė preeklampsijos rizika [18]. Kiti rizikos veiksniai yra preeklampsija anamnezėje, lėtinė hipertenzija, kūno masės indeksas (KMI)  $>30\text{kg/m}^2$ , antifosfolipidinis sindromas, pagalbinis apvaisinimas, daugiavaisis nėštumas, hiperlipidemija, pirmas nėštumas, diabetas anamnezėje ir gestacinis diabetas [15], [18], [19],[20], [21].

#### **7.6. Kiti prevencijos būdai**

Apie kitas preeklampsijos profilaktikos priemones yra stipriai diskutuojama. Kai kurie straipsniai teigia, kad kliniškai nepatikimos preeklampsijos prevencijos priemonės yra lovos režimas, žuvų taukai, folio rūgštis, česnakas, mažesnis druskos kiekio vartojimas, vitaminai C, E ir D [7], [22], [23], [24].

Tačiau kiti moksliniai tyrimai pateikia tam prieštaraujančius duomenis ir teigia, kad visgi folio rūgštis ir vitaminas D gali būti veiksmingi. Taip pat efektyvumu gali pasižymėti ir joga, enoksaparinas, PETN (*Pentaerythrityl Tetranitrate*), L-argininas (skiriant kartu su kalciu arba atskirai, atsižvelgiant į kalcio deficitą prieš nėštumą) [25]. Papildomai rekomenduojama palaikyti fizinę krūvį bent po 50 min. tris kartus per savaitę. Kaip papildoma terapija minimas ir pravastatino vartojimas (siekiant gerinti širdies ir kraujagyslių funkciją) bei metformino vartojimas (ypač antsvorio turinčios moterims) [7].

Nors moksliniai tyrimai nagrinėja įvairias preeklampsijos profilaktikos strategijas, bet šiuo metu daugumos jų efektyvumas nėra vieningai įrodytas. Kol kas vienintelis preeklampsijos profilaktikos būdas, dėl kurio mokslininkų bendruomenė sutaria, yra aspirinas. Ši literatūros apžvalga siekia įvertinti aspirino efektyvumą preeklampsijos profilaktikai, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais.

## **7.7. Tyrimų preeklampsijos srityje perspektyvos**

Ateityje tyrimai turėtų detaliau išnagrinėti tikslią efektyvią aspirino dozę, skyrimo laiką ir trukmę. Taip pat labai svarbu ir toliau analizuoti molekulinis mechanizmus, lemiančius aspirino efektyvumą preeklampsijos profilaktikoje bei galimai aspirinui alternatyvias priemones, norint išsiaiškinti kitus preeklampsijos prevencijos metodus.

Tolimesni tyrimai turėtų kreipti didesnę dėmesį genetinio polinkio analizei. Identifikavus genetinius rizikos lokusus būtų galima pasitelkti genetinius biožymenis preeklampsijos rizikos prognozavimui. Be to tai galėtų padėti identifikuoti profilaktikos ir terapijos taikinius, skirtus preeklampsijos prevencijai ir gydymui. Norint patikslinti pacienčių rizikos stratifikavimą, svarbu ir toliau tirti angiogeninius faktorius bei pateikti tikslas šių faktorių pritaikymo diagnostikoje gaires.

## **8. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

### **8.1. Darbo tikslas**

Įvertinti, ar aspirino skyrimas nėštumo metu yra veiksminga ir pagrįsta priemonė preeklampsijos profilaktikai.

## 8.2. Darbo uždaviniai

1. Išnagrinėti mokslinę literatūrą apie aspirino skyrimą preeklampsijos prevencijai.
2. Išsiaiškinti efektyviausią aspirino dozę, skyrimo laiką bei vartojimo trukmę preeklampsijos prevencijai.
3. Apžvelgti aspirino skyrimo preeklampsijos prevencijai rekomendacijas ir aptarti ateities tyrimų perspektyvas.

## 9. TYRIMO METODIKA

### 9.1. Tyrimo tipas

Išplėstinė literatūros apžvalga (naratyvioji apžvalga).

### 9.2. Paieškos metodai

Ši išplėstinė literatūros apžvalga parengta remiantis PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-Analyses*) rekomendacijų principais [26]. Naujausios literatūros šiai apžvalgai ieškota *PubMed* duomenų bazėje. Paieška atlikta pagal raktažodžius ir paieškos eilutę: „*preeclampsia AND aspirin AND prevention*“. Naudoti filtrai buvo šie: „*Free full text, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English, Lithuanian*“. Atmetus netinkamas publikacijas buvo atrinkta 13 straipsnių, kurie išsamiausiai ir objektyviausiai analizuoja preeklampsijos profilaktiką aspirinu, publikuoti nuo 1993 iki 2021 metų [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

### 9.3. Straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Remiantis PRISMA gairėse nurodytu PICO (*population, intervention, comparison, outcome*) duomenų struktūrizavimo metodu, nustatyti duomenų įtraukimo ir atmetimo kriterijai (pateikti žemiau). Į šią literatūros apžvalgą įtraukti straipsniai, kurie atitinka įtraukimo kriterijus.

#### Kriterijai:

##### 1. Metodologija

Analizuojami tik tie straipsniai, jei tai buvo atsitiktinių imčių tyrimai (*randomized controlled trial*). Prioritetizuojami dvigubai akli, placebo kontroliuojami arba paraleliai su kita grupe lyginami tyrimai.

Į analizę neįtraukti klinikiniai atvejai ir atvejų serijos, sisteminės literatūros apžvalgos ir meta-analizės, eksperimentiniai tyrimai.

## **2. Tiriama populiacija**

Atrinkti tie straipsniai, kuriuose tiriamos mažos ir didelės rizikos nėščiosios, įtraukiant pirmą kartą ir jau gimdžiusias moteris.

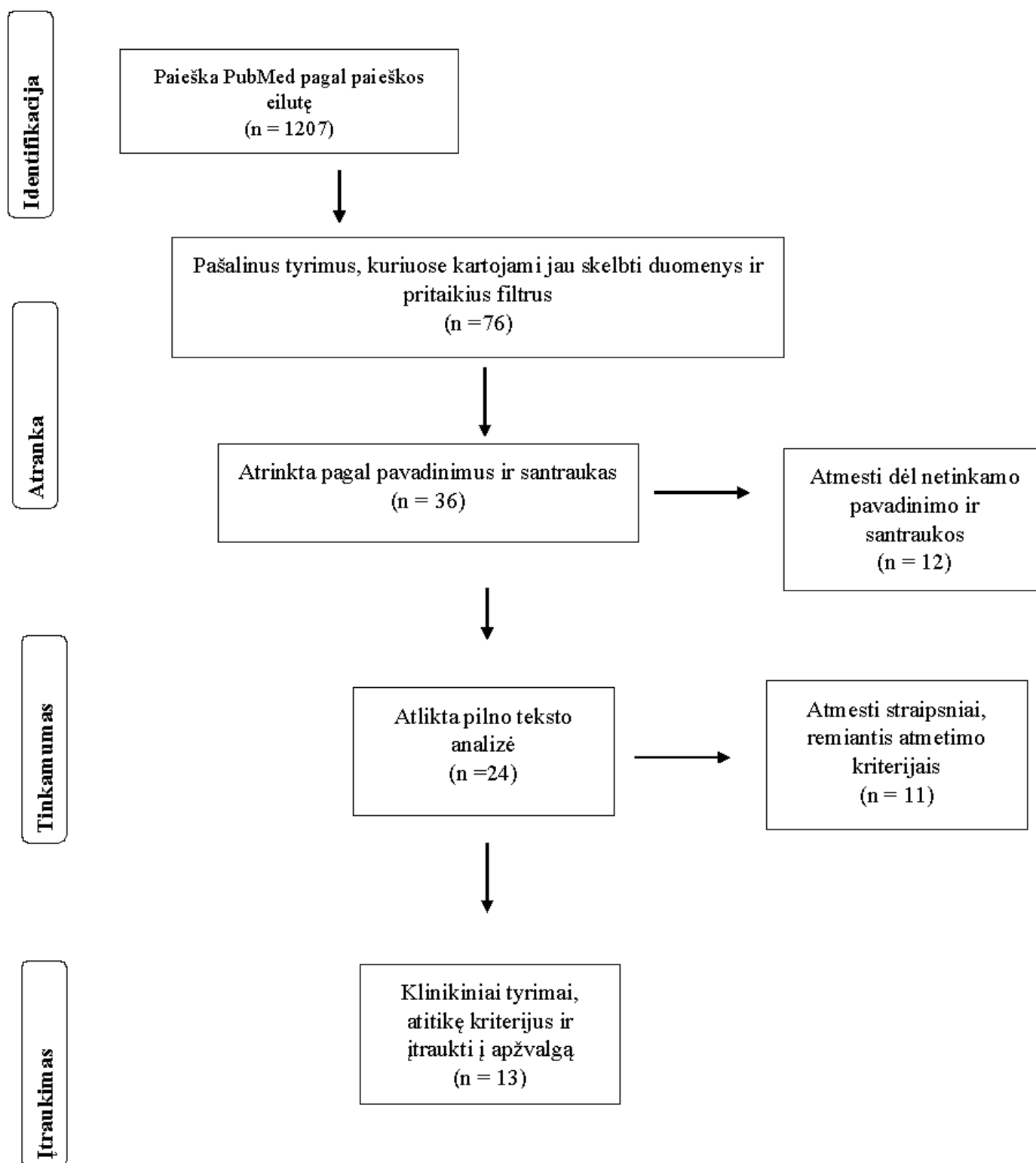
## **3. Preeklampsijos prevencija**

Įtraukti straipsniai, kurie analizuoja aspirino skyrimą preeklampsijos prevencijos tikslais, aspirino vartojimą skirtingomis dozėmis ir skirtinga vartojimo trukme.

