

# Indometacin og graviditet

Godkendt på Sandbjerg 2009

## Forfattere

Morten Hedegaard, Stine Leenskjold, Lars H Pedersen, Jacob Alexander Lykke, Hanne Mohapeloa, Ali Shokouh-Amiri, Aiste Ugianskiene, Niels Uldbjerg

Tovholder: Niels Uldbjerg

## Resume

- $\geq$  uge 34 + 1: NSAID næppe indiceret og bør sædvanligvis undlades.
- $<$  uge 34 + 0: NSAID kan anvendes i op til 48 – 72 timer uden frygt for væsentlige føtale bivirkninger.
- $<$  uge 27 - 28: NSAID kan på "tvingende" indikation anvendes i flere uger. Konstriktion af ductus arteriosus bør vurderes ved UL-monitorering og AFI måles mindst 1 gang ugentligt.
- Ved sikker konstriktion af ductus arteriosus eller ved dybeste fostervandslomme  $<$  1-3 cm, bør indometacin seponeres. I særlige tilfælde kan halvering af dosis overvejes.

## Indledning

Anvendelse af indometacin og andre NSAID (Non-Steroide Anti-Inflammatoriske Drugs) overvejes ved visse obstetriske tilstande så som uretersmerter, polyhydramnios, præmature veer, kort cervix, cerclageanlæggelse, fibromsmerter og profylakse imod præeklamsi. Specielt ved gestationsaldre under 28 uger kan fordelene være større end de velkendte føtale bivirkninger. Formålet med denne guideline er at

- belyse alvoren af de føtale bivirkninger ved
  - forskellige gestationsaldre
  - forskellig behandlingsvarighed
- mhp afvejning af fordele og ulemper ved behandlingen i forskellige kliniske situationer.

## Litteratursøgning

PubMed:

"Ductus Arteriosus, Patent" [Mesh] AND "Indomethacin" [Mesh] And "Pregnancy" [Mesh]

"Indomethacin" [Mesh] And "Pregnancy" [Mesh](review)

"Indomethacin" [Mesh] And "Kidney" [Mesh]

Yderligere referencer er fundet ved gennemlæsningen af litteraturen.

## Dosering

De fleste studier giver følgende dosis: 50-100mg som bolus efterfulgt af 25-50mg x 4 dgl. Suppositorier har hurtigere effekt end peroral behandling (1).

Som profylakse imod præeklamsi anvendes meget lavere doseringer, der næppe giver nogle af nedenfor nævnte føtale bivirkning.

## Farmakokinetik

Ved gestationsalder 23 – 37 uger passerer indometacin placenta barrieren med føtal koncentration tilsvarende den maternelle (2)(3).

## Virkningsmekanisme

Indometacin og andre NSAID virker primært via hæmning af prostaglandinsyntesen, hvilket bl.a. fører til vasokonstriktion. Denne effekt er reversibel, men ved behandlingsvarighed ud over 3 døgn kan der muligvis opstå skader som følge af iskæmi(4,5).

## Klinisk effekt af Indometacin

Tabel 1 <i>Asymptomatiske</i> med GA < 27 uger cervix < 25 mm diagnosticeret ved screening, ingen cerclagebehandling(6)			
	Indometacin 2-3 dage (N = 99)	Kontrol (N = 40)	
Fødsel < 35+0 uger	29 %	43 %	RR 0,69 (95 % CI 0,44 – 1,13)
Fødsel < 24+0 uger	1 %	8 %	RR 0,14 (95 % CI 0,02 – 0,92)
Perinatal død	6 %	10 %	RR 0,61 (95 % CI 0,19 – 1,95)

**Svaghed:** Metaanalysen er baseret på 4 ikke randomiserede studier, hvor de fleste indometacinbehandlede kom fra et studie, og de fleste kontroller fra et andet studie.

