

تأثیر ایزوسوربايد دی نیترات خوراکی در پیشگیری از بروز پره اکلامپسی شدید در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی خفیف

دکتر لادن حقیقی^۱، دکتر ندا صحرانی^{۲*}، دکتر مرضیه حسنی جیردهی^۳

۱. دانشیار زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲. رزیدنت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. کارورز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۲/۲۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۶/۲۹

خلاصه

مقدمه: پره اکلامپسی یک سندرم اختصاصی حاملگی است که هنوز علت و درمان قطعی آن شناخته نشده است. ایزوسوربايد دی نیترات می تواند در کاهش فشار خون بیماران مبتلا به پره اکلامپسی شدید موثر واقع شود. در این مطالعه تاثیر ایزوسوربايد دی نیترات خوراکی در جلوگیری از بروز پره اکلامپسی شدید در خانم های حامله مبتلا به پره اکلامپسی خفیف بررسی شد.

روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی تمامی خانم های باردار واجد شرایط که با تشخیص پره اکلامپسی خفیف در بخش پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی یا بخش زنان بیمارستان فیروزگر بین اسفند ۱۳۸۶ و خرداد ۱۳۸۸ بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. افراد در دو گروه مورد (تحت درمان با ایزوسوربايد دی نیترات خوراکی) و شاهد (بدون درمان دارویی) از نظر فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و همچنین مدت به تاخیر افتادن بروز پره اکلامپسی شدید بررسی شدند. داده ها با نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) با استفاده از آزمون های فراوانی و آزمون تی مستقل تحلیل شد.

یافته ها: اختلاف بین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد به ترتیب $20/22 \pm 8/94$ و $9/11 \pm 3/10$ میلی متر جیوه و در گروه شاهد $3/55 \pm 6/14$ و $1/11 \pm 6/40$ میلی متر جیوه بود ($p=0/000$) و ($p=0/000$). میانگین زمان به تاخیر افتادن پره اکلامپسی شدید در گروه مورد $29/89 \pm 27/34$ ساعت و در گروه شاهد $7/89 \pm 8/15$ ساعت به دست آمد ($p=0/000$).

نتیجه گیری: استفاده از ایزوسوربايد دی نیترات خوراکی می تواند بروز علایم پره اکلامپسی شدید را در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی خفیف به تاخیر بیندازد و در درمان مفید واقع شود.

کلمات کلیدی: ایزوسوربايد دی نیترات، نیتريك اکساید، پره اکلامپسی، هایپرتانسیون

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ندا صحرانی؛ دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۳۹۴۶۳؛ نمابر: ۰۲۱-۶۶۴۳۳۰۴؛ پست الکترونیک: swt_f@yahoo.com

مقدمه

اختلالات مربوط به فشار خون در ۸-۶ درصد حاملگی‌ها اتفاق می‌افتد و مسئول ۱۲ درصد مرگ و میر مادران است (۱، ۲). منظور از فشار خون بالا در حاملگی، فشارهای بالاتر از ۱۴۰/۹۰ است (۳). اختلالات فشار خون در حاملگی شامل فشار خون بالای حاملگی، پره اکلامپسی، فشار خون بالای مزمن، پره اکلامپسی سوار شده بر فشار خون بالای مزمن و اکلامپسی است (۳). پره اکلامپسی یک سندرم اختصاصی حاملگی است که با فشار خون بالا، افزایش پروتئین ادرار سرم و ادم منتشر شناخته می‌شود و با وازواسپاسم و عملکرد نامناسب سلول‌های اندوتلیال و گردش خون جفتی نامناسب مرتبط است (۴، ۵). اغلب خانم‌های حامله مبتلا به پره اکلامپسی در ابتدا علامتی ندارند اما به علت تنگ شدن عروق جفت و تداخل در رساندن مواد غذایی و اکسیژن به جنین، رشد جنین مختل شده و زودتر از زمان موعد به دنیا می‌آید (۴).

