

Mateja Legan¹

Nizka doza aspirina v preprečevanju preeklampsije

Low-dose Aspirin in the Prevention of Preeclampsia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perinatologija, nizke doze aspirina, preventiva, preeklampsija, placenta

Uporaba acetilsalicilne kisline (v strokovni in laični javnosti poznana pod lastniškim imenom aspirin) ima v nizkem, tj. preventivnem, odmerku v perinatologiji mesto zadnjih 30 let. Aspirin ima kot inhibitor ciklooksigenaze-1 poleg ugodnih endotelijskih učinkov na žilje posteljice tudi pomembne učinke na morfogenezo spiralnih arterij v obdobju tvorbe zrele posteljice, kar je glavni dejavnik v preprečevanju preeklampsije in zastoja plodove rasti, ki je fetalni obraz preeklampsije. Začetek predpisovanja aspirina v nizkem odmerku pri nosečnicah z visokim tveganjem za tovrstne zaplete se zato pomika v zgodnejše obdobje nosečnosti, po današnji doktrini v 11. oz. 12. gestacijski teden, nosečnica pa ga lahko, če ni kontraindikacije, prejema do 37. gestacijskega tedna ali celo do konca nosečnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: perinatal medicine, low-dose aspirin, prophylaxis, preeclampsia, placenta

Low-dose aspirin has had its place in perinatal medicine for 30 years. In addition to its endothelial effects, aspirin as a cyclooxygenase-1 inhibitor also importantly influences the morphogenesis of spiral arteries in the maturation of the placenta. This is the most important factor in the prevention of preeclampsia and intrauterine growth retardation, which is the main effect preeclampsia has on the fetus. The initiation of low-dose aspirin in pregnant women with high risk for such complications is prescribed from the 11th or 12th gestational week onwards with continuous usage until the 37th week of gestation or even until delivery.

¹ Doc. dr. Mateja Legan, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Služba za medicinske dejavnosti skupnega pomena, Štajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mateja.legan@kclj.si

UVOD

Nizka doza aspirina (NDA), ki pri nas pome- ni 100 mg acetilsalicilne kisline, je najbolj pogosto predpisano zdravilo pri preventi- vi srčno-žilnih zapletov (1, 2). V široki upo- rabi je tudi v preprečevanju zapletov pri nosečnosti, kot sta preeklampsija (PE) in zastoj plodove rasti, čeprav ostajajo dolo- čene kontroverznosti in v velikem številu teh indikacij njegova učinkovitost ni zago- tovljena. Pričujoči članek želi pokazati argu- mente *pro et contra* v uporabi NDA v pre- ventivi PE oz. prikazati, katere nosečnice so kandidatke za to vrsto zaščite in v katerem obdobju nosečnosti je ta priporočena.

Gestacijska hipertenzija in PE sta žilna zapleta nosečnosti, povezana s povečanim nastajanjem tromboksana (angl. *thrombo- xane*, TX) A₂, močnega vazokonstriktorja in stimulatorja agregacije trombocitov, ki se sprošča iz posteljice in trombocitov. Dnevna doza acetilsalicilne kisline v odmerku 1–2 mg/kg telesne mase učinkovito zavre ciklooksigenazo-1 in s tem sintezo TXA₂ (3).

ZGODOVINSKI RAZVOJ UPORABE NIZKE DOZE ASPIRINA V PERINATOLOGIJI

Že leta 1979 sta Crandon in Isherwood opa- zila, da so prvorodnice, ki so več kot enkrat na dva tedna vzele aspirin (zaradi različnih vzrokov, praviloma protibolečinskih), zna- čilno redkeje razvile gestacijsko hiperten- zijo ali PE. Opažanje je bilo odmevno in kmalu so predvidevali, da tudi pri mnogo- rodnih aspirin lahko prepreči PE v nasled- nji nosečnosti. Prve raziskave so bile še opa- zovalne, v letu 1986 pa je bila prebojna raziskava Wallenburga in sodelavcev, ki so izpeljali dvojno slepo, s placebom kontro- lirano raziskavo učinka NDA med 28. gesta- cijskim tednom in porodom. V vzorcu so zajeli 46 žensk, ki so v kliničnem poizkusu pokazale povečano občutljivost na angio- tenzin II in s tem tveganje za razvoj PE ali gestacijske hipertenzije. V skupini, ki je prejela aspirin, sta le dve ženski razvi-