## **4. Prevencijos rezultatai**

Analizuojami tik tie straipsniai, kurie vertina nėštumų baigčių rezultatus, įskaitant pacientės būklę (preeklampsijos išsivystymą, komplikacijas) ir, jei pateikiama, naujagimio būklę.

*PubMed* duomenų bazėje atlikus paiešką pagal paieškos eilutę „*preeclampsia AND aspirin AND prevention*“ iš viso rasti 76 straipsniai. Pritaikius įtraukimo ir atmetimo kriterijus į apžvalgą įtraukta 13 straipsnių (1 pav.).



*1 pav. Mokslinės literatūros atranka pagal PRISMA*

## 10. REZULTATAI

### 10. 1. Atrinkti moksliniai tyrimai pagal atlikimo šalį, tyrimo tipą ir tyrimo imtį.

Daugiausiai tyrimų buvo atlikta Jungtinėse Amerikos Valstijose (3) ir Kinijoje (2). Keli tyrimai buvo tarptautiniai, apimantys skirtingų žemynų šalis [31, 34].

Visi atrinkti straipsniai yra atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai, dauguma jų buvo dvigubai akli (*double – blind*).

Tyrimuose mažiausia imtis buvo 40 tiriamųjų, didžiausia – 11 976 tiriamųjų. Imties mediana – 898. Visgi tyrimai atlikti apimant kelis klinikinius centrus dažnai turi dideles imtis, o mažesnės imties tyrimai buvo atlikti tik viename centre. 1 lentelėje pateikiama informacija pagal tyrimo vykdymo šalį, tipą ir imtį.

*1 lentelė. Tyrimai pagal vykdymo šalį, tyrimo tipą ir bendrą tiriamųjų skaičių*

| AUTORIAI                      | PAVADINIMAS                                                                                                                 | METAİ | ŠALIS    | TYRIMO TIPAS                       | BENDRAS TIRIAMŲJŲ SKAIČIUS |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|------------------------------------|----------------------------|
| Li Lin <i>et al.</i>          | <i>A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China.</i> | 2021  | Kinija   | Atsitiktinių imčių                 | 898                        |
| R.N. Byaruhanga <i>et al.</i> | <i>A Randomized Controlled Trial of Low-Dose Aspirin in Women at Risk from Pre-eclampsia</i>                                | 1998  | Zimbabvė | Atsitiktinių imčių                 | 230                        |
| Steve Caritis <i>et al.</i>   | <i>Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk</i>                                                       | 1998  | JAV      | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 2539                       |

|                                  |                                                                                                                                                                                                                        |      |                                                                              |                                    |       |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Caroline Diguisto <i>et al.</i>  | <i>Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double-blinded randomized placebo-controlled trial</i> | 2022 | Prancūzija                                                                   | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 1100  |
| Matthew K. Hoffman <i>et al.</i> | <i>Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm Delivery in Nulliparous Women with a Singleton Pregnancy</i>                                                                                                         | 2020 | Indija, Pakistanas, Zambija, Kongo Demokratinė respublika, Gvatemala, Kenija | Atsitiktinių imčių                 | 11976 |
| Jing Huai <i>et al.</i>          | <i>Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension</i>                                                                                                              | 2021 | Kinija                                                                       | Atsitiktinių imčių                 | 397   |

|                                        |                                                                                                                                                                   |      |                                                                    |                                    |      |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------|
| C. K. H. Yu <i>et al.</i>              | <i>Randomized Controlled Trial Using Low-Dose Aspirin in the Prevention of Pre-Eclampsia in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler at 23 Weeks' Gestation</i> | 2003 | Jungtinė Karalystė                                                 | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 560  |
| Daniel L. Rolnik <i>et al.</i>         | <i>Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia</i>                                                                                | 2017 | Jungtinė Karalystė, Ispanija, Italija, Belgija, Graikija, Izraelis | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 1776 |
| NICHD of Maternal-Fetal Medicine Units | <i>Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women</i>                                                                    | 1993 | JAV                                                                | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 3135 |
| Francesca Chiaffarino <i>et al.</i>    | <i>A Small Randomised Trial of Low-Dose Aspirin in Women at High Risk of Pre-Eclampsia.</i>                                                                       | 2004 | Italija                                                            | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 40   |
| D.E. Ayala <i>et al.</i>               | <i>Chronotherapy With Low-Dose Aspirin for Prevention of Complications in Pregnancy</i>                                                                           | 2013 | Ispanija                                                           | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 350  |

|                              |                                                                                                                                            |      |            |                                    |      |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|------------------------------------|------|
| A. O. Odibo <i>et al.</i>    | <i>Early Prediction and Aspirin for Prevention of Pre-Eclampsia (EPAPP) Study: A Randomized Controlled Trial</i>                           | 2015 | JAV        | Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas | 53   |
| Y. E. Rotchell <i>et al.</i> | <i>Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): A Randomised Trial for the Prevention of Pre-Eclampsia and Its Complications.</i> | 1998 | Barbadosas | Atsitiktinių imčių                 | 3647 |

## 10.2. Tiriamųjų charakteristika

Į apžvalgą įtrauktas *National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units* tyrimas, vykdytas JAV, analizavo sveikas, negimdžiusias, su vienavaisiu nėštumu moteris [35]. Kiti du tyrimai nepateikė duomenų dėl pacienčių gretutinių ligų ar nėštumo rizikingumo, tik paminėta, jog tirta nėščiųjų populiacija buvo pirmą kartą gimdančios moterys arba pakartotiniai gimdančios su vienavaisiu nėštumu, besilankančios ambulatorinei nėštumo priežiūrai bei neturinčios kontraindikacijų aspirinui [31, 39]. Visi kiti likę tyrimai analizavo didelės rizikos nėščiąsias [27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 38]. Pavyzdžiui, nėščiąsias sergančias arterine hipertenzija, hipertenzija susijusia su nėštumu, buvusią preeklampsiją anamnezėje, sergančias 1 ar 2 tipo cukriniu diabetu, su daugiavaisiu nėštumu, su nenormaliais kraujotakos rodikliais gimdos kraujagyslėse nustčius Doplerio UG. 2 lentelėje pateikiama detalesnė tiriamųjų informacija.

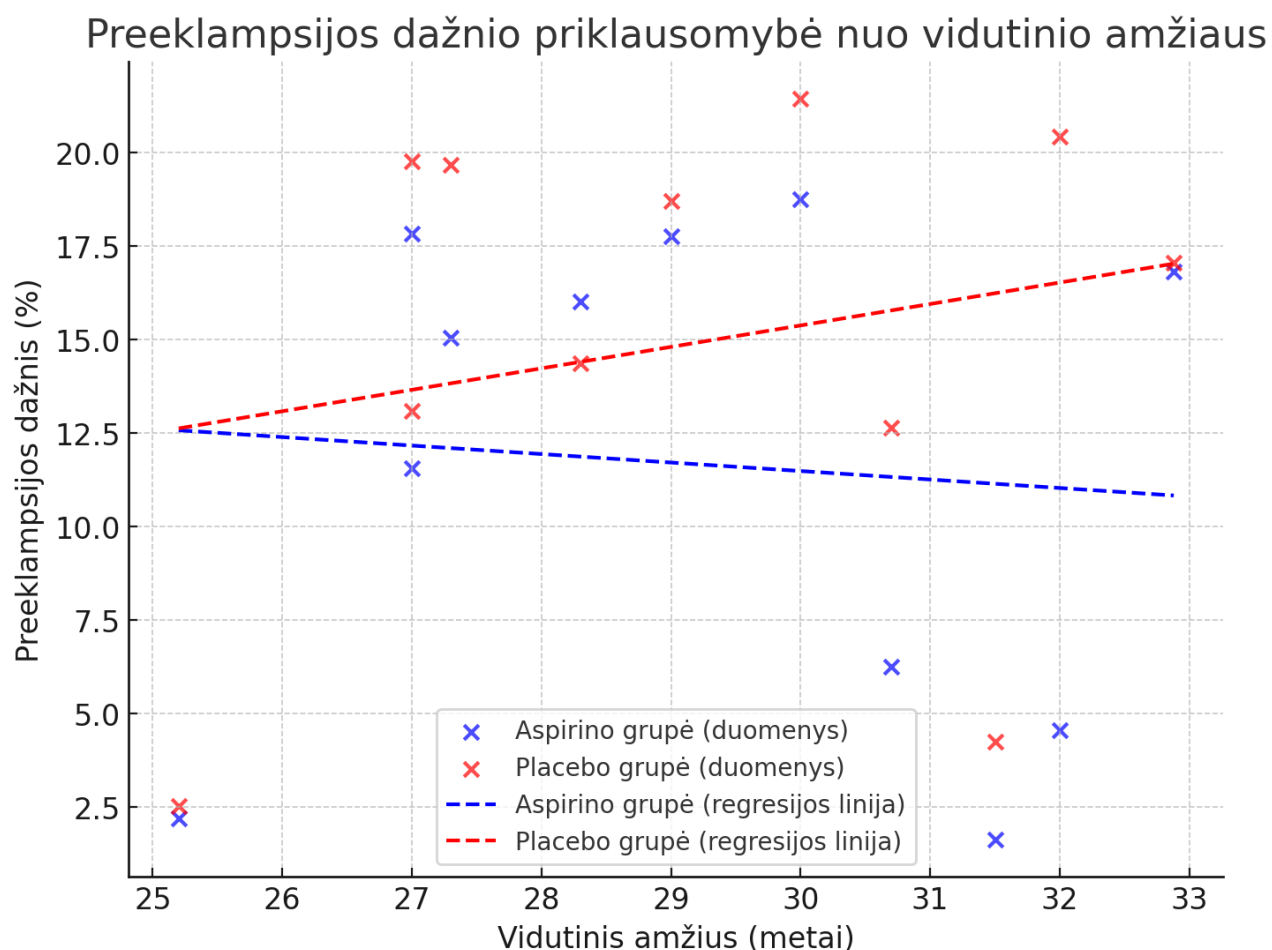
**2 lentelė. Tyrimai pagal tiriamųjų charakteristiką**