Tabel 2 <i>Veer</i> ved GA 20 – 36 uger Cochrane review fra 2005(7)			
	NSAID N 206	β-mimetika/MgSO <sub>4</sub> N 209	
Fødsel < 48 timer			RR 0,59, 95 % CI 0,34 – 1,02 NSAID bedre end β-mimetika

**Svaghed:** “there is insufficient information on which to base decisions about the role of COX inhibition for women in preterm labor. Further well designed trials are needed”

- **Konklusion:** der er grundlag for at antage, at indometacin kan udskyde fødselstidspunktet hos både asymptomatiske gravide og gravide med veer.

## Føtal risiko ved NSAID-behandling

### Misdannelser

På mus har indometacin bl.a. givet skeletale forandringer (8).

### Ductus arteriosus (DA)

Konstriktion af DA kan give shunting af blod til lungekredsløbet, hvilket kan resultere i hypertrofi af de pulmonale arterier (9,10), neonatal persisterende pulmonal hypertension (PPHN) og potentielt neonatal død (8)(11).

**PRÆMATUR LUKNING AF DA:** Konstriktion af DA kan påvises ved Doppler-UL, men er sædvanligvis reversibel.

**PERSISTERENDE DUCTUS ARTERIOSUS (PDA)** kan teoretisk skyldes iskæmisk skade på intima efter præmatur lukning af DA og deraf følgende evne til at reagere på øget pO<sub>2</sub> postnalt. Det er beskrevet efter indometacin eksponering (8,12), men sammenhængen genfindes ikke i metaanalyse OR 1,25 (0,64–2,54; randomiserede studier) og 1,07 (0,76–1,52; observationelle studier) (13,14).

### BEHANDLINGSVARIGHED:

- Gennemsnitlig tid til konstriktion, men ikke lukning af DA er 3 døgn(15)
- **< 48 timer:** kun reversibel konstriktion af DA (9,16)(13); (17). Et studie fandt ikke behandlingsvarighed associeret med neonatale komplikationer (18).
- **>48-72 timer:** UL påvist konstriktion af DA sædvanlig reversibel i løbet af 8 dage(19). Seponeres NSAID straks, der påvises ductuskonstriktion, normales ductus-forholdene sædvanligvis i løbet af 3 dage {{154 Tulzer,G. 1992}} . I mindst et tilfælde normaliseredes ductus først efter 2 uger(20) .

#### Dosis:

Indometacin dosis ser ikke ud til at være afgørende(21), men generelt har lavest mulig dosis været anbefalet ud fra en forsigtighedsbetragtning (9,16).

#### GESTATIONSALDEREN ser ud til at være afgørende (22):

- GA  $\leq 27 + 0$ : Ductuskonstriktion forekommer men ikke hyppigt (3)(15).
- GA  $> 28 + 0$  uger: 43 % får ductuskonstriktion men ikke komplet lukning {{154 Tulzer,G. 1992}} , svarende til OR = 15 (3.3-69) DA (11,23,24).
- GA  $> 32+0$  uger: Ductuskonstriktion opstår hos 50 - 70 % ved langvarig behandling (19,23,24)(15).

### Fosterets nyre

Indometacin reducerer den føtale nyres blodgennemstrømning (25) og er associeret med neonatal renal dysfunktion vurderet ved S-creatinin og urinproduktion.

**BEHANDLINGSVARIGHED:** . Nyrefunktion påvirkes allerede efter første dosis, men normaliseres sædvanligvis i løbet af dage til uger efter seponering (12,26)(9,12,27). Dette er bl.a. vist med UL, der viser normalisering af fosterets blærefyldning og tømning ca 3 døgn efter seponering (28). Formentligt sikrer seponering af indometacin mere end 3 døgn før fødsel imod neonatal renal dysfunktion, men ikke alle studier bakker op om denne konklusion (8,12,27,29).

- < 48 timer medfører ikke betydende renal dysfunktion (13).
- > 72 timer: AFI falder sædvanligvis, men normaliseres i løbet af 8 dage efter seponering(19).
- > flere uger: irreversible skader, nyreinsufficiens og død er beskrevet (26,30-33).

