

Применение низких доз аспирина во время беременности

ACOG COMMITTEE OPINION

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 743 • Июль 2018 г.

Сокращенный вариант

Рекомендации и выводы

Американский колледж акушеров и гинекологов делает следующие рекомендации и выводы:

- Профилактический прием низких доз аспирина (81 мг/день) рекомендуется женщинам с высоким риском развития преэклампсии и должен начинаться между 12-й неделей и 28-й неделей беременности (оптимально – до 16 недель) и продолжаться ежедневно до родов.
- Профилактический прием низких доз аспирина следует рассматривать для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется при имевшем место ранее необъяснимом мертворождении, при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для предотвращения ограничения роста плода при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для профилактики спонтанных преждевременных родов, при отсутствии факторов риска преэклампсии.
- Профилактический прием низких доз аспирина не рекомендуется для профилактики ранней потери беременности.

Введение

Аспирин является ингибитором циклооксигеназы с противовоспалительными и антиагрегантными свойствами. Низкие дозы аспирина использовались во время беременности чаще всего для предотвращения или задержки начала развития преэклампсии. Другие рекомендуемые показания для низких доз аспирина включают профилактику мертворождения, ограничение роста плода, преждевременные роды и раннюю потерю беременности. Недавние систематические обзоры использования низких доз аспирина во время беременности улучшили наше понимание роли низких доз аспирина в каждой из этих клинических ситуаций. Несмотря на это использование низких доз аспирина в практике клинического акушерства остается разнообразным. Цель этого документа – обобщить данные и дать текущие рекомендации относительно использования низких доз аспирина при беременности. Следует отметить, что, хотя систематические обзоры и консенсусные заявления рассматривали различные низкие дозы аспирина, в этом документе будет рассмотрена только доза аспирина, доступная в Соединенных Штатах (81 мг).

Предпосылки

В ноябре 2013 года ACOG опубликовала доклад «Гипертензия при беременности», в котором рекомендуется ежедневный прием низких доз аспирина, начинающийся в конце первого триместра для женщин со случаями преэклампсии на ранней стадии и преждевременных родов при сроке беременности менее 34 недель или для женщин с более чем одной предшествующей беременностью, осложненной преэклампсией [1]. В следующем году Целевая группа по профилактическим службам США (USPSTF) опубликовала аналогичные рекомендации, хотя список показаний к приме-

нению низких доз аспирина был более расширенным (таблица 1) [2]. В руководстве USPSTF также было высказано предположение о том, что аспирин с низкой дозой следует рассматривать для женщин с «несколькими» умеренными факторами риска преэклампсии (таблица 1).

Другие организации здравоохранения также опубликовали рекомендации по профилактике преэклампсии с использованием низких доз аспирина на основе факторов риска. Опубликовано в 2011 году руководство Всемирной организации здравоохранения рекомендовало, чтобы прием препарата с низкой дозой аспирина (75 мг/день) начинался до 20 недель беременности у женщин с высоким риском развития преэклампсии; например, женщины со случаями преэклампсии, сахарным диабетом, хронической гипертензией, почечной недостаточностью, аутоиммунным заболеванием и многоплодной беременностью [3]. Национальный институт здравоохранения и медикаментов опубликовал в июле 2013 года заявление о качестве антенатальной оценки риска преэклампсии, которое рекомендовало поставщикам медицинских услуг назначать низкие дозы аспирина (75 мг/сут) беременным женщинам с повышенным риском развития преэклампсии при первом визите, с ежедневным приемом с 12-й недели беременности до рождения ребенка [4]. Оценка степени риска развития преэклампсии была основана на наличии одного или нескольких факторов высокого риска (гипертензивная болезнь при предыдущей беременности, аутоиммунное заболевание, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и хроническая гипертензия) или более одного фактора умеренного риска (первая беременность, возраст матери 40 лет и старше, индекс массы тела больше чем 35, наследственные случаи преэклампсии и многоплодная беременность) [4].