li gestacijsko hipertenzijo, v skupini s pla- cebom pa je bilo zapletov več: štiri gestacijske hipertenzije, sedem PE in ena eklampsija. S spremljanjem malondialdehida (stabilen stranski produkt sinteze TXA₂, katerega proizvodnja je bila ob aspirinu okoli 90-% zavrta) v krvi nosečnice so raziskovalci doka- zovali komplanco preiskovank v prejema- nju aspirina, prav tako pa so potrdili zavorn- ni učinek aspirina na produkcijo TX (4, 5).

V letih in desetletjih, ki so sledila, je NDA dobil mesto v perinatologiji pri žen- skah z vsaj enim dejavnikom visokega tve- ganja za PE (tabela 1) in pri tistih, ki imajo vsaj dva dejavnika zmernega tveganja za PE (tabela 2) (6). V skladu z razumevanjem etio- patogenetskih dejavnikov PE se je pričetek prejemanja NDA pomaknil v zadnje tedne

Tabela 1. Dejavniki visokega tveganja za pre- eklampsijo (6).

Visoko tveganje za preeklampsijo

Preeklampsija v predhodni nosečnosti, posebno tista s slabim izidom

Večplodna nosečnost

Arterijska hipertenzija

Sladkorna bolezen tipa 1 ali 2

Kronična ledvična bolezen

Avtoimunska bolezen

Tabela 2. Dejavniki zmernega tveganja za pre- eklampsijo (6). ITM – indeks telesne mase.

Zmerno tveganje za preeklampsijo

Nuliparnost

Debelost (ITM > 30)

Družinska anamneza preeklampsije (mati ali sestra)

Socioekonomski dejavniki

Starost 35 let ali več

Dejavniki osebne anamneze: več ko 10-letni interval med rojstvi otrok, predhoden neugoden izid nosečnosti, nizka porodna masa otroka iz predhodne nosečnosti

prvega trimestra in prejetanje traja nepretrgoma do 37. tedna nosečnosti, ko ga prekinemo, da se izognemo nevarnosti močnejše periporodne krvavitve (7). Prejetanje NDA zniža tveganje za PE za 10–19 %, gestacijsko hipertenzijo za 30 % in rojstvo otroka prenizke porodne mase za 10–20 % (7, 8, 9).

NEPRAVILNA PLACENTACIJA KOT PATOMORFOLOŠKI SUBSTRAT PREKLAMPSIJE

Preeklampsija je multisistemska motnja nosečnosti, značilna le za človeško nosečnost. Klinično se pokaže po 20. gestacijskem tednu z maternalnim sindromom hipertenzije, edemi, proteinurijo, brez ali z multisistemsko motnjo in fetalnim sindromom (upočasnitev rasti, oligohidramnij in prenizka oksigenacija ploda). Patomorfološki substrat je neoptimalna placentacija z nepravilno prilagoditvijo spiralnega žilja v času nastanjanja zrele posteljice. V nadaljnjem poteku nosečnosti to pelje v povečan sistemski žilni upor, endotelijsko disfunkcijo, povečano agregabilnost trombocitov in aktivacijo koagulacijskega sistema (10). Patogeneza se pri nuliparnih ženskah lahko razlikuje od tiste pri ženskah s predhodno žilno boleznijo, večplodno nosečnostjo, sladkorno boleznijo ali že predhodno PE (v prejšnji nosečnosti). Patogeneza motnje pred 34. gestacijskim tednom se lahko razlikuje od tiste ob roku, med porodom ali po porodu (11, 12).