| <b>Autoriai</b>                  | <b>Amžiaus vidurkis</b> | <b>Bendras tiriamųjų skaičius</b> | <b>Kelintas nėštumas</b>                                | <b>Vienvaisis ar daugiavaisis nėštumas</b> | <b>Maža ar didelė preeklampsijos rizika</b> | <b>Bendrosios ligos ir kitos būklės</b>                       |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Li Lin <i>et al.</i>             | 32,88                   | 898                               | -                                                       | Vienvaisis nėštumas                        | Didelė rizika                               | Hipertenzija, diabetas, preeklampsijos anamnezė               |
| R.N. Byaruhanga <i>et al.</i>    | 27.3 ± 5.1              | 230                               | Dauguma pakartotinai gimdančių (93.6%)                  | Vienvaisis nėštumas                        | Didelė rizika                               | Hipertenzija, preeklampsijos anamnezė                         |
| Steve Caritis <i>et al.</i>      | 27                      | 2539                              | Dauguma pakartotinai gimdančių, bet buvo ir pirmą kartą | Vienvaisis ir daugiavaisis nėštumas        | Didelė rizika                               | Hipertenzija, pregestacinis diabetas, preeklampsijos anamnezė |
| Caroline Diguisto <i>et al.</i>  | 28.3 ± 4.9              | 1100                              | Pirmas nėštumas                                         | Vienvaisis nėštumas                        | Didelė rizika                               | -                                                             |
| Matthew K. Hoffman <i>et al.</i> | 27                      | 11976                             | Pirmas nėštumas                                         | Vienvaisis nėštumas                        | -                                           | Nebuvo įtrauktos moterys su hipertenzija ir diabetu           |

|                                                     |               |      |                                                                 |                        |               |                                                                                          |
|-----------------------------------------------------|---------------|------|-----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jing Huai<br><i>et al.</i>                          | 32.4 ±<br>4.7 | 397  | 39.6% pirmą<br>kartą<br>gimdančių,<br>likusios<br>pakartotinai  | Vienvaisis<br>nėštumas | Didelė rizika | Hipertenzija,<br>preeklampsijos<br>anamnezė,<br>diabetas                                 |
| C. K. H.<br>Yu <i>et al.</i>                        | 29            | 560  | 23.4% pirmą<br>kartą<br>gimdančių,<br>likusios<br>pakartotinai  | Vienvaisis<br>nėštumas | Didelė rizika | -                                                                                        |
| Daniel L.<br>Rolnik <i>et al.</i>                   | 31.5          | 1776 | 68.5% pirmą<br>kartą<br>gimdančios,<br>likusios<br>pakartotinai | Vienvaisis<br>nėštumas | Didelė rizika | Hipertenzija,<br>preeklampsijos<br>anamnezė,<br>diabetas                                 |
| NICHD of<br>Maternal-<br>Fetal<br>Medicine<br>Units | -             | 3135 | Pirmas<br>nėštumas                                              | Vienvaisis<br>nėštumas | Maža rizika   | Nebuvo<br>gretutinių ligų                                                                |
| Francesca<br>Chiaffarin<br>o <i>et al.</i>          | 30            | 40   | Dauguma<br>daugiakarčių,<br>bet buvo ir<br>pirmakarčių          | -                      | Didelė rizika | Hipertenzija,<br>preeklampsijos<br>anamnezė,<br>IUGR,<br>intrauterinė<br>vaisiaus mirtis |
| D.E.<br>Ayala <i>et al.</i>                         | 30.7 ±<br>5.3 | 350  | 183 pirmą<br>kartą<br>gimdančios,<br>likusios<br>pakartotinai   | -                      | Didelė rizika | Hipertenzija,<br>preeklampsijos<br>anamnezė,<br>IVAS                                     |

|                                    |               |      |                                                              |                        |               |                                                          |
|------------------------------------|---------------|------|--------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| A. O.<br>Odibo <i>et al.</i>       | 31.0 ±<br>5.6 | 53   | 31% pirmą<br>kartą<br>gimdančių,<br>likusios<br>pakartotinai | Vienvaisis<br>nėštumas | Didelė rizika | Hipertenzija,<br>pregestacinis<br>diabetas,<br>nutukimas |
| Y. E.<br>Rotchell<br><i>et al.</i> | 25,2          | 3647 | 44% pirmą<br>kartą<br>gimdančių,<br>likusios<br>pakartotinai | -                      | -             | -                                                        |

Analizuojamuose straipsniuose tiriamųjų amžiaus vidurkis svyravo nuo 25 iki 33 metų. Preeklampsijos dažnis svyravo nuo 1,6 iki 21,4 proc. Matyti, kad nėra aiškos preeklampsijos tendencijos priklausomai nuo amžiaus (pav. 2). Regresinės analizės rezultatai rodo, kad aspirino grupėje preeklampsijos dažnis su amžiumi šiek tiek mažėja (regresijos tiesės nuolydis -0.227, tačiau ryšys yra labai silpnas ir statistiškai nereikšmingas ( $p = 0.8097$ )). Placebo grupėje matyti nežymi preeklampsijos dažnio didėjimo tendencija su amžiumi (regresijos tiesės nuolydis: 0.573), tačiau taip pat be statistinio reikšmingumo ( $p = 0.5199$ ). Norint tiksliau įvertinti amžiaus įtaką, reikėtų išanalizuoti pagal konkrečias amžiaus grupes, papildomų rizikos veiksnių sąveiką su amžiumi ir atlikti bendrą duomenų meta-analizę.