Патофизиология

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат (NSAID), который работает главным образом за счет ингибирования им двух изоферментов циклооксигеназы (COX-1 и COX-2), которые необходимы для биосинтеза простагландинов. Изоформа COX-1 присутствует в сосудистой эндотелии и регулирует продукцию простаглицлина и тромбоксана A₂, простагландинов с противодействующими регуляторными эффектами на сосудистый гомеостаз и функцию тромбоцитов. Простаглицлин является мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов, тогда как тромбоксан A₂ (TXA₂) является мощным сосудосуживающим средством и способствует агрегации тромбоцитов. Изоформа COX-2 является индуцибельной и экспрессируется почти исключительно после контакта с цитокинами или другими воспалительными медиаторами. Влияние аспирина на COX-зависимый синтез простагландина зависит от дозы. При более низких дозах (60–150 мг/сут) аспирин необратимо ацетирует COX-1, что приводит к уменьшению синтеза тромбоцитов TXA₂, не влияя на производство сосудистой стенкой простаглицлина [5, 6]. В более высоких дозах аспирин ингибирует как COX-1, так и COX-2, эффективно блокируя все производство простагландинов.

Данные, свидетельствующие о том, что дисбаланс в метаболизме простаглицлина и ТХА2 вовлечен в развитие преэклампсии, послужили толчком к начальным исследованиям аспирина для профилактики преэклампсии из-за его предпочтительного ингибирования ТХА2 в более низких дозах [7, 8]. Однако вполне вероятно, что преэклампсия является результатом плохой плацентации по ряду причин, включая ишемию, реперфузию или дисфункциональный воспалительный ответ матери на трофобласт [1, 9]. Неизвестно, улучшают ли низкие дозы аспирина раннюю перфузию плаценты, а также не ясен точный механизм, посредством которого низкодозовый аспирин предотвращает развитие преэклампсии у некоторых женщин [10, 11].

Риски использования аспирина во время беременности

Материнские риски

Большинство систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не обнаружили увеличения геморрагических осложнений, связанных с приемом низких доз аспирина во время беременности [12–14]. В отчете USPSTF о приеме низких доз аспирина для профилактики преэклампсии не выявлены повышенные риски возникновения отслойки плаценты (11 исследований [23,332 женщины]), относительный риск [RR] 1,17; ДИ: 0,93–1,48), послеродового кровотечения (девять исследований [22 760 участников], RR 1,02, CI: 0,96–1,09) или увеличения средней кровопотери (пять исследований [2478 женщин], RR не сообщается) [14]. Долгосрочное ежедневное употребление аспирина у небеременных взрослых (менее 300 мг/сут более 5 лет) связано с повышенным риском крупных эпизодов желудочно-кишечного и церебрального кровотечений [15]. В одном РКИ приема малых доз аспирина во время беременности для профилактики развития преэклампсии риск относительно переливания крови был немного выше у пациентов, получавших лечение (4,0% против 3,2%) [16].

Фетальные риски

Несколько систематических обзоров исследований с использованием низких доз аспирина для профилактики развития преэклампсии не показали повышенного риска возникновения врожденных аномалий [12–14]. Более того, недавний РКИ с участием 1228 женщин, 615 из которых получали низкие дозы аспирина до беременности и продолжали его прием на протяжении всей беременности, не обнаружило повышенного риска неблагоприятных эффектов у эмбриона или новорожденных, связанных с воздействием низких доз аспирина [17]. Также количество врожденных пороков развития не было увеличено для когорты из почти 15 000 женщин, сообщивших об использовании аспирина в течение первого триместра [18]. Тем не менее, была высказана озабоченность по поводу возможной связи между употреблением аспирина во время беременности и гастрошизисом [19–21]. Мета-анализ, который включал пять исследований с использованием метода случай-контроль, показал, что в случаях гастрошизиса доля женщин, принимавших аспирин, была в два раза выше по сравнению с контролем без гастрошизиса [22]. Однако эти данные следует интерпретировать с особой осторожностью. В этом мета-анализе не была указана доза аспирина (поэтому неясно, относится ли это к применению низких доз аспирина), исследование оценивало женщин, использующих аспирин только в первом триместре, также в этих исследованиях не контролировалось несколько переменных, включая использование других разрешенных и запрещенных препаратов.

