

## Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии

Чулков В. С., Вереина Н. К., Синицын С. П., Долгушина В. Ф.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск, Россия

**Цель.** Оценить влияние достижения целевого артериального давления (АД) на течение и исходы беременности у беременных с артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** Исследование с проспективной когортой. В исследование включены 300 беременных; из них в группу I вошли 103 женщины с АГ, не достигших целевого АД; в группу II – 97 женщин с АГ, достигших целевого АД; в группу контроля – 100 женщин без АГ. Проводились клиническое обследование и наблюдение, анализ медицинской документации, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** У женщин без достижения целевого АД беременность чаще осложнялась синдромом задержки развития плода и преэклампсией, а в исходе беременности чаще отмечались преждевременные роды и антенатальная гибель плода, у новорожденных в этой группе были более низкие весовые показатели, среди них чаще встречались маловесные дети; у них также отмечалась большая частота мутантного D-аллеля полиморфизма гена ACE (I/D) и мутантного C-аллеля полиморфизма гена рецептора 1 типа ангиотензина II (AT1R 1166 A/C) по сравнению с группой с достижением АД и контрольной группой. По результатам логистического регрессионного анализа факторами, независимо ассоциированными

ми с совокупным неблагоприятным исходом, оказались преждевременные роды в анамнезе – увеличивают вероятность почти в 6 раз (ОШ=5,93; 95% ДИ 1,83-19,2;  $p=0,003$ ), преэклампсия в данную беременность – увеличивает вероятность в 3,7 раз (ОШ=3,68; 95% ДИ 1,48-9,16;  $p=0,005$ ), а достижение целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) уменьшает вероятность совокупного неблагоприятного исхода – в 8 раз (ОШ=0,12; 95% ДИ 0,05-0,28;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Достижение целевого уровня АД у беременных с АГ может быть независимым фактором, влияющим на частоту акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Определенный вклад в достижение целевых уровней АД у беременных с АГ вносят молекулярно-генетические полиморфизмы в генах ренин-ангиотензиновой системы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, беременность, молекулярно-генетические полиморфизмы, неблагоприятные исходы беременности, преэклампсия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(6): 23–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-23-27>

Поступила 14/05-2014  
Принята к публикации 18/06-2014

### Evaluation of an interrelation of target blood pressure achievement and complications and outcomes of pregnancy in arterial hypertension

Chulkov V. S., Vereina N. K., Sinitsyn S. P., Dolgushina V. F.

SBEI HPE South-Ural State Medical University of the Ministry of Health. Chelyabinsk, Russia

**Aim.** To evaluate the influence of target BP achievement on clinical course and outcomes of pregnancy in pregnant women with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** A cohort study with prospective cohort. Totally 300 pregnant women included; of those in to the 1st group 103 included with AH, who had not reached target BP; into the 2nd – 97 women with AH, who had reached target BP; control consisted of 100 women without AH. Women underwent clinical examination and observation, analysis of medical data, standard laboratory and instrumental investigation, genetic investigation by polymerase chain reaction.

**Results.** Women who had not reached target BP pregnancy complicated more often with fetus development retardation and pre-eclampsy, and in pregnancy outcomes there were preterm delivery and antenatal fetus death, newborns from this group had lower weight and height; also they had more often mutation of D-allele of ACE gene (I/D) and mutant C-allele of receptor 1 type angiotensin II gene (AT1R 1166 A/C) comparing to the group with achieved BP and with controls. By the result of logistic regression study the

factor independently associated with total worse outcome, were premature deliveries in anamnesis - increase the risk almost 6 times (OR=5.93, 95% CI 1.83-19.2;  $p=0,003$ ), pre-eclampsy during current pregnancy – increases risk 3.7 times (OR=3.68, 95% CI 1.48-9.16;  $p=0,005$ ), and target BP achievement (less than 140/90 mmHg) decreases the risk of total negative outcome 8 times (OR=0.12, 95% CI 0.05-0.28;  $p<0,001$ ).

**Conclusion.** Target BP achievement in pregnant women with AH might be an independent factor influencing the prevalence of obstetric complications and negative outcomes of pregnancy. A definite impact on target BP levels achievement make genetic polymorphisms of renin-angiotensin system genes.