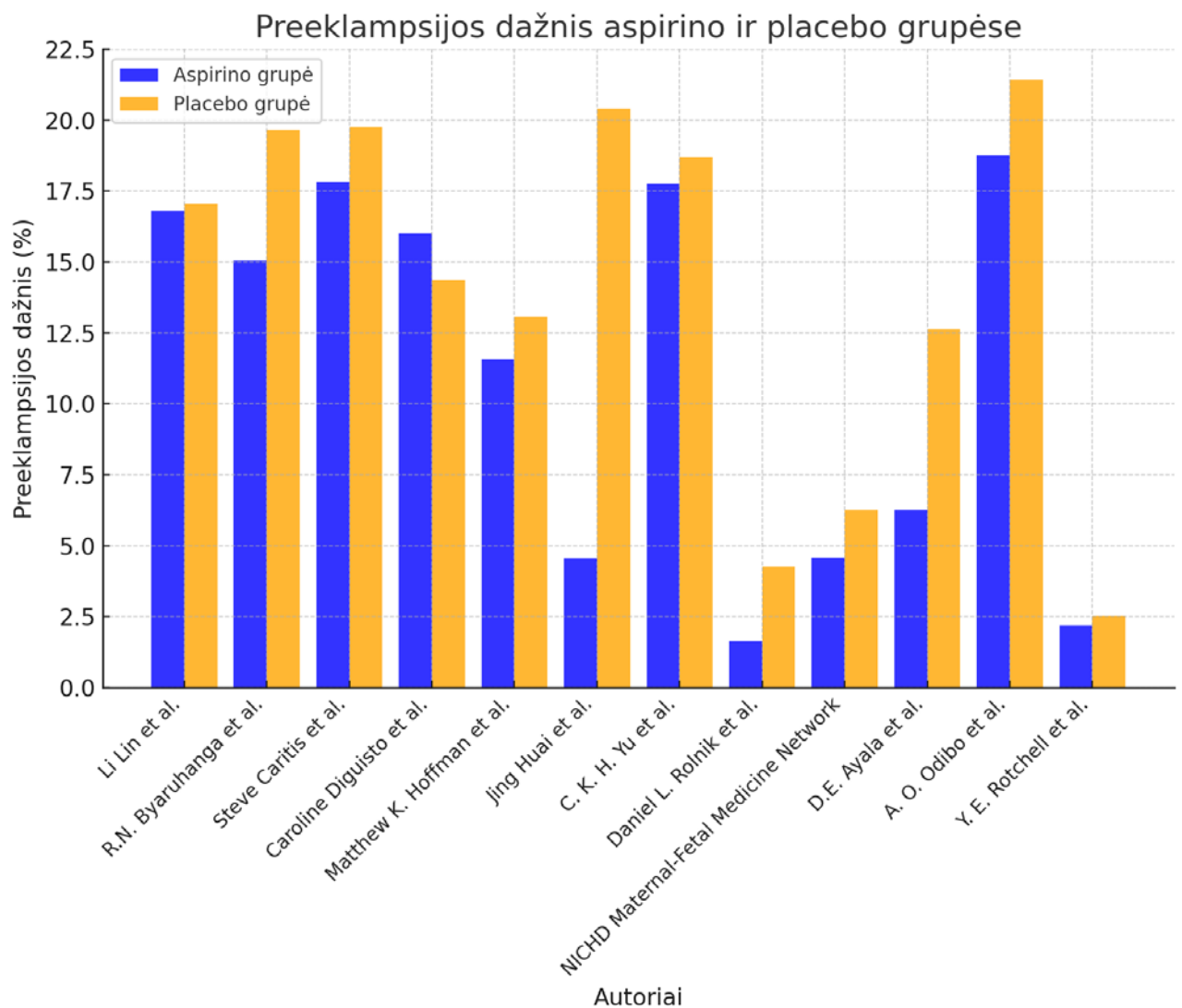


*2 pav. Preeklampsijos dažnio priklausomybė nuo vidutinio amžiaus.*

### 10.3. Preeklampsijos dažnis aspirino ir placebo grupėse

Stebima bendra tendencija, kad daugelyje tyrimų preeklampsijos dažnis placebo grupėje yra didesnis nei aspirino grupėje. Visgi kai kuriuose tyrimuose skirtumai yra minimalūs, tai rodo, kad aspirino efektyvumas gali priklausyti nuo konkretaus tyrimo sąlygų.

Aspirino grupėje vidutinis preeklampsijos dažnis yra 11,1 proc., o placebo – 14,2 proc. Aspirino vartojimas, šiuose analizuojamuose straipsniuose, lemia mažesnę preeklampsijos dažnį per 3,1 proc (3 pav.).



**3 pav. Preeklampsijos dažnis aspirino ir placebo grupėse**

Svarbu patikrinti šio dažnio statistinį reikšmingumą. 3 lentelėje analizuojamas statistinis reikšmingumas. Kiekvieno tyrimo p reikšmė buvo apskaičiuota naudojant Chi-kvadrato testą, siekiant nustatyti, ar yra reikšmingas skirtumas tarp aspirino ir placebo grupių. Bendra visų tyrimų statistinė reikšmė buvo apskaičiuota naudojant *Fisher's combined probability test*, kuris leidžia sujungti kelias p reikšmes į vieną. Gautas bendras  $p = 0,0224$ , tai rodo, kad duomenys yra statistiškai reikšmingi. Taigi, nors dauguma pavienių tyrimų nėra statistiškai reikšmingi, jų sujungti duomenys rodo, kad aspirino poveikis preeklampsijos profilaktikai yra reikšmingas ir neatsitiktinis.

**3 Lentelė. Analizuojamų tyrimų statistinis reikšmingumas.**

| <b>Autoriai</b>                                     | <b>Preeklampsijos<br/>skaičius<br/>aspirino grupėje</b> | <b>Preeklampsijos<br/>skaičius placebo<br/>grupėje</b> | <b>Tiriamųjų<br/>skaičius<br/>aspirino<br/>grupėje</b> | <b>Tiriamųjų<br/>skaičius<br/>placebo<br/>grupėje</b> | <b>p reikšmė</b> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|
| Li Lin <i>et al.</i>                                | 78                                                      | 74                                                     | 464                                                    | 434                                                   | 0,9945           |
| R.N.<br>Byaruhanga <i>et al.</i>                    | 17                                                      | 23                                                     | 113                                                    | 117                                                   | 0,4539           |
| Steve Caritis<br><i>et al.</i>                      | 227                                                     | 250                                                    | 1273                                                   | 1266                                                  | 0,2362           |
| Caroline<br>Diguisto <i>et al.</i>                  | 88                                                      | 79                                                     | 550                                                    | 550                                                   | 0,5015           |
| Matthew K.<br>Hoffman <i>et al.</i>                 | 668                                                     | 754                                                    | 5990                                                   | 5986                                                  | 0,0158           |
| Jing Huai <i>et al.</i>                             | 2                                                       | 10                                                     | 193                                                    | 204                                                   | 0,0506           |
| C. K. H. Yu <i>et al.</i>                           | 49                                                      | 52                                                     | 276                                                    | 284                                                   | 0,9512           |
| Daniel L.<br>Rolnik <i>et al.</i>                   | 13                                                      | 35                                                     | 798                                                    | 978                                                   | 0,0176           |
| NICHD of<br>Maternal-<br>Fetal<br>Medicine<br>Units | 72                                                      | 98                                                     | 1570                                                   | 1565                                                  | 0,0463           |
| Francesca<br>Chiaffarino <i>et al.</i>              | 5                                                       | 7                                                      | 16                                                     | 24                                                    | 1                |
| D.E. Ayala <i>et al.</i>                            | 11                                                      | 22                                                     | 176                                                    | 174                                                   | 0,0624           |
| A. O. Odibo <i>et al.</i>                           | 3                                                       | 3                                                      | 16                                                     | 37                                                    | 0,5155           |
| Y. E. Rotchell<br><i>et al.</i>                     | 40                                                      | 46                                                     | 1822                                                   | 1825                                                  | 0,5906           |

#### **10.4. Preeklampsijos diagnostikos ypatumai**

Į literatūros apžvalgą įtraukti tyrimai vadovavosi skirtingais preeklampsijos diagnostikos kriterijais. Dauguma tyrimų preeklampsiją diagnozuodavo vadovaujantis tarptautinėmis gairėmis, bet pastebimi tam tikri skirtumai tarp diagnostinių kriterijų.

ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) diagnostikos kriterijais vadovavosi 7 analizuoti tyrimai [27, 29, 32, 35, 36, 38, 39]. Remiantis ACOG kriterijais, preeklampsija yra diagnozuojama esant hipertenzijai ir proteinurijai kartu su bent vienu papildomu rodikliu:

1. AKS  $\geq 140/90$  mmHg matuojant du kartus 4 valandų intervalu arba AKS  $\geq 160/110$  mmHg;
2. proteinurija  $\geq 300$  mg/24 val. šlapimo mėginio arba baltymo/kreatinino santykis  $\geq 0.3$  arba diagnostinės juostelės testas  $\geq 1+$ ;
3. trombocitopenija ( $<100 \times 10^9/L$ ) arba inkstų funkcijos nepakankamumas, arba kepenų funkcijos sutrikimas, arba plaučių edema, arba cerebriniai/regos sutrikimai [40].

Kiti 2 į literatūros apžvalgą įtraukti tyrimai rėmėsi ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) kriterijais [33, 34]. Tiek ISSHP, tiek ACOG kriterijai preeklampsijos diagnozę patvirtina esant hipertenzijai ir dar vienam papildomam kriterijui. ISSHP hipertenziją apibrėžia panašiai kaip ir ACOG, bet skiriasi papildomi rodikliai:

1. ISSHP kaip papildomas rodiklis yra įtrauktas ir placentos funkcijos sutrikimas (pvz.: augimo sulėtėjimas, UG matomi kraujagyslių pakitimai ir kt.);
2. ISSHP nurodomi platesni proteinurijos rodikliai, nes gali būti vertinamas albumino ir kreatinino santykis  $\geq 8$  mg/mmol [41].

Likę 4 įtraukti tyrimai pilnai neatitiko nei ACOG, nei ISSHP kriterijų [28, 30, 31, 37], nes nebuvo taikomas kartotinis AKS matavimas.

### **10.5. Aspirino vartojimo pradžia ir trukmė**

Analizuojamuose straipsniuose aspirino vartojimo pradžia yra skirtinga. Anksčiausiai aspirinas galėjo būti skiriamas nuo 6 sav. [31]. Vėliausiai aspirinas skiriamas nuo 32 sav. [39]. Dažniausiai aspirinas buvo skiriamas tarp 13 - 26 nėštumo savaitės.

Anksčiausiai aspirino vartojimas buvo nutrauktas 34 nėštumo savaitę [27, 30, 32]. Ilgiausiai aspirinas buvo skiriamas iki pat gimdymo [35, 36, 38, 39].