Использование низких доз аспирина (60–150 мг) в третьем триместре не связывается с закрытием протоков [23, 24]. Предыдущие исследования на животных предполагали

связь между внутриутробным воздействием НПВП в целом и преждевременным закрытием артериального протока, что приводило к стойкой легочной гипертензии у новорожденных [25]. Однако в отличие от этого и других исследований, которые не различали дозы и тип воздействия НПВП, среди более чем 30 000 женщин, получавших лечение в РКИ с назначением низких доз аспирина против плацебо с различными целями, не было отмечено увеличения перинатальной смертности от стойкой легочной гипертензии у новорожденных [12, 14, 26].

Последний мета-анализ Cochrane не обнаружил повышенного риска возникновения неонатального внутричерепного кровоизлияния (10 исследований [26 184 ребенка]) или других неонатальных геморрагических осложнений (восемь исследований [27 032 ребенка]), связанных с материнским приемом аспирина с низкой дозой в течение третьего триместра [12]. Анализ объединенных данных в систематическом обзоре USPSTF был также обнадеживающим и не показал увеличения числа случаев внутримозгового кровоизлияния, связанного с использованием низких доз аспирина во время беременности (10 РКИ [22 158 женщин], RR 0,84; ДИ: 0,61–1,16) [14].

Противопоказания к применению аспирина во время беременности

Существует несколько абсолютных противопоказаний к терапии аспирином [27]. Пациенты с аллергией на аспирин (например крапивницей) или гиперчувствительностью к другим салицилатам подвергаются риску развития анафилаксии и не должны получать низкие дозы аспирина. Из-за значительной перекрестной чувствительности между аспирином и другими нестероидными препаратами аспирин в низкой дозе также противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к НПВП. Воздействие аспирина в низкой дозе у пациентов с полипами носа может привести к опасной для жизни бронхоконстрикции, и его назначения следует избегать. То же самое относится к пациентам с астмой, у которых в анамнезе есть острый бронхоспазм, вызванный аспирином [27]. Относительные противопоказания к аспирину в низкой дозе включают случаи желудочно-кишечного кровотечения, активное язвенное заболевание, другие источники желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения и тяжелую печеночную дисфункцию. Синдром Рейе редко диагностируют (менее 1%) у детей моложе 18 лет, которым назначают аспирин при выздоровлении от вирусных заболеваний, особенно гриппа при ветряной оспе. Решение о продолжении приема аспирина в низкой дозе при наличии акушерского кровотечения или факторов риска для акушерского кровотечения следует отдельно рассматривать в каждом конкретном случае.

Сроки использования аспирина во время беременности

За исключением исследований применения аспирина в низкой дозе для предотвращения ранней потери беременности, в большинстве исследований с использованием низких доз аспирина во время беременности начинали лечение между 12-й и 28-й неделями беременности. Некоторые исследователи сообщают об оптимальных результатах только тогда, когда лечение начинается до 16 недель [28–31]. Недавний мета-анализ данных из 45 рандомизированных исследований показал небольшое снижение частоты преэклампсии при назначении аспирина в низкой дозе после 16 недель (ОР 0,81; ДИ: 0,66–0,99), но были продемонстрированы значительное снижение частоты тяжелой преэклампсии (ОР 0,47; CI: 0,26–0,83) и ограничение роста плода (RR 0,56; CI: 0,44–0,70), когда аспирин в низкой дозе назначался до 16 недель [31]. Другой мета-анализ, который включал данные недавнего комбинированного мультимаркерного скрининга и рандомизированного лечения пациентов с аспирином