**Key words:** arterial hypertension, pregnancy, molecular-genetic polymorphisms, negative outcomes of pregnancy, pre-eclampsy.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13(6): 23–27  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-23-27>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7-(351) 253-69-29

e-mail: vschulkov@rambler.ru

[Чулков В.С.\* – ассистент кафедры факультетской терапии, Вереина Н.К. – профессор кафедры факультетской терапии, Синицын С.П. – заведующий кафедрой факультетской терапии, Долгушина В.Ф. – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии].

АГ – артериальная гипертензия, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов, ПЭ – преэклампсия, РКО – Российское кардиологическое общество, САД – систолическое артериальное давление, УЗИ – ультразвуковое исследование, ACE I/D – ангиотензин-превращающий фермент (инсерция/делеция), AGT – ангиотензиноген, ATR1 – рецептор 1 типа ангиотензиногена-II.

## Введение

Проблема артериальной гипертензии (АГ) во время беременности остается актуальной и нерешенной [1-4]. Целью лечения беременных с АГ различного генеза является предупреждение развития осложнений, обусловленных высоким уровнем артериального давления (АД), сохранение беременности и нормальное развитие плода [5]. Единых международных критериев начала антигипертензивной терапии (АГТ) при различных формах АГ у беременных в настоящее время не существует. В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО, 2013), критерием назначения АГТ является уровень АД  $\geq 150/95$  мм рт.ст. — при хронической АГ без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний и  $\geq 140/90$  мм рт.ст. — при хронической АГ в сочетании с поражением органов-мишеней и/или ассоциированными клиническими состояниями, гестационной АГ и преэклампсии (ПЭ), при этом необходимо достижение целевых уровней АД  $< 140/90$  мм рт.ст. [6]. Вопросы взаимосвязи влияния достижения целевого АД с течением и исходами беременности у беременных с АГ недостаточно изучены.

Цель исследования — оценить влияние достижения целевого АД на течение и исходы беременности у беременных с АГ.

## Материал и методы

Тип исследования — когортное с проспективной когортой.

Источниковой популяцией явились беременные, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза на базе МБУЗ “Городская клиническая больница №11” г. Челябинска за период 2009-2012 гг.

Метод выборки — сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения — беременность на момент включения  $< 20$  нед.; возраст женщины 18-45 лет; наличие АГ; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения — симптоматические АГ (почечные, эндокринные); тяжелая сопутствующая патология печени и желудочно-кишечного тракта; системные заболевания соединительной ткани; ментальные расстройства и психические заболевания; многоплодная беременность; хронический алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция.

Ход исследования. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека” от 1964 г с дополнениями 2000 г, “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266, Национальным стандартом РФ “Надлежащая клиническая практика” (2005).

Все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, были ознакомлены с целью и дизайном

работы. План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения РФ.

Начальная точка включения в исследование — регистрация АГ с момента наступления беременности или указание на ее наличие до беременности (включая прием антигипертензивных препаратов). АГ устанавливалась на основании рекомендаций РКО (2013) и клинического протокола ведения беременных с АГ (2012): повышение систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст., зарегистрированного  $\geq 2$  последовательных измерений с интервалом  $\geq 4$  ч [5, 6]. Достижение целевого АД оценивалось по результатам регулярных офисных измерений с частотой не менее 1 раза в 2 нед. при визитах к терапевту женской консультации, самоконтроля АД с ведением ежедневного графика измерений АД на обеих руках (утром и вечером) на протяжении всего периода наблюдения и результатов суточного мониторирования АД при оценке эффективности АГТ. При этом учитывались показатели достигнутого АД к началу III триместра беременности (27-28 нед.) — до развития изучаемых осложнений: ПЭ, синдром задержки развития плода, преждевременные роды. Точкой окончания наблюдения являлся период до 12 нед. после завершения беременности независимо от ее исхода.

В соответствии с критериями включения/исключения в исследование вошли 300 беременных, которые были разделены на следующие группы: группу I составили 103 женщины с АГ, не достигшие целевого АД (средний возраст —  $29 \pm 5,5$  лет); группу II — 97 женщин с АГ, достигших целевого АД (средний возраст —  $30 \pm 5,2$  лет); группу контроля — 100 женщин без АГ, не имевших отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (средний возраст —  $24 \pm 3,0$  лет). Критерием начала АГТ являлся уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. вне зависимости от формы АГ и срока беременности. Препаратом первой линии являлся допегит (до 1000 мг/сут.). При неэффективности монотерапии допегитом назначалась комбинированная 2-3 компонентная терапия: допегит в сочетании с антагонистом кальция (нифедипин-ретард 30-60 мг/сут., амлодипин 5-10 мг/сут.) и/или с высокоселективным  $\beta$ -адреноблокатором (метопролол 100-200 мг/сут., бисопролол 5-10 мг/сут., небиволол 5-10 мг/сут.).