#### Dosis:

#### GESTATIONSALDER:

- Risikoen for nyreskader stiger med gestationsalderen i de fleste (8,26), men ikke alle studier (12)(34).
- Reversible og blivende nyreskader er beskrevet i 3 tilfælde ved indometacinbehandling i 3 – 14 dage ved GA  $< 28$  uger(3)

### Nekrotiserende enterocolitis (NEC)

Amin et al. (17)(2007) [4] finder i metaanalyse fordoblet risiko for NEC (OR = 2,2, 95 % CI 1,1 – 4,2) efter antenatal indometacin. Tabel I summerer 3 væsentlige undersøgelser fra metaanalysen.

Tabel I: Risikoen for NEC.			
Eksponerede sammenlignet med matchede kontroller			
NSAID	Controls	Bemærkninger	Ref
20 % af 56	9 % af 703	GA ved fødsel ikke oplyst "Dosis": > 48 timer: 26 % fik NEC, < 48 timer 4 % fik NEC	Major (35)
19 % af 57	2 % af 57	GA ved fødsel $28 \pm 2$ uger Mortalitet pga NEC: 9 % vs 2 %	Norton (12)
5 % af 94	2 % af 82	GA ved fødsel $30 \pm 2$ uger. Inkluderer kun NEC med perforation. "Dosis": > 48 timer(OR =4); kumulative dosis af $\geq 150$ mg (OR = 4).	[30](3 2)

**SVAGHEDER VED STUDIERNE:** De præmature, som har fået indometacin prænatalet kan være disponerede bl.a. pga. nedsat mesenterisk blodforsyning og blokering af autoregulation af ilt forbrug i terminale ileum (36-39).

**BEHANDLINGSVARIGHED:** Øget NEC-risiko forekommer kun ved behandlingsvarighed > 48 timer.

**GESTATIONSALDER:** ingen data.

**KONKLUSION:** ved behandlingsvarighed < 48 timer synes indometacinbehandling sikker mht NEC.

## CNS

Indometacin induceret hypoperfusion af cerebrum kan forklare øget forekomst af neonatal periventrikulær leukomalaci(40), medens reduceret trombocyt- og leukocyt-funktion kan forklare øget forekomst af intraventrikulær blødning.

Tabel III			
	Indometacin	Kontroller	
Periventrikulær Leukomalaci (PL)(17,41)	af 141	af 151	OR 2,0 (95 % CI 1,3 – 3,1) Design: Metaanalyse, fødselsalder < 36 uger
Intraventrikulær blødning III-IV(17,41)	af 299	af 396	OR 1,4 (0,8 – 2,3) Design: Metaanalyse, fødselsalder < 36 uger
Påvirket Bayley-Mental developmental index efter 16-24 mdr(35)	25% af 29	63% af 58	Justeret OR 0,4 (95% CI 0,1 – 1,5). Indometacin indenfor 2 døgn: OR 0,20 (95 % CI 0,03 – 1,0)
	Konklusion: indometacin beskytter		Design: retrospektivt kohorte studie, fødselsalder < 29 uger.
(32,35)			

**GESTATIONSALDER:** Den gunstige påvirkning af Bayley-Mental developmental index blev påvist på børn med fødselsalder < 29 uger.

**BEHANDLINGSVARIGHED:** ingen data.

**KONKLUSION:** Indometacin øger risiko for PL, men hos fostre med gestationsalder < 29 uger beskytter indometacin muligvis imod hjerneskade påvist ved undersøgelse i alderen 16-24 mdr.

## Perinatal mortalitet

Metaanalyse viser ingen påvirkning af perinatal mortalitet (OR 1,0, 95 % CI 0,5 – 1,7)(17).

## UL-monitorering af foster under NSAID-behandling

Monitorering en gang ugentligt anses for passende mht vurdering af DA-konstriktion og svær oligohydramnios.