V odsotnosti proteinurije je PE diagnosticirana kot hipertenzija, povezana s cerebralnimi simptomi (glavobol, bliskanje pred očmi), epigastrično bolečino ali bolečino desnega zgornjega kvadranta, navzeo ali bruhanjem, in sicer brez ali s trombocitopenijo ter s povišanimi jetrnimi encimi. Po drugi strani sta lahko hipertenzija in proteinurija odsotni pri 10–15 % žensk, ki razvijejo hemolizo, patološko povišane krvne koncentracije jetrnih encimov in nizko koncentracijo trombocitov (HELLP sindrom (angl. *hemolysis, elevated liver enzy-*

mes, low platelets)), in pri 38 % tistih, ki razvijejo eklampsijo. Frekvenca PE je 2–7 % pri zdravih nuliparnih ženskah, mnogo večja pa je pri arterijski hipertenziji, večplodnih nosečnostih in predhodnih PE, nosečnostni sladkorni boleznini in predhodni trombofiliji. Debelost je pomemben rizični dejavnik za PE; tveganje raste z indeksom telesne mase in je v povezavi z zmanjšano občutljivostjo na insulin (7, 10, 12, 13).

Zdrava nosečnost je stanje povečanega sistemskega vnetja. Vsi dejavniki, ki pospešujejo maternalni vnetni odgovor, kot so infekcije in revmatske bolezni, predisponirajo žensko za PE (14, 15). V normalnem poteku nosečnosti v zgodnjih tednih gestacije citotrofoblastne celice vdrejo v trofoblastni pokrov. Trofoblastne celice kontinuirano migrirajo v deciduo in kolonizirajo placentarno posteljico miometrija. Ko pridejo v stik s spiralnimi arterijami, trofoblast vdre v lumen in tvori intraluminalne stebričke. Endovaskularni trofoblast nadomesti endotelij spiralnih arterij in vdira v njihovo medijo, kar povzroči destrukcijo elastične tunike medije in oblikuje endotelijski epitel. S tem nastane široko nizkoupoporovno žilje, ki v nosečnosti zagotovi dobro in dovoljšnjo oskrbo ploda (10, 16). PE je posledica motnje v fazi invazije endovaskularnega trofoblasta v maternalno placentno (decidualno ploščo), ki poteka med 11. in 16. gestacijskim tednom, povsem pa je zaključena do 20. gestacijskega tedna (10, 17).

Obstajata dve teoriji o nastanku PE. Zagovorniki žilne teorije menijo, da je klinična slika posledica ishemično-reperfuzijskega odgovora preplitke posteljice. Trofoblastni vdor je bil nezadosten in posledično se spiralno žilje ni preuredilo v široko nizkoupoporovno žilje. Ishemični odgovor nezadostne posteljice vodi v oksidativni stres in žilno bolezen (10, 17–19). Zagovorniki imunske teorije pa v prvi vrsti zagovarjajo stališče, da vnos semena sproži imunski odgovor tipa 2 po Gellu in Coombsu proti paternalnim antigenom, kar je v povezavi

s skromnejšim razvojem posteljice. PE tako obravnavajo kot maternalno-paternalno imunsko maladaptacijo. Materina aloimuna reakcija je izzvana z zavrnitvijo fetalnega alografta (16, 17). Možna je kombinacija obeh razlogov.

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI PREVENTIVNEGA UČINKOVANJA NDA IN UMESTITEV PRIČETKA PREJEMANJA TEGA V NOSEČNOSTI

Acetilsalicilna kislina blokira katalitično mesto encima ciklooksigenaza, ki omogoča, da iz arahidonske kisline nastanejo eikozanoidi: prostaciklini v endotelijskih celicah (prostaglandin (PG) I₂, PGE₂, PGD₂, PGF₂α) in TX v trombocitih (zlasti TXA₂). Prostaciklini so vazodilatatorji, zavirajo žilno remodelacijo in agregacijo trombocitov. TXA₂ pa deluje vazokonstriktorno, inducira žilno remodeliranje in povečuje agregacijo ter adhezijo trombocitov (20). Acetilsalicilna kislina bolj zavira nastajanje TXA₂ kot prostaciklinov (prvenstveno PGI₂). Endotelij namreč že nekaj ur po odmerku obnovi produkcijo encima ciklooksigenaze, medtem ko brezjedni trombociti tega niso sposobni in šele novonastali trombociti po 7–10 dneh obnovijo produkcijo ciklooksigenaze za tvorbo TXA₂ (21).