для доказательного исследования профилактики преэклампсии, авторы сообщили о снижении частоты развития преэклампсии только в подгруппе пациентов, в которой прием аспирина был начат до 16-й недели беременности при ежедневной дозе 100 мг или более (RR 0,33; 95% ДИ: 0,19–0,57) [30]. Напротив, в другом исследовании были собраны отдельные данные из 31 высококачественного рандомизированного исследования и установлено, что положительные эффекты аспирина в низкой дозе были последовательными независимо от того, было ли лечение начато до или после 16-й недели беременности [32].

Не очевидны выгоды от прекращения приема аспирина в низкой дозе перед родами. Протоколы исследований, специфичные для беременности, варьировались: некоторые прекращали прием аспирина в низких дозах на 36-й неделе беременности, а другие продолжали принимать аспирин в низкой дозе до родов [14, 33–35].

Время прекращения приема аспирина не было связано с чрезмерным кровотечением у матери или плода. Точно так же применение низких доз аспирина в отсутствие других антикоагулянтов не является противопоказанием к нейроксальной блокаде [36]. Некоторые пациенты принимали аспирин в низких дозах в первом триместре. Неизвестно, связан ли его прием в первом триместре с неблагоприятными эффектами для плода.

Показания к применению низких доз аспирина во время беременности

Предотвращение развития преэклампсии

Гипотеза о том, что преэклампсия может быть связана с сосудистыми нарушениями и дефектами коагуляции, вызванными дисбалансом в простагландине и ТХА2, привела к первоначальным исследованиям аспирина как средства для профилактики преэклампсии. Результаты нескольких небольших исследований показали, что аспирин в низкой дозе может быть полезен для женщин с высоким риском развития преэклампсии [8, 37]. Однако до недавнего времени этот вывод не был подтвержден в более крупных РКИ [16, 33, 38], включая многоцентровое исследование, организованное Национальным институтом детского здоровья и развития человека Юнис Кеннеди-Шрайвер, в которое вошли более 5000 женщин [33]. В исследовании 2017 года по профилактике преэклампсии аспирином на основе доказательной медицины было рандомизировано 1776 женщин с высоким риском развития преэклампсии на основании алгоритма скрининга первого триместра с назначением 150 мг аспирина или плацебо [39]. Авторы обнаружили значительное снижение частоты преэклампсии (4,3% против 1,6%, отношение шансов 0,38; 95% ДИ: 0,20–0,74). Хотя в этом исследовании использовалась доза 150 мг, нет доступных исследований, сравнивающих дозы в 60–80 мг и 150 мг. Кроме того, используемый алгоритм скрининга включал фактор роста плаценты и связанный с беременностью белок плазмы-А, а также доплер маточной артерии, что ограничивает обобщаемость для популяции в США. Поэтому сегодня нельзя рекомендовать более высокие дозы или удвоение доступной дозы (81 мг).

Мета-анализ, объединяющий данные отдельных пациентов из 31 РКИ, показал умеренный эффект низкой дозы аспирина на профилактику преэклампсии в группах женщин с различными профилями риска (ОР 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,97) [13]. В последующем Кокрановском обзоре, который объединил совокупные данные из 59 исследований, сообщалось об относительном сокращении случаев преэклампсии – на 17% при использовании низких доз аспирина [12]. Тем не менее, это значительное снижение риска может отражать девиацию из-за небольших исследований или случайные выводы, поскольку самые крупные исследования в анализе не показали значительного защитного эффекта.