Проводились клиническое обследование и наблюдение, анализ медицинской документации, стандартное лабораторно-инструментальное обследование, молекулярно-генетическое исследование. Изучались полиморфизмы в генах ренин-ангиотензиновой системы (полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE I/D), ангиотензиногена (AGT 174 T/M), рецептора ангиотензиногена-II типа 1 (ATR1 1166 A/C) методом полимеразной цепной реакции на аппарате “Терцик” (“ДНК-технология”, Россия) с использованием реактивов НПО “Литех” (Москва).

При статистическом анализе использовали пакет статистических программ MedCalc® версия 11.5.0 (2011). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Применялись критерии Манна-Уитни, Краскелла-Уоллиса, критерии

Таблица 1

Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование

Факторы	Группа I (n=103)		Группа II (n=97)		Контроль (n=100)	
	N	%	N	%	N	%
Возраст > 30 лет	38	36,9 *	45	46,4 †	14	14
Избыточная масса тела (ИМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> )	32	31,1 *	35	34 †	14	14
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> )	40	41,2 *	48	46,6 †	1	1
Курение при беременности	4	4,1	8	7,8	0	0
Отягощенная наследственность по АГ	52	53,6 *	67	65 †	21	21
Отягощенная наследственность по тромбозам	11	11,3	16	15,3	9	9
Первородящие	18	18,6	17	16,5	12	12
Повторнородящие	40	41,2	57	55,3 †	38	38
Гестационная АГ в анамнезе	6	6,2	23	22,3 †	1	1
ПЭ в анамнезе	3	3,1	9	8,7	0	0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении группы I с контрольной группой, † –  $p < 0,05$  при сравнении группы II с контрольной группой; ИМТ – индекс массы тела.

рий  $\chi^2$ . Для оценки независимой ассоциации генетических и приобретенных факторов с акушерскими осложнениями использовался метод множественной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) для каждого из статистически значимых факторов и 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве совокупного неблагоприятного исхода (зависимой переменной  $Y=1/0$ ) принималось наличие хотя бы одного из перечисленных состояний: синдром задержки развития плода (по данным фетометрии) и/или преждевременные роды (22-37 нед.) и/или рождение маловесного ребенка (вес при рождении  $< 2500$  г). В качестве независимых переменных в модели пошагово были тестированы клинико-анамнестические и инструментальные характеристики. Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. При оценке факторов риска (избыточная масса тела, ожирение, курение при беременности, отягощенная наследственность по АГ, по венозным и артериальным тромбозам) различий между группами I и II не выявлено. По паритету беременные в группах I и II были сопоставимы. Беременные в группе I чаще отмечали гестационную АГ в анамнезе в сравнении с группой II и контролем ( $p_{1-2}=0,002$ ,  $p_{1-k}<0,001$ ).

При анализе особенностей течения беременности установлено, что синдром задержки развития плода (масса в соответствии со сроком гестации от нормального распределения  $< 10$  центиля) чаще отмечался в группе I – 14,6%, 2% и отсутствие в контроле ( $p_{1-2}=0,004$ ,  $p_{1-k}<0,001$ ). ПЭ также чаще осложняла течение беременности у женщин в группе I (27,2%) в сравнении с группой II – 3,1% ( $p_{1-2}<0,001$ ), что свидетельствует о том, что при ПЭ сложно достичь контроля АД в связи с прогрессированием этого состояния, требующим немедленного принятия решения о дальнейшей тактике ведения беременной в такой клинической ситуации.

По частоте таких осложнений, как ранний токсикоз, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности в I и во II триместрах, угрожающие преждевременные роды во II и в III триместрах беременности, маловодие, многоводие по данным ультразвукового исследования значимых различий не выявлено.