Med normalno nosečnostjo je ravnotežje med endotelijskimi PG in trombocitnimi TX na strani endotelijskih PG, ki delujejo vazodilatatorno in zoper prekomerno agregacijo trombocitov. Ob neoptimalni ali nepravilni placentaciji pa placentarna ishemija in posledični oksidativni stres placente povzročita sproščanje citokinov in topne fsm-podobne tirozinske kinaze 1 (angl. *soluble fsm-like tyrosine kinase 1*, sFlt-1), ki aktivirajo povečano produkcijo ciklooksigenaze in sprožijo endotelijsko disfunkcijo in aktivacijo sistema prokoagulacije. V primeru PE, TXA₂ iz trombocitov skokovito poraste, medtem ko PG padejo. Danes vemo, da je nesorazmerje prisotno že od 13. tedna gestacije pri pacientkah z visokim tvega-

njem za PE (22). Izvorna ideja uporabe NDA je, da bi antiagregacijski agens lahko dogajanje zavrl ali celo preprečil. NDA inhibira s TX inducirano vazokonstrikcijo in patološko koagulacijo krvi v posteljici (3). Že dva tedna prejemanja NDA lahko izboljša razmerje TXA₂/PGI₂ (23).

Danes vemo tudi, da v hipoksičnih pogojih acetilsalicilna kislina inhibira ekspresijo sFlt-1 v trofoblastu posteljice (24). Protein sFlt-1 je topna oblika receptorja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki se veže na cirkulirajoči placentalni rastni dejavnik (angl. *placental growth factor*, PlGF) in VEGF, ter tako deluje kot močan antiangiogeni dejavnik. SFlt-1 je v krvi prisoten v visoki koncentraciji pri ženskah s PE ali tistih, ki jim ta grozi. Skupaj s PlGF je danes označevalec PE oz. tveganja za PE; višje kot je razmerje sFlt-1/PlGF, večje je tveganje (25, 26).

Poleg učinkovanja danes že povsem opisane zmanjšane produkcije sFlt-1 na razmerje TX/PG v korist vazodilatacije imamo tudi histološke dokaze, da se acetilsalicilna kislina vpleta v histomorfološko dogajanje v posteljici: pospešuje adhezivnost mezenhimskih stromalnih celic in zavira produkcijo vnetnih citokinov. Vsi ti znanstveni dokazi potrjujejo domnevo, da uporaba NDA prepreči nezadostno transformacijo spiralnega žilja placente v fazi tvorbe zrele placente med 12. in 16. tednom, česar se zgolj z vplivom na ciklooksigenazo ni dalo pojasniti, ne da bi zvenelo preveč poenostavljeno (27–30).

Srčno-žilne raziskave so pokazale, da acetilsalicilna kislina preko acetilacije sintaze dušikovega oksida (NO), povečuje njegovo produkcijo v endoteliju in s tem deluje vazodilatatorno in kardioprotektivno. Raziskava Helgadottirjeve in sodelavcev na testnih podganah je pokazala, da je dilatacija uterinih arterij ob prejemanju acetilsalicilne kisline v pomembni meri posledica povečane produkcije NO, saj je blokada NO sin-

taze za 80 % zmanjšala učinek acetilsalicilne kisline. Ta mehanizem delovanja učinkuje pravzaprav še vso nadaljnjo nosečnost, od zaključene placentacije naprej (31, 32).