Руководство USPSTF 2014 года по применению низких доз аспирина для профилактики заболеваемости и смертности от преэклампсии основывается на результатах проведенного систематического обзора, в котором собраны данные 15 высококачественных РКИ. В 13 из них сообщалось о распространенности преэклампсии у женщин, которые подвергаются наибольшему риску (таблица 1) [2]. Было продемонстрировано снижение частоты преэклампсии на 24% (ОР 0,76; ДИ: 0,62–0,95) при применении аспирина в профилактической низкой дозе (60–150 мг/сут) [14]. Однако авторы предположили, что значительное снижение относительного риска может быть ближе к 10% из-за «эффектов небольших исследований» большинства включенных исследований. В зависимости от базового риска возникновения преэклампсии относительное снижение риска при применении низких доз аспирина было связано с небольшим снижением абсолютного риска на 2–5%.

Основываясь на результатах USPSTF и других, профилактика низкими дозами аспирина (81 мг/сут) после 12 недель беременности незначительно снижает риск преэклампсии у женщин с повышенным риском, не приводя к неблагоприятным эффектам для плода, увеличению кровотечения у матери или отслойке плаценты. Рекомендации по профилактике низкими дозами аспирина для женщин с высоким риском основана на количестве, необходимом для лечения в отдельных группах риска, которое, в свою очередь, основано на распространенности заболевания и эффекте лечения. В группах с низким уровнем риска (распространенность заболевания 2%) количество пациенток, которым необходимо лечение, составляет примерно 500 по сравнению с 50 пациентками, которым необходимо лечение, в группе высокого риска с распространенностью заболевания 20%. В руководстве USPSTF рекомендуется назначать аспирин в низкой дозе после 12 недель беременности женщинам с абсолютным риском развития преэклампсии не менее 8% – это самая низкая частота преэклампсии в контрольных группах исследований, включенных в их обзор [2]. Основываясь на исторических и демографических факторах риска, в руководстве USPSTF рекомендуется женщинам с любым из факторов высокого риска развития преэклампсии проводить профилактику низкими дозами аспирина. Профилактика низкими дозами аспирина должна рассматриваться для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии (см. таблицу 1).

Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество материнско-фетальной медицины поддерживают критерии USPSTF для профилактики преэклампсии. Препараты с низкой дозой аспирина (81 мг/день) рекомендуются женщинам с высоким риском развития преэклампсии и должны назначаться между 12-й неделей и 28-й неделей беременности (оптимально до 16 недель) и приниматься ежедневно до родов. Женщины, которые получали аспирин в низкой дозе по другим установленным медицинским показаниям до 12–28-й недели, могут продолжать лечение низкими дозами аспирина.

Данные с недостаточным количеством доказательств о применении низких доз аспирина

Мертворождение

Профилактика низкими дозами аспирина не рекомендуется женщинам с мертворождением в анамнезе при отсутствии факторов риска развития преэклампсии. Мертворождение и преэклампсия имеют многие схожие факторы риска возникновения, и когда мертворождение связано с плацентарной дисфункцией, основные механизмы также, вероятно, схожи. В немногих исследованиях основной внимание было уделено влиянию профилактики низкой дозой аспирина мертворож-

дения. В одном раннем нерандомизированном исследовании исследователи сообщили о почти двукратном росте живорождения, когда аспирин в низких дозах назначался женщинам по минимуму предшествующей потерей беременности после 13 недель беременности и отрицательным результатом при тестировании на наличие антифосфолипидных антител [40]. Результаты были сходными в ретроспективном когортном исследовании с участием 230 женщин с предшествующей потерей плода после 10 недель беременности [41]. Однако результаты проспективно собранных данных о мертворождении из РКИ и мета-анализов по изучению использования аспирина в низкой дозе для профилактики преэклампсии неубедительны [12–14]. До тех пор, пока не появятся дополнительные вспомогательные доказательства, профилактика низкими дозами аспирина не рекомендуется при наличии необъяснимого мертворождения в анамнезе и отсутствия факторов риска развития преэклампсии.