Vidutinis preeklampsijos dažnis priklausomai nuo kelintos nėštumo savaitės pradėtas vartoti aspirinas rodo, kad mažiausias dažnis yra pradėjus vartoti aspiriną 11-12 nėštumo savaitę. Iš šių duomenų galima matyti tik tendenciją, kad anksčiau pradėjus vartoti aspiriną, stebimas mažesnis preeklampsijos dažnis. Norint sužinoti tiksliai, nuo kurios savaitės efektyviausia pradėti vartoti aspiriną reikia tyrimų, kurie pateiktų preeklampsijos dažnį priklausomai nuo nėštumo savaitės. Analizuojami tyrimai pateikia tik savaitių intervalus, kada pradėtas vartoti aspirinas (4 lentelė).

**4 lentelė. Preeklampsijos dažnis priklausomai nuo vartojimo pradžios**

| <b>Pavadinimas</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>Vartojimo pradžia</b> | <b>Vartojimo pabaiga</b> | <b>Preeklampsijos atvejų skaičius aspirino grupėje (n/%)</b> | <b>Preeklampsijos atvejų skaičius placebo grupėje (n/%)</b> | <b>Sumažėjimas (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China.</i>                                                                                            | 12-20 sav.               | 34 sav.                  | 78/464 (16.8%)                                               | 74/434 (17.1%)                                              | 0,3                    |
| <i>A Randomized Controlled Trial of Low-Dose Aspirin in Women at Risk from Pre-eclampsia</i>                                                                                                                           | 20-28 sav.               | 38 sav.                  | 17/113 (15%)                                                 | 23/117 (19,7%)                                              | 4,7                    |
| <i>Low-Dose Aspirin to Prevent Preeclampsia in Women at High Risk</i>                                                                                                                                                  | 13-26 sav.               | 40 sav.                  | 227/1273 (18%)                                               | 250/1266 (20%)                                              | 2                      |
| <i>Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double-blinded randomized placebo-controlled trial</i> | 11-16 sav.               | 34 sav.                  | 88/550 (16%)                                                 | 79/550 (14,4%)                                              | -1,6                   |

|                                                                                                                                                                   |            |         |                  |                  |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|------------------|------------------|------|
| <i>Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm Delivery in Nulliparous Women with a Singleton Pregnancy</i>                                                    | 6-13 sav.  | 36 sav. | 668/5780 (11.6%) | 754/5764 (13.1%) | 1,5  |
| <i>Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension</i>                                                         | 12-20 sav. | 34 sav. | 2/44 (4,5%)      | 10/49 (20,4%)    | 15,9 |
| <i>Randomized Controlled Trial Using Low-Dose Aspirin in the Prevention of Pre-Eclampsia in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler at 23 Weeks' Gestation</i> | 23 sav.    | 36 sav. | 49/276 (17,8%)   | 52/278 (18,7)    | 0,9  |
| <i>Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia</i>                                                                                | 11-14 sav. | 36 sav. | 13/798 (1,6%)    | 35/822 (4,3%)    | 2,7  |
| <i>Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women</i>                                                                    | 13-26 sav. | 40 sav. | 72/1570 (4,6%)   | 98/1565 (6.3%)   | 1,7  |

|                                                                                                                                            |            |         |                |                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|----------------|----------------|-----|
| <i>A Small Randomised Trial of Low-Dose Aspirin in Women at High Risk of Pre-Eclampsia.</i>                                                | 14 sav.    | 40 sav. | 5/16 (31.3%)   | 7/19 ( 36.8%)  | 5,5 |
| <i>Chronotherapy With Low-Dose Aspirin for Prevention of Complications in Pregnancy</i>                                                    | 12-16 sav. | 40 sav. | 11/176 (6.3%)  | 22/174 (12.6%) | 6,3 |
| <i>Early Prediction and Aspirin for Prevention of Pre-Eclampsia (EPAPP) Study: A Randomized Controlled Trial</i>                           | 11-13 sav. | 37 sav. | 3/16 (18,7%)   | 3/14 (21,4%)   | 2,7 |
| <i>Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): A Randomised Trial for the Prevention of Pre-Eclampsia and Its Complications.</i> | 12-32 sav. | 40 sav. | 40/1819 (2.2%) | 46/1822 (2,5%) | 0,3 |

Skaiciuojant koreliaciją tarp aspirino vartojimo trukmės ir preeklampsijos dažnio stebimas vidutiniškai neigiamas ryšys - tai reiškia, kad ilgesnis aspirino vartojimas susijęs su mažesniu preeklampsijos dažniu. 5 lentelėje pateikti rodikliai parodo, kad preeklampsija dažniausiai įvyksta, jei aspirinas nutraukiamas iki 34 sav., o mažiausias preeklampsijos dažnis yra toje grupėje, kurioje aspirinas vartojamas iki gimdymo. Tai patvirtina, kad ilgesnis aspirino vartojimas gali būti naudingas mažinant preeklampsijos riziką.

**5 lentelė. Ryšys tarp aspirino vartojimo trukmės ir preeklampsijos dažnio**

| <b>Aspirino vartojimo trukmė</b> | <b>Moterų, susirgusių preeklampsija, skaičius</b> | <b>Bendras tiriamųjų skaičius</b> | <b>Preeklampsijos dažnis (%)</b> |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Iki 34 sav.                      | 168                                               | 1058                              | 15,9                             |
| Iki 36 sav.                      | 730                                               | 6854                              | 10,7                             |
| Iki 40 sav.                      | 375                                               | 4983                              | 7,5                              |

Analizuojant ankstyvo aspirino skyrimo (iki 16 nėštumo sav.) ir vėlyvo (nuo 16 nėštumo sav.) ryšį su preeklampsijos dažniu matoma, kad ankstyvas skyrimas susijęs su reikšmingai mažesniu preeklampsijos dažniu (~9,6%) nei vėlyvas skyrimas (~15,0%).

**6 lentelė. Ryšys tarp preeklampsijos dažnio ir ankstyvo/vėlyvo aspirino skyrimo**

| <b>Aspirino skyrimo laikas</b> | <b>Moterų, susirgusių preeklampsija, skaičius</b> | <b>Bendras tiriamųjų skaičius</b> | <b>Preeklampsijos dažnis (%)</b> |
|--------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Ankstyvas ( $\leq 16$ sav.)    | 1202                                              | 12490                             | 9,6                              |
| Vėlyvas ( $> 16$ sav.)         | 17                                                | 113                               | 15                               |

## 10.6. Aspirino dozė

Analizuojamuose straipsniuose preeklampsijos prevencijai buvo skiriamos skirtingos aspirino dozės. Dažniausiai, tai yra 4 straipsniuose, buvo skiriama 100 mg aspirino per dieną [27, 32, 36, 37]. Mažiausiai buvo skiriama 60 mg aspirino per dieną [29, 35]. Kitos aspirino dozės yra 75 mg/d [28, 39], 81 mg/d [31, 38], 150 mg/d [33, 34] ar 160 mg/d [30]. Paskaičiuotus santykinės rizikos rodiklius bei šansų santykį galima matyti 7 lentelėje.

**7 lentelė. Aspirino dozės**

| <b>Aspirino dozė</b> | <b>Moterų, susirgusių preeklampsija, skaičius</b> | <b>Bendras tiriamųjų skaičius</b> | <b>Preeklampsijos dažnis (%)</b> | <b>Santykinės rizikos rodiklis (SR)</b> | <b>Šansų santykis (ŠS)</b> | <b>Tyrimų skaičius</b> |
|----------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| 60 mg/d              | 299                                               | 2843                              | 10,5                             | 0,74                                    | -                          | 2                      |
| 75 mg/d              | 57                                                | 1932                              | 3                                | -                                       | 0,72                       | 2                      |
| 81 mg/d              | 671                                               | 5796                              | 11,6                             | 0,88                                    | -                          | 2                      |
| 100 mg/d             | 96                                                | 700                               | 13,7                             | 0,99                                    | 0,14                       | 4                      |
| 150 mg/d             | 62                                                | 1074                              | 5,8                              | -                                       | 0,66                       | 2                      |
| 160 mg/d             | 88                                                | 550                               | 16                               | 1,14                                    | 1,14                       | 1                      |

RR skiriant tiek 60 mg/d, tiek 81 mg/d yra 0,74 ir 0,88 atitinkamai, tai reiškia, kad tokios dozės aspirino vartojimas mažina preeklampsijos riziką. 75 mg/d vidutinės SR paskaičiuoti nepavyko dėl duomenų trūkumo, bet vidutinis ŠS – 0,72, tai vėlgi rodo šios dozės veiksmingumą preeklampsijos prevencijai. 100 mg/d dozės vidutinė SR – 0,99, tai rodo poveikį preeklampsijos rizikos mažinimui. Skiriant 150 mg/d dozę vidutinis ŠS - 0,66, matomas teigiamas poveikis. 160 mg/d dozės vidutinė SR – 1,14, kaip ir vidutinis ŠS – 1,14 – šie rodikliai vienas kitą papildo, jog ši dozė ne tik nesumažina preeklampsijos rizikos, bet galimai ją netgi truputį ir padidina. Tad apibendrinant rezultatus matome, kad mažesnės dozės, t.y. 60 mg/d, 75 mg/d, 81 mg/d, 100 mg/d dozės yra efektyvios preeklampsijos rizikos mažinimui. Nors dažniausiai buvo skiriama 100 mg/d – šios dozės poveikis preeklampsijos rizikai yra panašus. 150 mg/d dozė turi apsauginį poveikį, skiriant šią dozę preeklampsijos dažnis buvo vienas mažiausių. Didžiausia skiriama dozė, t.y. 160 mg/d gali būti ne tik per didelė, bet ir visiškai neturinti apsauginio poveikio. Visgi 160 mg/d dozė buvo skiriama tik viename straipsnyje, tad konstatuoti, jog dozė visiškai neefektyvi - negalima.