Krešejo se mnenja o časovni umestitvi prejetanja NDA. Metaanalize več randomiziranih raziskav kažejo, da je profilaktična raba NDA, začeta pred 16. gestacijskim tednom in nadaljevana neprekinjeno visoko v tretji trimeser nosečnosti, povezana z značilno nižjo prevalenco PE, prezgodnjega poroda, komplikacij placente in rojstev otrok s prenizko porodno maso. Poleg znanih ugodnih endotelijskih učinkov se zdi, da je ključen ugoden učinek acetilsalicilne kisline na dobro transformacijo spiralnih arterij materinega dela posteljice v široko nizkoupoporovno žilje, ki omogoča dobre pretoke skozi posteljico in preprečuje gestacijsko hipertenzijo ter PE (29, 30, 33). Številne metaanalize kažejo, da se uporaba NDA pred 16. gestacijskim tednom kaže v znižani incidenci PE, zastoja plodove rasti in perinatalne smrti, medtem ko NDA, dodan po 16. gestacijskim tednom, ni imel značilnih učinkov na te kazalce.

Metaanaliza iz leta 2016 Meherja in sodelavcev, ki je zajela 31 randomiziranih raziskav, je pokazala, da je antiagregacijska terapija začeta pred in po 16. tednu nosečnosti učinkovita v preprečevanju PE. Avtorji menijo, da tudi ima NDA, uveden po 16. gestacijskem tednu, pozitiven učinek, in zagovarjajo, da ga ima smisel uvesti tudi kasneje, saj dokončanje placentacije res teče med 14. in 15. gestacijskim tednom, a traja do 20. tedna (10, 16, 17, 34). Če NDA niža incidenco PE skozi vpliv na endotelijsko disfunkcijo, si zlahka razložimo, zakaj je učinkovit tudi, če ga damo kasneje med gestacijo (3). Murtoniemi in sodelavci so pri visokorizični kohorti nosečnic zaznali, da pred 14. gestacijskim tednom dodan NDA viša PlGF, posebej v drugi polovici gestacije. S tem zagovarjajo prejetanje NDA visoko v zadnji trimeser. PlGF pripada družini VEGF, izloča ga trofoblast, in je vključen

v rast in diferenciacijo posteljice. Pred PE PlGF v serumu ženske značilno upade (25, 26, 35).

Raziskava Rolnika in sodelavcev je pokazala, da NDA, dodan med 11. in 14. gestacijskim tednom, pomembno zniža zgodnjo PE (tisto pred 34. gestacijskim tednom), ne pa incidence pozne PE. Geneza PE je namreč različna pri tistih pred terminom in tistih ob terminu. Pri slednjih ima verjetno večjo vlogo disfunkcionalen endotelij in manj slabše razvita placenta, na eno in drugo pa učinkuje NDA, ki ga ima glede na množino prijemališč smisel uvesti tudi po eventualno zamujeni zgornji uvedbi med 11. in 12. gestacijskim tednom (7).

Rombergova in sodelavci so v metaanalizi 45 raziskav primerov s kontrolami pokazali, da ima v zgodnji nosečnosti dodan NDA v razponu dnevnega odmerka med 60 in 150 mg od odmerka odvisen učinek, optimalen pri 100 mg NDA dnevno, včasih 150 mg dnevno, odmerki NDA do 80 mg dnevno pa so lahko nezadostni. NDA s pričetkom prejetanja pred 16. gestacijskim tednom pomembno zniža tveganje za hudo PE in upočasnitev rasti ploda. Kasneje uveden NDA ima zmeren ali pa nepomemben učinek glede incidence PE, hude PE in zavore rasti ploda (36, 37).

ZAKLJUČEK

Učinki NDA presegajo čas placentacije. Kontinuirana antiagregacijska in vazodilatatorna učinka na placentarno žilje sta tista, ki žensko tudi skozi nadaljnjo nosečnost varujeta pred zapleti PE in nezadostne posteljice.