У женщин в группе I в сравнении со II беременность чаще заканчивалась преждевременными родами – 35%, 5,4% и отсутствие в контроле ( $p_{1-2,k}<0,001$ ) и только в группе I отмечалась антенатальная гибель плода – 4,9% ( $p_{1-2,k}=0,06$ ). Вес детей при рождении составил  $2783 \pm 762$  г – в группе I,  $3393 \pm 432$  г – во II и  $3503 \pm 326$  г – в контрольной группе ( $p_{1-2,k}<0,001$ ). Рост новорожденных составлял  $48,1 \pm 5,2$  см – в группе I,  $51,6 \pm 2,3$  см – во II,  $52,1 \pm 2,1$  см – в контроле ( $p_{1-2,k}<0,001$ ). В группе I чаще отмечалось рождение маловесных детей ( $< 2500$  г) – 24,3%, 2,9% во II и 1% в контроле ( $p_{1-2,k}<0,001$ ).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы (I/D ACE, A1166C ATR1, T174M ATG) у беременных в группах с достижением и без достижения целевого АД представлено на рисунке 1. У беременных без достижения целевого АД отмечалась большая частота мутантного D-аллеля полиморфизма гена ACE I/D и мутантного C-аллеля полиморфизма гена ATR1 1166 A/C по сравнению с группой с достижением АД и контрольной группой.

С целью оценки влияния клинико-анамнестических факторов с совокупным неблагоприятным исходом применялся метод множественной логистической регрессии. По результатам логистического регрессионного анализа ( $\chi^2=62,3$ ;  $p<0,001$ ) факторами, независимо ассоциированными с совокупным неблагоприятным исходом, оказались преждевременные роды в анамнезе – увеличивают вероятность почти в 6 раз (ОШ=5,93; 95% ДИ 1,83–19,2;  $p=0,003$ ),

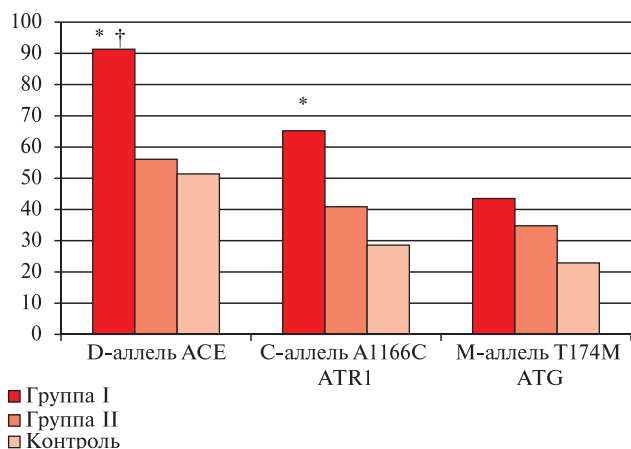


Рис. 1 Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов ренин-ангиотензиновой системы (I/D ACE, A1166C ATR1, T174M ATG) у беременных в группах с достижением и без достижения целевого АД.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой, † –  $p < 0,05$  при сравнении между группами I и II.

ПЭ в данную беременность – увеличивает вероятность в 3,7 раз (ОШ=3,68; 95% ДИ 1,48-9,16;  $p=0,005$ ), а достижение целевого АД  $<140/90$  мм рт.ст. уменьшает вероятность совокупного неблагоприятного исхода в 8 раз (ОШ=0,12; 95% ДИ 0,05-0,28;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Некоторое повышение АД может быть проявлением компенсаторных реакций организма при АГ и направлено на обеспечение доставки крови к межворсинчатому пространству и улучшение кровотока плода, что, по-видимому, обусловлено формированием плаценты в неблагоприятных условиях. Неадекватное назначение АГТ или неправильный подбор дозы препаратов может привести к снижению компенсаторно повышенного АД, что повлечет за собой тканевую ишемию, нарушение маточно-плацентарного кровообращения и гемодинамики плода, формирование или усугубление плацентарной недостаточности [1]. Показания для начала медикаментозной терапии при умеренной АГ и целевые уровни АД остаются предметом дискуссий. В США лекарственную терапию рекомендуют начинать при уровне АД  $\geq 160/105$  мм рт.ст. [7]. В Канаде показанием к применению АГТ считается уровень АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. (целевое ДАД – от 80 до 90 мм рт.ст.) [8]. В Австралии медикаментозное лечение АГ рекомендуют начинать с уровня АД 160/100 мм рт.ст., и считают целесообразным поддерживать уровень АД в диапазоне 140-160/90-100 мм рт.ст. Также приводится желательный диапазон показателей АД для пациенток с нетяжелой АГ без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний – 130-155/80-105 мм рт.ст., и рекомендуются целевые значения АД 130-139/80-89 мм рт.ст. для пациенток с хронической АГ [9].