### **10.7. Tyrimuose fiksuotos išeitys pagal rizikos grupes**

Šioje literatūros apžvalgoje taip pat analizuojama preeklampsijos prevencija aspirinu tarp skirtingų rizikos pacienčių grupių. Keturi analizuoti straipsniai pateikė informaciją, kurioje pagal gretutines pacienčių ligas buvo paskaičiuotas aspirino efektyvumas preeklampsijos prevencijai [27, 28, 29, 32]. Du straipsniai išskyrė tik jau lėtine hipertenzija sergančias moteris [28, 32], o kiti vertino moteris su papildomais rizikos veiksniais, tokiais kaip preeklampsija anamnezėje, diabetas, nutukimas, šeiminė preeklampsijos anamnezė [27, 29].

Vertinant Li Lin *et al.* straipsnio rezultatus (8 lentelė), matome, kad aspirino vartojimas neparodė reikšmingo efektyvumo nei vienoje iš rizikos grupių. Nors diabetu sergančių moterų grupėje stebima mažesnė preeklampsijos rizika, bet vertinant pagal santykinę riziką šie duomenys rodo mažesnę statistinį reikšmingumą.

**8 lentelė. Li Lin *et al.* tyrimo rezultatai**

| <b>Rizikos veiksnys</b>            | <b>Aspirino grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Placebo grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Santykinė rizika (95% PI)</b> |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Lėtinė hipertenzija                | 58/241 (24.1%)                                                                        | 46/200 (23.0%)                                                                       | 1.046 (0.746–1.468)              |
| Preeklampsija<br>anamnezėje        | 33/162 (20.4%)                                                                        | 30/136 (22.1%)                                                                       | 0.923 (0.595–1.432)              |
| Diabetas iki<br>nėštumo            | 14/108 (13.0%)                                                                        | 13/110 (11.8%)                                                                       | 1.097 (0.541–2.224)              |
| KMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>    | 19/122 (15.6%)                                                                        | 15/122 (12.3%)                                                                       | 1.267 (0.675–2.375)              |
| Preeklampsijos<br>šeiminė istorija | 3/19 (15.8%)                                                                          | 1/18 (5.6%)                                                                          | 2.842 (0.325–24.877)             |

R.N. Byaruhanga *et al.* tyrimas (9 lentelė) taip pat nerodo didelio statistinio reikšmingumo, bet stebima tendencija, kad aspirinas gali prevenciškai veikti moteris, sergančias lėtine hipertenzija.

**9 lentelė. R.N. Byaruhanga et al. tyrimo rezultatai**

| <b>Rizikos veiksnys</b>                                                  | <b>Aspirino grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Placebo grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Santykinė rizika (95% PI)</b>   |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Lėtinė hipertenzija                                                      | 17.6% (3/17)                                                                          | 25% (5/20)                                                                           | 0.70                               |
| Ankstesnė<br>nėštumo sukelta<br>hipertenzija (PIH)<br>arba preeklampsija | 15% (17/113)                                                                          | 19.7% (23/117)                                                                       | 0.72 (95% PI 0.34–1.52,<br>p=0.45) |

Taip pat ir iš Steve Caritis *et al.* (10 lentelė) išvadų matyti, kad reikšmingo aspirino prevencinio poveikio nei vienai iš rizikos grupių nėra, įskaitant pregestacinį diabetą, lėtinę hipertenziją ir preeklampsiją anamnezėje.

**10 lentelė. Steve Caritis et al. tyrimo rezultatai**

| <b>Rizikos veiksnys</b>    | <b>Aspirino grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Placebo grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Santykinė rizika (95% PI)</b> |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Pregestacinis<br>diabetas  | 18%                                                                                   | 22%                                                                                  | 0.9 (0.6–1.2)                    |
| Lėtinė<br>hipertenzija     | 26%                                                                                   | 25%                                                                                  | 1.1 (0.8–1.4)                    |
| Ankstesnė<br>preeklampsija | 17%                                                                                   | 19%                                                                                  | 0.9 (0.6–1.2)                    |

Priešingai, Jing Huai *et al.* (11 lentelė) tyrimo rezultatai skiriasi nuo aukščiau aptartų tyrimų išvadų. Šiame straipsnyje stebimas reikšmingas aspirino efektyvumas pacientėms, sergančioms arterine hipertenzija.

**11 lentelė. Jing Huai et al. tyrimo rezultatai**

| <b>Rizikos veiksnys</b>     | <b>Aspirino grupės<br/>pacientės/bendra<br/>imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Placebo grupės<br/>pacientės/bendra imtis<br/>(preeklampsijos<br/>dažnis)</b> | <b>Santykinė rizika (95% PI)</b> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Pirmo laipsnio hipertenzija | 4,5                                                                                   | 20,4                                                                             | 0.22 (0.03–0.87)                 |

#### **10.8. Aspirino efektyvumas pagal paros metą**

Viename iš straipsnių, įtrauktų į šią literatūros analizę, vertinamas aspirino prevencijos efektyvumas pagal paros metą, kada jis buvo vartojamas [37]. Šiame tyrime buvo vertinamas 100 mg/d aspirino skyrimas skirtingomis valandomis: ryte (tik pabudus), 8 valandos po pabudimo ir vakare prieš miegą. Išvadose autoriai teigia, kad ypač reikšmingi rezultatai fiksuoti skiriant aspiriną prieš miegą. Moterims, kurios aspiriną gaudavo prieš pat miegą stebimas žymiai mažesnis preeklampsijos dažnis (HR: .19, 95% CI: .10–.39;  $p < .001$ ) [37]. Teigiamas poveikis preeklampsijos dažniui fiksuotas ir skiriant aspiriną 8 val. po pabudimo, o aspirino vartojimas ryte reikšmingo poveikio preeklampsijos dažnio mažinimui neturėjo.

### **11. DISKUSIJA**

Aspirinas, kaip prevencinė preeklampsijos priemonė, pirmą kartą aprašyta 1979 m. [42]. Nuo tada atliekami tyrimai pateikia dviprasmiškus rezultatus [42]. Pavyzdžiui, kai kurios didelio masto meta-analizės pateikia išvadą, kad aspirino veiksmingumas bendroje arba mažos rizikos populiacijoje nėra pagrįstas [43, 44, 45, 46, 47]. Visgi yra nemažai ir tokio paties pobūdžio bei kokybės mokslinių darbų, teigiančių priešingai - jog aspirinas yra veiksminga preeklampsijos priemonė [48, 49, 50, 51, 52, 53]. Ir, žinoma, yra teigiančių, kad aspirinas turi nedidelę arba vidutinę naudą preeklampsijos prevencijai [56, 57, 58, 59].

Šiame darbe analizuojamuose straipsniuose aspirino vartojimas buvo susijęs su mažesniu preeklampsijos dažniu (3,1 proc. skirtumas tarp aspirino ir placebo grupių), šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ( $p=0.0224$ ).

Negalima atmesti fakto, kad tyrimai, kuriuose nustatomas reikšmingas aspirino poveikis, yra dažniau skelbiami nei tie, kuriuose aspirino vartojimas yra statistiškai nereikšmingas. Tai gali lemti duomenų interpretavimo paklaidas.

Atsižvelgus, kad preeklampsijos dažnio skirtumas tarp aspirino ir placebo grupių yra statistiškai reikšmingas, galima daryti prielaidą, kad aspirinas yra rekomenduotina profilaktikos priemonė. Veiksmingumas taip pat priklauso nuo daugelio kitų veiksnių, kaip, pavyzdžiui, individuali moters rizika, aspirino dozė, vartojimo pradžia ir trukmė. Todėl norint pateikti tikslesnes išvadas, svarbu ir toliau aktyviai vykdyti klinikinius tyrimus, orientuotus į optimalią aspirino dozę ir tinkamiausią vartojimą laiką konkrečioms pacienčių rizikos grupėms.

### **11.1. Įtrauktų tyrimų ribotumas**

Visi į šią literatūros apžvalgą įtraukti tyrimai atitinka kokybės kriterijus, yra atsitiktinių imčių, dvigubai akli. Vertinant bendrai, atrinktų tyrimų pasiskirstymas pagal šalis yra labai platus. Tai galėtų reikšti, kad aspirino taikymas preeklampsijos prevencijai yra svarbus visame pasaulyje, nagrinėjama tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse.

Regioniniai ir kultūriniai skirtumai tarp tirtų šalių galėjo reikšmingai paveikti tyrimų rezultatus. Šiuose analizuojamuose straipsniuose nebuvo atsižvelgta į pacienčių rasę, o tai, galėtų būti svarbus veiksnys, nes remiantis Mary Catherine Tolcher *et al.* straipsniu aspirino veiksmingumas skiriasi tarp juodaodžių ir baltaodžių moterų [54]. Taigi genetiniai ir biologiniai veiksniai, susiję su skirtingomis etninėmis grupėmis, gali turėti įtakos aspirino veiksmingumui, nes kai kurios populiacijos galimai yra jautresnės ar atsparesnės aspirino poveikiui [54].