V perinatologiji raziskave incidence zapletov govorijo v prid dejstvu, da je učinek NDA majhen ali pa nezadosten, če ni placentacija prej ugodno zaključena. Le prejetanje acetilsalicilne kisline, ki se je pričelo pred 16. gestacijskim tednom, je namreč povezano z značilno nižjo incidenco zgodnjega nastopa PE (pred 34. tednom) (29, 30, 36). Uvedba acetilsalicilne kisline po 16. ali 18. gestacijskem

tednu po več metaanalizah ni povezana z značilnimi učinki na opazovane končne parametre, a rezultat ni dosleden, saj obstajajo tudi raziskave, ki potrjujejo, da dobrobit obstaja tudi kasneje (34). Po nekaterih raziskavah se zdi, da pri kasnejši uvedbi NDA v ospredje stopijo potencialni nevarni dolgoročni učinki acetilsalicilne kisline. NDA naj ne bi bil povezan z incidenco abrupcije (odstopa) posteljice (8). Metaanaliza Robergeove in sodelavcev pa je ob primerjavi med skupinama z zgodnjo oz. pozno uvedbo NDA pokazala večjo incidenco odstopov posteljice pri skupini s pozno uvedbo NDA (blizu statistične značilnosti), čeprav so vse udeleženske NDA po uvedbi prejemale kontinuirano. Glede na to raziskavo se zdi, da izostali zgodnji učinek acetilsalicilne kisline lahko vpliva na nadaljnjo dobrobit prejetanja preventivnega zdravila (38).

Nepomembne niso niti nacionalne posebnosti NDA: tako je NDA v ZDA 81 mg, pri nas 100 mg acetilsalicilne kisline, v raziskavi ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) pa 150 mg (7). Čeprav ima NDA dober varnostni profil tako za mater kot za plod, pa je število pacientk, izpostavljenih NDA 150 mg majhno, varnost preventive

s 150 mg pa mora biti še potrjena. Ne gre pozabiti niti na dejstvo, da tudi NDA prehaja placentarno bariero in zavira agregacijo plodovih trombocitov in tako obstaja teoretično tveganje za *in utero* cerebralne krvavitve. To tveganje je sicer izjemno majhno, a primeri lahko postanejo številčnejši ob morebitni široki uporabi NDA v prihodnosti (39, 40). Potrebne so seveda še nadaljnje opazovalne raziskave v daljšem časovnem obdobju, a se je treba zavedati, da NDA ostaja diferencialno zdravilo, katerega uporaba mora ostati skrbno pretehtana in izbrana.

Danes večina ginekološko-porodniških združenj zagovarja prejemanje NDA pri nosečnicah z enim visokim dejavnikom tveganja in tistih z dvema ali več zmernimi dejavniki tveganja za zaplete, ne predpišemo pa ga nosečnici z nizkim tveganjem za PE (predhoden nekomplíciran porod ob roku). NDA je treba pričeti pred 16. gestacijskim tednom (najbolje med 11. in 12. tednom), a najkasneje do 28. gestacijskega tedna (zajete so tudi indikacije rutinskih uterinih dopplerskih meritev, če so patološke), pod nadzorom pa ga nato kontinuirano dajemo do dopolnjenega 37. gestacijskega tedna, ko ga prekinemo zaradi bližajočega se poroda in neželene podaljšane krvavitve ob NDA (6, 41).