هنوز علت و درمان قطعی پره اکلامپسی شناخته نشده و تئوری‌های مختلفی برای آن بیان شده است (۶). تئوری جدیدی اشکال در تولید نیتریک اکساید توسط سلول‌های اندوتلیوم را به عنوان پاتوژنز آن بیان کرده که هنوز مورد بحث است (۷). نیتریک اکساید ماده ای است که نقش اساسی در فیزیولوژی انسان دارد و عملکردهای مختلفی در هموستاز بدن انجام می‌دهد. در حاملگی این مولکول در فیزیولوژی زایمان و بلوغ گردن رحم نقش دارد. همچنین نقشی اساسی در اتیولوژی پره اکلامپسی و محدودیت رشد داخل رحمی بازی می‌کند و می‌توان از آن برای القای شل شدن عضلات صاف استفاده کرد (۸). در تحقیقی که در سال ۱۹۹۳ و ۱۹۹۴ در ایالت گالوستون و ایالت میسوری آمریکا روی موش‌های حامله به انجام رسید، گزارش شده است که تجویز مهارکننده نیتریک اکساید در این حیوانات منجر به بروز علایمی شبیه به پره اکلامپسی می‌شود (۹، ۱۰). مطالعات مختلفی در مورد تأثیر دهنده‌های نیتریک اکساید در درمان پره اکلامپسی انجام شده اما شواهد کمی در مورد تأثیر پیشگیرانه و درمانی دهنده‌های نیتریک اکساید بر عوارض عروقی

حاملگی وجود دارد و انجام کارآزمایی‌های بالینی بیشتر در این زمینه ضروری دانسته شده است (۴، ۸).

منظور از فشار خون بالای خفیف و متوسط، فشار خون ۱۴۰/۹۰ تا ۱۶۰/۱۰۹ است که البته اطلاعات کافی در مورد فایده درمان در این سطوح وجود ندارد اما به نظر می‌رسد که خطر پیشرفت به سمت فشار خون بالای شدید با شروع درمان در این سطوح کمتر می‌شود. رهنماهای مختلف هر یک سطحی را برای شروع درمان ذکر کرده‌اند که در همه آنها هدف، پیشگیری از حوادث مغزی-عروقی و قلبی-عروقی بوده و این سطح بین ۱۵۵/۱۰۵ - ۱۴۰/۹۰ بیان شده است (۱۱). در فشارهای دیاستولیک بالاتر و مساوی ۱۱۰ که با عنوان پره اکلامپسی شدید شناخته می‌شود، خود تنظیمی مغز از بین می‌رود و اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها باز شده و پلازما و سلول‌های خونی قرمز به فضای خارج عروقی نشت می‌کنند. بنابراین لازم است هر گونه افزایش شدید فشار خون به سرعت پایین آورده شود (۲).

دهندگان نیتریک اکساید به عنوان داروهای گشاد کننده عروق حاوی نیتروزن در درمان بیماری‌های ایسکمیک و احتقانی قلب و اورژانس‌های فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴-۱۲). ایزوسورباید دی نیترات یکی از این داروها است که در درمان بیماران مسن مبتلا به فشار خون شدید ایمن و موثر بوده است (۱۲).

همچنین مطالعات مختلفی نشان دادند که این دارو می‌تواند در کاهش فشار خون در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی شدید موثر واقع شود، بدون این‌که گردش جفتی-رحمی را به خطر بیندازد (۱۵).

با توجه به عوارض جدی و خطرناکی که پره اکلامپسی شدید برای مادر و جنین به دنبال دارد، این کارآزمایی بالینی با هدف بررسی تأثیر ایزوسورباید دی نیترات خوراکی را در جلوگیری از بروز پره اکلامپسی شدید در خانم‌های حامله مبتلا به پره اکلامپسی خفیف انجام شد.

روش کار

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) تمامی خانم-های باردار با سن حاملگی ۳۶-۲۶ هفته (۲۵۲-۱۸۲ روز) و حاملگی تک قلو که با تشخیص پره اکلامپسی

قلب و ریه)، بررسی سلامت جنین شامل: بررسی ضربان قلب جنین، اندازه‌گیری ارتفاع رحم و تخمین سن حاملگی و همچنین شرح حال اولیه شامل: سن، تعداد حاملگی، تعداد زایمان و سقط، شماره تلفن و آدرس منزل اخذ و ثبت شد؛ تمامی این اطلاعات در داخل پرسشنامه‌هایی که از قبل به این منظور تهیه شده بود ثبت شد. همچنین برای معاینات مربوط به سیر بیماران و داده‌های آزمایشگاهی افراد پرسشنامه‌هایی تهیه شده بود که در پیگیری‌های بیماران تکمیل شد.

به بیماران در مورد عوارض دارو از جمله کاهش فشار خون و سردرد هشدار داده شد. آزمایشات اولیه علاوه بر جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته شامل بررسی کراتینین و نیترژن و اوره خون (BUN/Cr^2) و شمارش کامل سلولهای خونی (CBC^3) از نظر بررسی هماتوکریت و پلاکت و آزمایشهای کبدی (HCT^4 و PLT^5 و LFT^6) به عمل آمد. ضمناً تمامی این بیماران توسط یک متخصص قلب و عروق ویزیت شدند تا ممانعتی از نظر دریافت داروی ایزوسورباید دی نیترات نداشته باشند.