В 2007г опубликован Кохрановский обзор, включивший 46 исследований ( $n=4282$ ). Было отмечено снижение в 2 раза риска развития тяжелых форм АГ при применении АГТ, однако не было отмечено существенного влияния на частоту развития ПЭ, преждевременных родов, перинатальные исходы [10]. Однако в обзоре не учитывались уровни достигнутого АД при назначении АГТ. В 2014г должны быть опубликованы результаты рандомизированного, клинического исследования по оценке влияния АГТ у беременных с нетяжелой АГ, которые внесут определенность в связи с отсутствием единых критериев по достижению необходимого уровня АД у этой категории пациенток в различных странах [11].

В настоящем исследовании беременные в группах I и II (без достижения/с достижением целевого АД) не отличались по возрасту, частоте факторов сердечно-сосудистого риска, паритету, акушерско-гинекологическим факторам, что в определенной мере позволяет исключить влияние данных факторов на частоту осложнений и неблагоприятных исходов беременности. У женщин без достижения целевого АД беременность чаще осложнялась синдромом задержки развития плода и ПЭ, а в исходе беременности чаще отмечались преждевременные роды и антенатальная гибель плода, у новорожденных в этой группе были более низкие весовые показатели, среди них чаще встречались маловесные дети. Учитывая назначение АГТ всем беременным с АГ в обеих группах, не представлялось возможным оценить ее влияние как отдельного фактора на развитие осложнений и неблагоприятных исходов беременности.

С целью оценки независимого влияния изучаемых факторов на неблагоприятные исходы беременности у женщин с АГ был проведен многофакторный анализ. Результаты анализа показали, что помимо известных факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами беременности, таких как ПЭ и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (преждевременные роды в анамнезе), достижение целевого АД ( $<140/90$  мм рт.ст.) являлось высоко значимым независимым фактором, уменьшающим эту вероятность.

## Заключение

Достижение целевого уровня АД у беременных с АГ может быть независимым фактором, влияющим на частоту акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Наряду с адекватной АГТ, определенный вклад в достижение целевых уровней АД у беременных с АГ вносят генетические факторы, в частности, молекулярно-генетические полиморфизмы в генах ренин-ангиотензиновой системы, что, в свою очередь, можно использовать, как в принятии решения о начале медикаментозной терапии, так и для прогностической оценки исхода беременности в целом.



## Литература

1. Makarov OV, Volkova EV, Ponimanskaja MA. Pathogenetic aspects of arterial hypertension during pregnancy. Medical business 2011; 1: 49-55. Russian (Макаров О.В., Волкова Е.В., Пониманская М.А. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии. Лечебное дело 2011; 1: 49-55).
2. Chulkov VS, Sinicyn SP, Vereina NK, et al. Features of the structure, history and pregnancy outcomes in hypertension. Human Ecology 2009; 10: 49-54. Russian (Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. и др. Особенности структуры, анамнеза и исходы беременности при артериальной гипертензии. Экология человека 2009; 10: 49-54).
3. Tkacheva ON, Runihina NK, Chuhareva NA, et al. Controversial issues of arterial hypertension during pregnancy. Farmateka 2012; 4: 20-6. Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А. и др. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности. Фарматека 2012; 4: 20-6).
4. Dolgushina VF, Chulkov VS, Vereina NK, et al. Obstetric complications in different forms of hypertension in pregnancy. Obstetrics and Gynecology 2013; 10: 33-9. Russian (Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К. и др. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных. Акушерство и гинекология 2013; 10: 33-9).
5. Hypertension during pregnancy. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical protocol. – FGBI "SC Agip them. Acad. Kulakov. "Health Ministry of Russia. Institute for Family Health. The "Mother and Child". М., 2012: 1-44. Russian (Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. — ФГБУ "НЦ АГиП им. акад. Кулакова". Минздравсоцразвития России. Институт Здоровья семьи. Проект "Мать и дитя". М., 2012: 1-44).
6. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. Russian recommendations. Russ J Cardiol 2013; 4 (102), application 1:1-40. Russian (Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2013; 4 (102), приложение 1:1-40).
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-22.
8. Magee LA, Helewa ME, Moutquin JM, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. This guideline has been reviewed and approved by the Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. JOGC 2008; S1-48.
9. Lowe SA, Brown MA, Dekker G et al. Guidelines for the management of hypertension disorders of pregnancy. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol 2009; 49(3): 242-6.
10. Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. Issue 1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.
11. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. Pregn Hypertens 2014; 4: 105-45.