LITERATURA

1. Meves SH, Hummel T, Endres HG, et al. Effectiveness of antiplatelet therapy in atherosclerotic disease: comparing the ASA low-response prevalence in CVD, CAD and PAD. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 37 (2): 190–201.
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2017; 135 (7): 659–70.
3. Perrone MG, Scilimati A, Simone L, et al. Selective COX-1 inhibition: a therapeutic target to be reconsidered. *Curr Med Chem*. 2010; 17 (32): 3769–805.
4. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on the incidence of preeclampsia. *Lancet*. 1979; 313 (8130):1356.
5. Wallenburg HCS, Dekker GA, et al. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet*. 1986; 327 (8471):1–3.
6. ACOG Committee Opinion no. 743. Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018; 132 (1): e44–e51.
7. Rolnik D, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377 (7): 613–22.
8. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007; 369 (9575): 1791–8.
9. Xu TT, Zhou F, Deng CY, et al. Low-dose aspirin for preventing preeclampsia and its complications: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015; 17 (7): 567–73.
10. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365 (9461): 785–99.
11. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and implications. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175 (5): 1365–70.
12. Varten LJ, Skjaerven R. Is preeclampsia more than one disease? *BJOG*. 2004;111 (4): 298–302.
13. Wilson BJ, Watson BS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ*. 2003; 326: 1–7.
14. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 (6): 1190–3.
15. Von Dadelszen P, Magee LA. Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 (7): 642–8.
16. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow. The story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *Am J Pathol*. 2000; 157 (6): 1759–68.
17. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early pregnancy. *Placenta*. 1983; 4 (4): 397–414.
18. Kaufmann P, Black S, Hupertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2003; 69 (1):1–7.
19. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. *J Clin Invest*. 1997; 99 (9): 2152–64.
20. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J*. 1989; 259 (2): 315–324.
21. Macclouf J, Bellucci S. Role of prostaglandins and thromboxanes in cardiovascular physiopathology. *Presse Med*. 1985; 14 (30): 1603–6.
22. Walsh SW. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased tromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am J Perinatol*. 1989; 6 (2): 124–32.
23. Perneby C, Vahter M, Akerson A, et al. Thromboxane metabolite excretion during pregnancy – influence of preeclampsia and aspirin treatment. *Thromb Res*. 2011; 127 (6): 605–6.
24. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015; 36 (4): 446–53.
25. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risk model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33 (1): 8–15.
26. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Competing risk model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (1): 62.e1–62.e10.
27. Lin L, Li G, Zhang W, et al. Low-dose aspirin reduces hypoxia-induced sFLT1 release via the JNK/AP-1 pathway in human trophoblast and endothelial cells. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (10): 18928–41.

28. Khanabdali R, Shakouri-Motlagh A, Wilkinson S, et al. Low-dose aspirin treatment enhances the adhesion of preeclamptic decidual mesenchymal stem/stromal cells and reduces their production of pro-inflammatory cytokines. *J Mol Med (Berl)*. 2018; 96 (11): 1215–25.
29. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41 (5): 491–9.
30. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy. A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (2 Pt 1): 402–14.
31. Taubert D, Berkels R, Gresser N, et al. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol*. 2004; 143 (1): 159–65.
32. Helgadottir H, Tropea T, Gizurarson S, et al. Aspirin causes endothelium-dependent vasodilation of resistance arteries from non-gravid and gravid rats. *Pregnancy Hypertens*. 2019; 15: 141–5.
33. Navaratnam K, Alfirevic A, Alfirevic Z. Low dose aspirin and pregnancy: how important is aspirin resistance? *BJOG*. 2016; 123 (9): 1481–7.
34. Meher S, Duley L, Hunter K, et al. Antiplatelet therapy before or after 16th weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216 (2): 121–8.
35. Murtoniemi K, Vahlberg T, Hämäläinen E, et al. The effect of low-dose aspirin on serum placental growth factor levels in a high-risk PREDO cohort. *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13: 51–7.
36. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (3): 287–93.
37. Van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, et al. Antiplatelet agents in the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017; 129 (2): 327–36.
38. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218 (5): 483–9.
39. Hertz-Picciotto I, Hoppenhayn-Rich C, Golub M, et al. The risks and benefits of taking aspirin during pregnancy. *Epidemiol Rev*. 1990; 12: 108–48.
40. Sasidharan CK, Kutty PM, Ajithkumar, Sajith N. Fetal intracranial hemorrhage due to antenatal low dose aspirin intake. *Indian J Pediatr*. 2001; 68 (11): 1071–2.
41. Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (5 Pt 1): 861–6.