Typiske tegn på konstriktion af DA er

- Tricuspidalinsufficiens, som følge af øget højresidig belastning
- Dilatation af højre ventrikel
- Ductus venosus med øget PIV og dyb A-wave.
- Peak Systolic Velocity ductus arteriosus (PSV) > 160 cm/s
- Peak diastolic velocity i ductus arteriosus (PDV) > 18 cm/s i 34.uge (42)
- PI <1,9 i DA (43) eller <1,75 (44). PI <1 er tegn på svær ductus-konstriktion, mens der ved fuldstændig occlusion ikke kan påvises blod-flow i DA ved farve-doppler eller pulsed doppler. (45) . Fordi *både* PSV og PDV *stiger* ved kontraktion af DA, *falder* PI (og ikke en stigning, som man ville forvente ved vasokonstriktion)

## Teknik :

Ductus arteriosus (DA) kan visualiseres i para-sagittalsnit af thorax, eller i horisontalsnit sv.t 3-kar billedet, eller i et niveau lige over dette, hvor DA ses munde ind i aorta i en V-form.

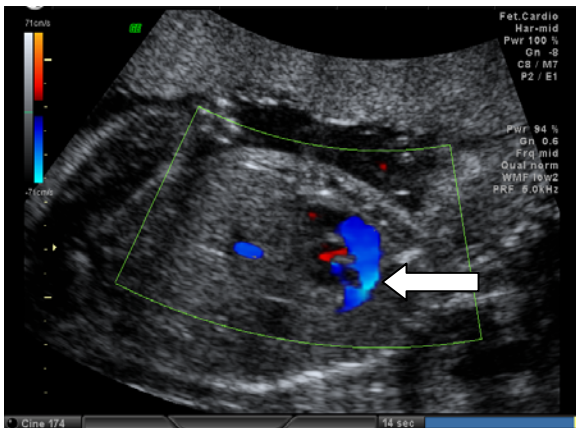
Vha. farve-doppler kan der ses aliasing, dvs. farveskift hvis hastigheden er høj som følge af konstriktion af DA. Det er nødvendigt at sætte PRF (altså farveskalaen) relativt højt (>100 cm/s), for at undgå at man fejlagtigt tolker farveskiftet som udtryk for øget hastighed ved lave hastigheder.

Vha. pulsed doppler måles flow-hastigheden over DA idet gaten placeres efter afgang af aa.pulmonales, og man tilstræber så lille insonationsvinkel som muligt (helst 0). Hvis man vil måle absolutte hastigheder, kan det være nødvendigt at vinkelkorrigere. Hvis man vil anvende PI, er vinkelkorrektion ikke nødvendig, men man bør alligevel tilstræbe så lille insonationsvinkel som muligt.

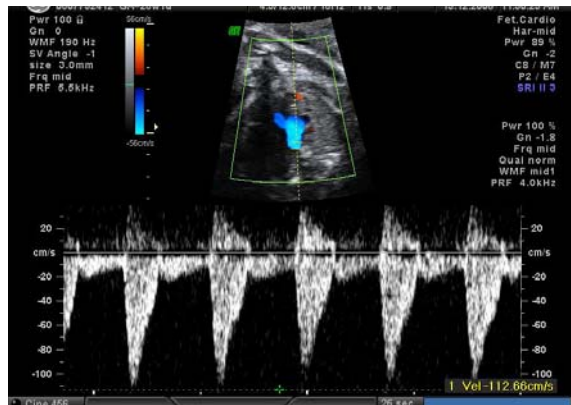
Tricuspidalinsufficiens (TR) kan påvises i 4-kammer-billedet enten vha. farve-dopler eller pulsed doppler, idet gaten placeres over tricuspidalen i hjertets akse med målelinien parallelt med septum. TR er til stede, hvis det findes i over halvdelen af systolen og hvis >60 (80) cm/s (mangler værdi ved denne GA)

### Tvillingegraviditeter

Det forekommer hyppigt, at kun det ene af to tvillinger reagerer med konstriktion af DA. Begge bør derfor undersøges(15).