Svarbu paminėti ir tai, kad preeklampsijos diagnostika šiek tiek skyrėsi tarp tyrimų. Nors preeklampsijos apibrėžimas panašus ir tarp daugumos tyrimų sutampa, bet visgi stebimi tam tikri skirtumai tarp diagnostinių kriterijų, o tai, potencialiai, galėtų turėti įtakos rezultatams. Pavyzdžiui, reikėtų apibrėžti, ar į kriterijus įtraukiami placentos funkcijos sutrikimai, ar vertinamas albumino/kreatinino santykis, ar taikomas kartotinis AKS matavimas.

Nors daugiausiai tiriamos didelės rizikos pacientės, bet pati rizika skirtinguose tyrimuose apibrėžiama skirtingai - vieni straipsniai riziką grindžia pacientės anamneze, kiti klinikiniais simptomais arba biožymenimis. Tai taip pat galėtų turėti įtakos rezultatams, nes skirtingos rizikos pacientės gali

skirtingai reaguoti į aspiriną. Tad pasirinktas rizikos stratifikavimas gali lemti skirtingus aspirino profilaktikos rezultatus.

Žvelgiant į ateities tyrimų perspektyvas, reikėtų atlikti daugiau didesnės imties tyrimų pagal vienodas diagnostikos gaires ir pacienčių įtraukimo kriterijus. Tai yra, jog būtų įtrauktos nėščiosios, kurioms rizika nustatoma pagal bendras rekomendacijas – pavyzdžiui, remiantis anamneze (preeklampsija anamnezėje, lėtinė hipertenzija, diabetas), biologiniais žymenimis (PIGF, sFlt-1 santykis) ar pirmojo trečdžio ultragarso rodikliais (gimdos arterijų pulsacijos indeksas). Vieninga diagnostika ir vienodi pacienčių įtraukimo kriterijai užtikrintų geresnį tyrimų palyginamumą ir tikslesnį aspirino profilaktikos efektyvumą.

### **11.2. Aspirino vartojimo pradžia ir trukmė**

Viena iš svarbiausių šios literatūros apžvalgos išvadų yra susijusi su aspirino vartojimo pradžia ir trukme.

Rezultatuose aspirino skyrimo pradžia varijuoja nuo 6 sav. iki 32 sav. Dažniausiai aspirinas pradedamas skirti 13 - 26 nėštumo savaitę.

Rezultatuose teigiama, jog efektyviausia skirti aspiriną iki 16 nėštumo sav. ir tęsti kuo įmanoma ilgiau, nes mažiausias preeklampsijos dažnis (t.y. 7,5 proc.) stebimas vartojant aspiriną iki 40 sav. Tiksliai paskaičiuoti, kiek būtent savačių rekomenduojama vartoti aspiriną, pagal pateiktus duomenis yra sudėtinga. Įtraukti tyrimai nepateikė informacijos apie konkretų laikotarpį, tai yra, kurią tikslią nėštumo savaitę buvo pradėtas vartoti aspirinas, ir kurią tikslią nėštumo savaitę jo vartojimas užbaigtas, o tik nurodyti savačių intervalai. Yra mokslinių straipsnių teigiančių, kad aspirinas turėtų būti pasiūlytas visoms didelės rizikos pacientėms, nesvarbu ar jos pirmą kartą kreipėsi iki 16 nėštumo savaitės ar po jos [60]. Pagal preeklampsijos patofiziologiją, aspirino profilaktikos efektyvumui, galimai, daugiau įtakos turi ne pati vartojimo trukmė, o vartojimo pradžia - svarbu pacientės apsaugoti nuo ankstyvos preeklampsijos ir jos komplikacijų (kaip kad gilus naujagimių neišnešiotumas), nes ištikus vėlyvai preeklampsijai - nėštumo užbaigimas nėra toks komplikuoatas.

### **11.3. Aspirino dozavimas ir paros skyrimo laikas**

Įtrauktų tyrimų autoriai beveik vieningai sutaria, kad 60 mg/d, 75 mg/d, 81 mg/d, 100 mg/d, 150 mg/d dozės yra veiksmingos ir saugios dozės preeklampsijos prevencijai. Ši informacija labai svarbi nėštumą prižiūrintiems gydytojams, paskiriant optimalų gydymą. Rezultatuose taip pat ir pateikiami

argumentai prieš didelių dozių skyrimą (t.y. 160 mg/d), bet tokią išvadą reikėtų vertinti kritiškai, nes vertinami tik vieno straipsnio rezultatai. Nors dažniausiai yra skiriama 100 mg/d, tai kelia svarstymus, ar būtent tokia dozė yra optimaliausia, nes pagal gautus rezultatus mažesnių dozių (60 mg/d, 75 mg/d, 81 mg/d) arba jau 150 mg/d dozės efektyvumas didesnis.

Svarbu pastebėti, kad dėl tiriamųjų grupių skirtumų, tyrimų imčių skirtumo, skirtingos tyrimų metodikos, atsitiktinių statistinių nuokrypių ir dabartinių tarptautinių rekomendacijų, galima padaryti tik vieną konkrečią išvadą - efektyviausia yra 150 mg/d dozė. Apie kitas dozes galima pastebėti tik tendenciją, pavyzdžiui, 75 mg dozė taip pat gali būti labai efektyvi, bet ją patvirtina per mažai tyrimų.

Tad šio darbo rezultatai bei kita mokslinė literatūra, pagrindžia, kad reikia atlikti daugiau tyrimų, norint tiksliai apibrėžti efektyviausią dozę preeklampsijos prevencijai [61].

Taip pat tik viename tyrime aptariamas dozavimo pagal paros metą klausimas. Remiantis šiuo tyrimu, vartojimo paros laikas yra labai svarbus, tad svarbu užtikrinti šią išvadą atlikus daugiau tyrimų. Tada būtų galima atlikti išsamesnę analizę ir sukurti geresnes preeklampsijos prevencijos gaires.

#### **11.4. Preeklampsijos prevencija pagal gretutines ligas**

Tik keturi tyrimai išskyrė ne tik bendrą preeklampsijos dažnį tirtoje populiacijoje, bet ir apžvelgė šį dažnį pagal gretutines pacienčių ligas. Tai svarbu, nes gretutinės ligos yra preeklampsijos išsivystymo rizikos veiksnys, leidžiantis atlikti pacienčių rizikos stratifikavimą. Norint turėti dar aiškesnes preeklampsijos prevencijos gaires, reikia, jog daugiau tyrimų atsižvelgtų į pacienčių individualiai. Pavyzdžiui, yra duomenų, jog pacientėms sergančioms sistetine raudonąja vilklige aspirino vartojimas nėštumo metu yra geriausia prevencinė priemonė [55]. Stebint tokius rezultatus, norėtusi tikslesnio paaiškinimo, ar aspirinas efektyviai mažina preeklampsijos riziką sergant tam tikromis gretutinėmis ligomis.

#### **11.5. Galima aspirino žala**

Svarbu aptarti ne tik aspirino efektyvumą preeklampsijos profilaktikoje, bet ir galimas pašalines reakcijas, susijusias su aspirino vartojimu. Mokslinė literatūra teigia, kad <150 mg aspirino per dieną nėštumo metu tiek motinai, tiek naujagimiui yra saugi dozė [62]. Taip pat yra pateikiama informacija, kodėl aspirinas nėra žalingas. Pavyzdžiui, nestebima padidėjusi kraujavimo rizika nei motinai, nei naujagimiui [63]. Taip pat nėra neigiamo poveikio kraujagyslių funkcijoms, nes prostaciklino

gamyba nebūna slopinama [63]. Mažos aspirino dozės turi selektyvų poveikį – t.y. slopinama trombocitų veikla, tačiau netrikdomi krešėjimo mechanizmai [63].

## 12. IŠVADOS

1. Apžvelgta mokslinė literatūra patvirtina, kad aspirinas gali būti skiriamas kaip prevencinė priemonė, ypač didelės rizikos pacientams. Literatūros apžvalgoje analizuoti tyrimai buvo atlikti skirtinguose geografiniuose regionuose, tiriant įvairias populiacijas ir rizikos grupes - tai pabrėžia aspirino vartojimo paplitimą, jo reikšmę preeklampsijos prevencijoje bei individualizuoto gydymo svarbą.
2. 150 mg/d aspirino dozė yra efektyviausia ir saugiausia preeklampsijos prevencijai, tačiau ir mažesnės aspirino dozės yra veiksmingos. Efektyviausia aspiriną pradėti iki 16 nėštumo savaitės. Aspirino vartojimas iki 40 nėštumo savaitės yra sietinas su mažesne preeklampsijos rizika.
3. Tarptautinės rekomendacijos teigia, kad didelės rizikos nėščiosioms reikia skirti 150 mg aspirino per parą nuo 11–12 nėštumo savaitės iki 36–40 savaitės, optimaliausia – prieš miegą. Nepaisant patvirtinto aspirino veiksmingumo, mokslinėje literatūroje vis dar kyla diskusijos dėl optimalaus dozavimo, vartojimo trukmės ir individualių rizikos grupių stratifikavimo. Ateities tyrimai turėtų būti nukreipti į genetinių ir biocheminių preeklampsijos biožymenų tyrinėjimą, aspirino alternatyvas bei individualizuotos prevencijos strategijas, siekiant dar labiau sumažinti preeklampsijos dažnį ir pagerinti nėščiųjų priežiūrą.