Задержка роста плода

Профилактика низкими дозами аспирина повторной задержки роста плода аналогичным образом на сегодня не рекомендуется женщинам без других факторов риска развития преэклампсии из-за недостаточных доказательств у женщин с изолированной историей задержки роста плода. Однако у женщин с риском развития преэклампсии профилактика с применением аспирина в низкой дозе (особенно при начале до 16-й недели беременности) может снизить риск возникновений задержки роста плода. Аномальная плацентация, приводящая к плохой плацентарной перфузии (то есть плацентарной недостаточности), является наиболее распространенной патологией, связанной с задержкой роста плода [42]. Некоторые исследователи предположили, что начало приема аспирина в низкой дозе в начале первого триместра может предотвратить задержки роста плода посредством его ингибирующего действия на агрегацию тромбоцитов и улучшение развития плаценты [43, 44]. В одном из исследований впервые сообщалось, что аспирин в низкой дозе в сочетании с дигпиридамом значительно снижает частоту рецидивирующей задержки роста плода [45]. Хотя этот результат был подтвержден в последующем мета-анализе, исследование не выявило, какие женщины чаще всего получают выгоду от аспирина в низкой дозе [46]. На сегодня не существует хорошо зарекомендовавших себя РКИ, оценивающих роль аспирина в низкой дозе в предотвращении повторной задержки роста плода у женщин с низким уровнем риска. В систематических обзорах применения аспирина в низкой дозе при использовании для профилактики развития преэклампсии последовательно сообщалось о снижении частоты задержки роста плода на 10–20% или новорожденных, которые были малы для гестационного возраста [12–14, 29–32]. Доказательства того, что начало приема аспирина в низкой дозе до 16-й недели беременности влияет на то, насколько аспирин в низкой дозе полезен в снижении частоты задержки роста плода, неубедительны, хотя некоторые мета-анализы показали улучшенный результат для более раннего начала [29–32]. Сегодня, поскольку большинство доказательств, подтверждающих снижение частоты задержки роста плода вследствие профилактики низкими дозами аспирина, исходят из исследований с участием женщин, которые также подвергались риску развития преэклампсии, а не только имели задержки роста плода в анамнезе, недостаточно доказательств для рекомендаций использования аспирина в низкой дозе для профилактики задержки роста плода при отсутствии других факторов риска развития преэклампсии.

Преждевременные роды

Влияние аспирина в низкой дозе на предотвращение преждевременных родов в качестве первичного результата остав-

ся недооцененным. Однако до тех пор, пока не станут доступными доказательства из качественных исследований, направленных на предотвращение спонтанных преждевременных родов, не рекомендуется использование низких доз аспирина для профилактики спонтанных преждевременных родов при отсутствии факторов риска развития преэклампсии.

Показано, что аспирин снижает сократительную способность матки за счет ингибирования ЦОГ-зависимого синтеза простагландина [47]. Высокие дозы аспирина изучались для предотвращения преждевременных родов, но необратимое связывание с ЦОГ-2 и неблагоприятные материнские и эмбриональные эффекты при использовании аспирина в высоких дозах заставляют отказаться от его применения в клинических условиях. Сообщалось, что аспирин в низкой дозе снижает риск преждевременных родов (менее чем 37 недель беременности) у 8–14% женщин с риском развития преэклампсии [12–14, 32]. Однако в большинстве исследований неясно, отражает ли это уменьшение количества случаев преждевременных родов по медицинским показаниям или спонтанных преждевременных родов. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе [48] были изучены данные отдельных пациенток из 17 исследований профилактики развития преэклампсии (28 797 участников), которые предоставили достаточно подробные сведения о том, были ли роды спонтанными или индуцированными по медицинским показаниям. В этом исследовании лечение аспирином в низкой дозе приводило к 7% снижению риска спонтанных преждевременных родов до 37-й недели (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,86–0,996) и 14% снижению риска спонтанных преждевременных родов до 34-й недели (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76–0,99) по сравнению с контрольной группой. Количество спонтанных преждевременных родов до 28-й недели уменьшилось на 19%, но разница не была статистически значимой (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,59–1,1) [48]. В другом исследовании, использующем данные рандомизированного контролируемого исследования эффективности аспирина в низкой дозе по сравнению с плацебо у женщин с историей потери беременности, сообщалось, что прием аспирина в низкой дозе, начатый до начала беременности и продолжающийся в процессе беременности, не был связан со снижением общей частоты преждевременных родов (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,42–1,23), спонтанных преждевременных родов (ОР 0,51; 95% ДИ: 0,19–1,34) или преждевременных родов по медицинским показаниям (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,44–1,80) [49].