Aliasing med farveskift sv.t. ductus arteriosus (pil)



Måling af flow i Ductus Arteriosus i horisontalsnit



Farveskift (aliasing) sv.t. Ductus Arteriosus

## Maternelle bivirkning ved NSAID-behandling under graviditet

Der er ikke stærk evidens for at fravælge NSAID (COXi) set fra en hæmostatisk synsvinkel, såfremt kvinden og fosteret ikke frembyder nogle risikomarkører. I tilfælde af koagulationsforstyrrelser (abruptio, prævia, præeklampsi, HELLP) må man måle trombocytaltal hos moderen samt tage gestationsalderen på fosteret *in mente*, da COXi behandling i disse tilfælde kan forværre en allerede forstyrret hæmostase hos begge.

Der er til gengæld en del studier, der viser en øget per- og postoperative blødning forudgået af aspirin / NSAID behandling.<sup>6</sup>

Aspirin har været undersøgt for ændringer i moders trombocyt funktion(46,47). En Cochrane undersøgelse fra 2005 har kunnet påvise en protektiv effekt af fortrinsvis aspirin, men også andre NSAID, på risikoen for at udvikle præeklampsi(48).

## Afvejninger

Ved gestationsalder < 28 uger, kan fordelene ved at udskyde fødsel være så stor, at længevarende indometacinbehandling kan være indiceret trods de langt fra negligible føtale bivirkninger. Forudsætningen er, at farmaka med mere gunstig bivirkningsprofil, herunder specielt oxytocin antagonist, ikke er relevante pga. formodet dårligere virkning eller fordi de er for dyre.

## Referencer

- (1) Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. Best Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol. 2003 Oct;17(5):731-744.
- (2) Moise KJ,Jr., Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C, Carpenter RJ,Jr. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. Obstet.Gynecol. 1990;162(2):549-554.
- (3) Nishikubo T, Takahashi Y, Nakagawa Y, Kawaguchi C, Nakajima M, Ichijo M, et al. Renal impairment in very low birthweight infants following antenatal indomethacin administration. Acta Paediatr.Jpn. 1994 Apr;36(2):202-206.
- (4) Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. Semin.Perinatol. 2001 Aug;25(4):256-262.
- (5) Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. Am.J.Obstet.Gynecol. 1999 Nov;181(5 Pt 1):1083-1086.
- (6) Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? Am.J.Obstet.Gynecol. 2006 Sep;195(3):809-813.
- (7) King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst.Rev. 2005 Apr 18;(2)(2):CD001992.
- (8) Briggs GG. Drugs in Pregnancy and Lactation. ; 1997. p. 539.
- (9) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, Lippincott W, Wilkins. Drugs in Pregnancy and Lactation. ; 2005.
- (10) Moise KJ,Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. N.Engl.J.Med. 1988;319(6):327-331.

- (11) Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann.Pharmacother.* 2006 May;40(5):824-829.
- (12) Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N.Engl.J.Med.* 1993 Nov 25;329(22):1602-1607.
- (13) Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N.Engl.J.Med.* 2007 Aug 2;357(5):477-487.
- (14) Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet.Gynecol.* 2005 Jul;106(1):173-179.
- (15) Tulzer G, Gudmundsson S, Tews G, Wood DC, Huhta JC. Incidence of Indomethacin-Induced Human Fetal Ductal Constriction. *J.Matern.Fetal.Invest* 1992;1:267-269.
- (16) Niebyl JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Obstet.Gynecol.* 1986;155(4):747-749.
- (17) Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2007 Nov;197(5):486.e1-486.10.
- (18) Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am.J.Perinatol.* 2007 Apr;24(4):207-213.
- (19) Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1997 Aug;177(2):256-9; discussion 259-61.
- (20) Gudmundsson S. It can take 10 days for the right fetal ventricle to recover after a temporary closure of the ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2006 Sep;28(3):349-351.
- (21) Van den Veyver IB, Moise KJ,Jr. Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstet.Gynecol.Surv.* 1993 Jul;48(7):493-502.
- (22) Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat.Diagn.* 2004;24(13):1049-1059.
- (23) Moise KJ,Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Obstet.Gynecol.* 1993;168(5):1350-1353.
- (24) Van den Veyver, I. B., Moise KJ,Jr., Ou CN, Carpenter RJ,Jr. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. *Obstet.Gynecol.* 1993;82(4):500-503.
- (25) Gleason CA, Clyman RI, Heymann MA, Mauray F, Leake R, Roman C. Indomethacin and patent ductus arteriosus: effects on renal function in preterm lambs. *Am.J.Physiol.* 1988 Jan;254(1 Pt 2):F38-44.
- (26) Veersema D, de Jong PA, van Wijck JA. Indomethacin and the fetal renal nonfunction syndrome. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1983 Oct;16(2):113-121.