## 13. REKOMENDACIJOS

1. Didelės rizikos nėščiosioms rekomenduojama skirti 150 mg aspirino per parą nuo 11–12 nėštumo savaitės iki 40 nėštumo savaitės.
2. Mažesnės aspirino dozės (60–100 mg per parą) taip pat gali būti veiksmingos, tačiau 150 mg dozė laikoma optimaliausia pagal šiuo metu turimus įrodymus.
3. Aspirinas turėtų būti vartojamas prieš miegą, nes tai gali pasižymėti didesniu kraujospūdį mažinančiu poveikiu.
4. Aspirinas turėtų būti skiriamas individualiai įvertinus nėščiosios rizikos veiksnius, įskaitant anamnezėje buvusią preeklampsiją, lėtinę hipertenziją, diabetą, antifosfolipidinį sindromą, nutukimą, daugiavaisį nėštumą.

5. Jei nėščioji kreipiasi vėliau nei 16 savaitę, aspirino skyrimas vis tiek gali būti naudingas, tačiau didžiausias efektyvumas pasiekiamas pradedant vartojimą ankstyvuoju nėštumo laikotarpiu.
6. Rekomenduojama į profilaktikos strategijas įtraukti biocheminius biožymenis, tokius kaip sFlt-1/PlGF santykis.
7. Svarbu užtikrinti, kad preeklampsijos rizikos įvertinimas būtų atliekamas kuo anksčiau nėštumo metu, kad būtų galima laiku pradėti preeklampsijos profilaktiką.
8. Būtina atlikti didesnės apimties tyrimus, kuriuose būtų lyginamos skirtingos aspirino dozės, siekiant patvirtinti optimalų dozavimą.
9. Tyrimai turėtų nagrinėti alternatyvius ar papildomus preeklampsijos prevencijos metodus, siekiant išsiaiškinti, ar šie metodai galėtų būti taikomi kartu su aspirinu/be aspirino didelės rizikos pacientėms.

## 14. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rosenfield A, Maine D. Maternal mortality—a neglected tragedy: Where is the M in MCH? *Maternal Health*. 2005 Mar 18;5:7. doi:10.1186/1471-2393-5-7.
2. Duley L: Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992, 99: 547-553.
3. The Perinatal Antiplatelet Review of International Studies (PARIS) Collaboration Steering Group on behalf of the PARIS Collaboration. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia and its consequences: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2005;5:7. doi:10.1186/1471-2393-5-7.
4. Ma'ayeh M, Constantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Jun 2;25(5):101123. doi:10.1016/j.seminfetal.2020.101123.
5. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *eBioMedicine*. 2021 Dec 23;75:103780. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103780.
6. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2022 Mar;27:42-50. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.003.
7. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1690-702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014
8. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):386-397. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.011.
9. Goel A, Maski M, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and mechanisms of de novo and persistent hypertension in the postpartum period. *Circulation*. 2015 Sep 28;132(18):1733-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721.

10. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
11. Walsh SW, Strauss JF 3rd. The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 29;22(13):6985. doi: 10.3390/ijms22136985. PMID: 34209594; PMCID: PMC8268135.
12. Lin X, Yong J, Gan M, Tang S, Du J. Impact of low-dose aspirin exposure on obstetrical outcomes: a meta-analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2024 Dec;45(1):2344079.
13. Pretscher J, Weiss C, Dammer U, Stumpe F, Faschingbauer F, Beckmann MW, Kehl S. Influence of preeclampsia on induction of labor at term: A cohort study. *In Vivo.* 2020 May 3;34(3):1195-1200. doi: 10.21873/invivo.11892.
14. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Aug;101(8):669–74. doi: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x.
15. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Ruotsalainen S, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 7;8(7):674-683. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312.
16. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Ruotsalainen S, et al. Genetic risk factors associated with preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 7;8(7):674-683. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312.
17. Cao C, Saxena R, Gray KJ. Placental origins of preeclampsia: Insights from multi-omic studies. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 28;25(17):9343. doi: 10.3390/ijms25179343.
18. Yang Y, Le Ray I, Zhu J, Zhang J, Hua J, Reilly M. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Netw Open.* 2021 May 10;4(5):e218401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.
19. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preeclampsia. *J Clin Lipidol.* 2022 Feb 20;16(3):253-260. doi: 10.1016/j.jacl.2022.02.005.
20. Sande AK, Dalen I, Torkildsen EA, Sande RK, Morken NH. Pregestational maternal risk factors for preterm and term preeclampsia: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023 Nov;102(11):1549-1557. doi: 10.1111/aogs.14642.

21. Muldoon KA, McLean C, El-Chaár D, Corsi DJ, Rybak N, Dagvadorj A, et al. Persisting risk factors for preeclampsia among high-risk pregnancies already using prophylactic aspirin: a multi-country retrospective investigation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2200879. doi: 10.1080/14767058.2023.2200879.
22. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3517–3522. doi: 10.1210/jc.2007-0718.
23. Duley L, Henderson-Smart DJ. Reduced salt intake compared to normal dietary salt, or high intake, in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001687. doi: 10.1002/1469493X.
24. Zhou S, Yelland L, McPhee AJ, Quinlivan J, Makrides M, Gibson RA. Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1378-1384. doi: 10.3945/ajcn.111.033217.
25. Rahnemaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.002.
26. PRISMA 2020 Statement. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA 2020 statement. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003583. doi:10.1371/journal.pmed.1003583.
27. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):251.e1-251.e12.
28. Byaruhanga RN, Chipato T, Rusakaniko S. A randomized controlled trial of low-dose aspirin in women at risk from pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(2):129–35.
29. Caritis SN, Sibai BM, Hauth JC, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):701–5.
30. Diguisto C, Le Gouge A, Marchand MS, Megier P, Ville Y, Haddad G, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine

- artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double-blinded randomized placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275129.
31. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):285–93.
  32. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 May;23(5):1060–7.
  33. Yu CKH, Papageorgiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH, Group TFMFSTS. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):233–9.
  34. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613–22.
  35. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women. *N Engl J Med*. 1993 Oct 21;329(17):1213–8.
  36. Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L, et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Feb 10;112(2):142–4.
  37. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1–2):260–79.
  38. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Tuuli MG. Early prediction and aspirin for prevention of pre-eclampsia (EPAPP) study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Oct;46(4):414–8.
  39. Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Mar;105(3):286–92.

40. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Obstetric care consensus: Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e257–e276. doi:10.1097/AOG.0000000000003911
41. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension.* 2022;27:148-169. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008.
42. Xu TT, Zhou F, Deng CY, Huang GQ, Li JK, Wang XD. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015 Jul;17(7):567–73.
43. Wang Y, Guo X, Obore N, Ding H, Wu C, Yu H. Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:936560.
44. Villa PM, Kajantie E, Räikkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013 Jan;120(1):64–74.
45. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo).* 2005 Oct;60(5):407–14.
46. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141–6.
47. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs.* 2017 Nov;77(17):1819–31.
48. Stubert J, Hinz B, Berger R. The Role of Acetylsalicylic Acid in the Prevention of Pre-Eclampsia, Fetal Growth Restriction, and Preterm Birth. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Sep 15;120(37):617–26.
49. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):110-120.e6.

50. Moura NS, Gomes MLS, Rodrigues IR, Rolnik DL, Costa FS, Oriá MOB. Clinical Procedures for the Prevention of Preeclampsia in Pregnant Women: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020 Oct;42(10):659–68.
51. Hu X, Chen D, Wang H, Lv Y, Wang Y, Gao X, et al. The optimal dosage of aspirin for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: A network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024 May;26(5):455–64.
52. Cui Y, Zhu B, Zheng F. Low-dose aspirin at  $\leq 16$  weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 May;15(5):4361–9.
53. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402–14.
54. Tolcher MC, Sangi-Haghpeykar H, Mendez-Figueroa H, Aagaard KM. Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: efficacy by ethnicity and race. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Nov;2(4):100184.
55. Schramm AM, Clowse MEB. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:920467.
56. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014 May 20;160(10):695–703.
57. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001 Feb 10;322(7282):329–33.
58. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004659.
59. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007 May 26;369(9575):1791–8.
60. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):121-128.e2.

61. Demuth B, Pellan A, Boutin A, Bujold E, Ghesquière L. Aspirin at 75 to 81 mg Daily for the Prevention of Preterm Pre-Eclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024 Feb 10;13(4):1022.
62. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. Report No.: 21-05274-EF-1.
63. Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonico A, Orisio S, Piccinelli A, Pinciroli V, Fanelli R. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10;321(6):357-62. doi: 10.1056/NEJM198908103210604.