Ранняя потеря беременности

Было установлено, что сочетание аспирина в низкой дозе и нефракционированного или низкомолекулярного гепарина снижает риск ранней потери беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом [50]. Тем не менее, нет указаний в пользу применения аспирина в низкой дозе для предотвращения необъяснимой ранней потери беременности у женщин, у которых нет антифосфолипидного синдрома. Объединяя данные из двух исследований (256 участников), в одном из исследований не сообщалось о росте частоты живорождения среди женщин, получавших аспирин в низкой дозе, по сравнению с плацебо (ОР 0,94; ДИ: 0,80–1,11) [51]. В исследовании, проведенном в 2014 году, также не сообщалось о различиях в рождаемости, когда 1078 женщинам с одной или двумя предшествующими потерями беременности были назначены аспирин в низкой дозе или плацебо (58% против 53%, P5.0984). Потеря беременности произошла у 13% из 535 женщин, принимавших аспирин в низкой дозе, по сравнению с 12% из 543 женщин в группе плацебо (P5.7812) [35]. Исходя из имеющихся доказательств, использование профилактики низкими дозами аспирина не рекомендуется для предотвращения ранней потери беременности.

Клиническая оценка риска развития преэклампсии

Уровень риска	Фактор риска	Рекомендации
Высокий	Преэклампсия в анамнезе, особенно когда она сопровождается неблагоприятным исходом Многоплодная беременность Хроническая гипертензия Сахарный диабет 1-го или 2-го типа Болезни почек Аутоиммунное заболевание (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Рекомендовать аспирин в низкой дозе, если у пациентки имеются один или несколько из данных факторов высокого риска
Средний	Первые роды Ожирение (индекс массы тела больше 30) Случаи преэклампсии в семье (мать или сестра) Социально-демографические характеристики (афро-американская раса, низкий социально-экономический статус) Возраст 35 лет и старше Факторы в личной истории (например, низкая масса тела при рождении или малый гестационный возраст при рождении, неблагоприятный исход предыдущей беременности, интервал более 10 лет между беременностями)	Рассматривать назначение аспирина в низкой дозе, если у пациентки имеется более одного из данных факторов умеренного риска
Низкий	Неосложненные роды	Назначение аспирина не рекомендуется

Примечания. В таблицу включены только факторы риска, которые могут быть получены из истории болезни пациентки. Клинические показатели, такие, как УЗД маточной артерии, не включены.

Отдельные факторы риска, которые последовательно связаны с наибольшим риском развития преэклампсии. Уровень заболеваемости преэклампсией будет приблизительно 8% или более среди беременных с одним или несколькими из этих факторов риска.

Врачи могут использовать комбинацию нескольких факторов умеренного риска для выявления женщин с высоким риском развития преэклампсии. Эти факторы риска независимо связаны с умеренным риском развития преэклампсии, некоторые более последовательны, чем другие.

Факторы умеренного риска различаются в связи с повышенным риском развития преэклампсии.

Модифицировано из LeFevre, ML. Целевая группа превентивных служб США. Использование низких доз аспирина для профилактики заболеваемости и смертности от преэклампсии: Заявление о рекомендации Целевой группы по профилактическим услугам в США. *Ann Intern Med* 2014, 161: 819-26.