- (27) Butler-O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J.Perinatol.* 2002 Oct-Nov;22(7):541-546.
- (28) Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2003 Apr;188(4):1046-1051.
- (29) Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 1998 Feb;38(1):11-16.
- (30) Bernstein J, Werner AL, Verani R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug fetal nephrotoxicity. *Pediatr.Dev.Pathol.* 1998 Mar-Apr;1(2):153-156.
- (31) Gloor JM, Muchant DG, Norling LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J.Perinatol.* 1993 Nov-Dec;13(6):425-427.
- (32) Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur.J.Pediatr.* 2000 Mar;159(3):153-155.
- (33) van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994 Sep;171(3):617-623.
- (34) Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr.Nephrol.* 2006 Jul;21(7):931-938.
- (35) Amin SB, Kamaluddeen M, Sangem M. Neurodevelopmental outcome of premature infants after exposure to antenatal indomethacin. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008 Jul;199(1):41.e1-41.e8.
- (36) Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr.Res.* 1991 Jun;29(6):569-574.
- (37) Neu J, Wu-Wang CY. Eicosanoids in the developing gastrointestinal tract. *Semin.Perinatol.* 1987 Jan;11(1):22-30.
- (38) Peskar BM. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs. *Biochim.Biophys.Acta* 1977 May 25;487(2):307-314.
- (39) Wallace JL, Cohen MM. Gastric mucosal protection with chronic mild restraint: role of endogenous prostaglandins. *Am.J.Physiol.* 1984 Aug;247(2 Pt 1):G127-32.
- (40) Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatr.Res.* 1985 Nov;19(11):1160-1164.
- (41) Friedman S, Flidel-Rimon O, Steinberg M, Shinwell ES. Indomethacin tocolysis and white matter injury in preterm infants. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2005 Aug;18(2):87-91.

- (42) van der Mooren K, Barendregt LG, Wladimiroff JW. Flow velocity wave forms in the human fetal ductus arteriosus during the normal second half of pregnancy. *Pediatr.Res.* 1991 Nov;30(5):487-490.
- (43) Tulzer G, Gudmundsson S, Sharkey AM, Wood DC, Cohen AW, Huhta JC. Doppler echocardiography of fetal ductus arteriosus constriction versus increased right ventricular output. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1991 Aug;18(2):532-536.
- (44) Rasanen J, Jouppila P. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1995 Jul;173(1):20-25.
- (45) Rasanen J, Debbs RH, Wood DC, Weiner S, Weil SR, Huhta JC. Human fetal right ventricular ejection force under abnormal loading conditions during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1997 Nov;10(5):325-332.
- (46) Louden KA, Broughton Pipkin F, Symonds EM, Tuohy P, O'Callaghan C, Heptinstall S, et al. A randomized placebo-controlled study of the effect of low dose aspirin on platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in non-pregnant women, in normal pregnancy, and in gestational hypertension. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1992 May;99(5):371-376.
- (47) Dumont A, Flahault A, Beaufile M, Verdy E, Uzan S. Effect of aspirin in pregnant women is dependent on increase in bleeding time. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):135-140.
- (48) 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)(2):CD004659.