ВЫВОДЫ

Ежедневное использование низких доз аспирина во время беременности считается безопасным и связано с низкой вероятностью серьезных материнских и/или фетальных осложнений, связанных с его приемом. Американский колледж акушеров и гинекологов и Общество материнско-фетальной медицины поддерживают критерии USPSTF для профилактики преэклампсии. Препарат с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты (81 мг/сут) рекомендуется назначать женщинам с высоким риском развития преэклампсии, начиная прием между 12-й и 28-й неделями беременности (оптимально – до 16 недель) и продолжая ежедневно до родов. Для женщин с более чем одним из нескольких умеренных факторов риска развития преэклампсии следует рассматривать профилактику аспири-

ном в низких дозах. Женщины, подверженные риску развития преэклампсии, определяются на основании наличия одного или нескольких факторов высокого риска (преэклампсия в анамнезе, многоплодная беременность, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1-го или 2-го типа и хроническая гипертензия) или более одного умеренного фактора риска (первая беременность, возраст матери 35 лет и более, индекс массы тела больше 30, преэклампсия в семье, социально-демографические характеристики) (см. таблица 1).

При отсутствии факторов высокого риска развития преэклампсии существующие данные не подтверждают пользу профилактического использования аспирина в низкой дозе для предотвращения ранней потери беременности, задержки роста плода, мертворождения или преждевременных родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>. Retrieved January 24, 2018.
- LeFevre ML. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med* 2014;161: 819–26.
- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf. Retrieved January 24, 2018.
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: quality standard. Manchester (United Kingdom): NICE; 2013. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-2098607923141>. Retrieved January 26, 2018.
- Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991;325:1137–41.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–94.
- Benigni A, Gregorini G, Frusca T, Chiabrando C, Ballerini S, Valcamonica A, et al. 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;321:357–62.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351–6.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365:785–99.
- Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861–6.
- Scazzocchio E, Oros D, Diaz D, Ramirez JC, Ricart M, Meler E, et al. Impact of aspirin on trophoblastic invasion in women with abnormal uterine artery Doppler at 11–14 weeks: a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:435–41.
- Duley L, Henderson-Smith DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659.

13. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *PARIS Collaborative Group. Lancet* 2007;369:1791–8.
14. 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;160:695–703.
15. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JA-MA* 2012;307:2286–94.
16. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet* 1994;343:619–29.
17. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol* 2016;127:689–98.
18. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1976;1:1373–5.
19. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45:361–7.
20. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26–31.
21. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241–3.
22. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1623–30.
23. Sibai BM, Mirro R, Chesney CM, Lefler C. Low-dose aspirin in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:551–7.
24. Wyatt-Ashmead J. Antenatal closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:469–74.
25. Levin DL, Mills LJ, Parkey M, Garriott J, Campbell W. Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe. *J Pediatr* 1979;94:647–50.
26. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;101:1319–32.
27. Elsevier. *Clinical pharmacology*. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com/>. Retrieved March 20, 2018.
28. Roberge S, Nicolaidis KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491–9.
29. 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;116:402–14.
30. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;218:287–93.e1.
31. Roberge S, Nicolaidis 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;216:110–20.e6.
32. 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;216:121–8.e2.
33. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701–5.
34. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993;329:1213–8.
35. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014;384:29–36.
36. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, et al. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:182–212.
37. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1–3.
38. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. *Lancet* 1993;341:396–400.
39. 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;377:613–22.
40. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage—an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15:2220–3.
41. Frias AE Jr, Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, Branch DW, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol* 2004;104:521–6.
42. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049–57.
43. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaidis K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [published erratum appears in *Am J Perinatol* 2014;31:e3]. *Am J Perinatol* 2012;29:551–6.
44. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguere 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;31:141–6.
45. Wallenburg HC, Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1230–5.
46. Leitch H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:450–9.
47. Abramovici A, Cantu J, Jenkins SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:77–87.
48. van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129:327–36.
49. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125:876–84.
50. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99:135–44.
51. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734.