در گروه مورد، قرص ایزوسورباید دی نیترات ۱۰ میلی گرمی ساخت شرکت سه‌ها هلال ایران، به صورت خوراکی و در ۳ دوز منقسم با فواصل هر ۶ ساعت در روز به طوری که دوز سوم در هر روز با شروع دوز بعدی در روز بعد ۱۲ ساعت فاصله داشت تجویز شد (برای جلوگیری از ایجاد تحمل دارویی در اثر مصرف نیترات‌ها)؛ یعنی در هر روز دارو در ساعت ۲ و ۸ و بعد از ظهر و ۸ صبح تجویز شد. سپس فشار خون در ساعت اول تجویز قرص، هر نیم ساعت (دو بار) و سپس هر ساعت تا ۴ ساعت چک شد. در صورت بروز افت فشارخون، یعنی فشار خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی متر جیوه، به بیمار ۵۰۰CC سرم رینگر به صورت یک‌جا داده شد، بیمار در وضعیت خوابیده به پهلو چپ قرار گرفت و اکسیژن دریافت کرد. بیمارانی که همچنان تا یک ساعت به درمان افت فشارخون جواب ندادند، از مطالعه خارج شدند.

خفیف در بخش پره ناتال بیمارستان شهید اکبرآبادی یا بخش زنان بیمارستان فیروزگر بین اسفند ۱۳۸۶ و خرداد ۱۳۸۸ بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام این افراد که دارای فشار خون $\leq 140/90$ بودند، قبل از هفته بیستم بارداری تحت نظر درمانگاه پره ناتال قرار داشتند و فشار خون آن‌ها طبیعی بود. افرادی که فاقد معیارهای زیر بودند وارد مطالعه شدند: فشار خون بیشتر از $160/110$ میلی متر جیوه و یا سایر علائم پره اکلامپسی شدید شامل: پروتئینوری $+2$ یا بیشتر، سردرد مقاوم، اختلالات بینایی، درد قسمت فوقانی شکم، اولیگوری، تشنج، ترومبوسیتوپنی، محدودیت رشد جنین، ادم ریه و افزایش کراتینین سرم و آنزیمهای کبدی؛ وجود اندیکاسیون ختم بارداری به هر دلیل (دیابت، دکولمان، دیسترس جنینی و ...؛) انقباضات رحمی (وجود حداقل ۸ انقباض در ساعت)؛ مصرف سیگار؛ وجود جفت سر راهی؛ سابقه فشار خون در ۲۰ هفته اول بارداری یا قبل از بارداری اخیر؛ ایجاد عوارض مصرف ایزوسورباید دی نیترات خوراکی از جمله: افت فشار خون مقاوم (فشارخون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه) و یا سردرد مقاوم. همچنین افرادی که سابقه مصرف داروهای قلبی یا ضد فشار خون داشتند نیز از مطالعه حذف شدند.

از آنجا که عملکرد ضد فشار خون داروی ایزوسورباید دی نیترات باعث کاهش گسترش حجم داخل عروقی می‌شود، در ابتدا ۲۴ ساعت استراحت و مایع‌درمانی برای بیماران تجویز شد. بیمارانی که با این کار فشار آن‌ها کاهش یافت از مطالعه خارج شدند (۶). اما خانم‌هایی که پس از این مدت همچنان فشار خون $\leq 140/90$ به همراه پروتئین ادرار $24 \text{ ساعت} \leq 300 \text{ mg}$ داشتند به دو گروه تقسیم شدند. در این تقسیم بندی اولین نفر به قید قرعه در گروه مورد (دریافت‌کننده قرص ایزوسورباید دی نیترات خوراکی) قرار گرفت و به ازای هر یک نفر در گروه مورد دو نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. اهداف مطالعه در ابتدا برای بیماران توضیح داده شد و از آن‌ها برای ورود به مطالعه رضایت نامه کتبی دریافت شد.

معاینات فیزیکی اولیه شامل وزن، قد، علائم حیاتی (فشار خون، نبض، تعداد تنفس، درجه حرارت و سمع

^۲ Blood urea nitrogen/creatinine

^۳ Complete blood count

^۴ Hematocrite

^۵ Platelet

^۶ Liver function test

پس از بستری و مصرف دارو، بیمارانی که بعد از یک هفته دچار افزایش فشار خون یا سایر علائم پره اکلامپسی شدید نشدند و یا عوارض مصرف دارو در آن‌ها دیده نشد، مرخص و به صورت سرپایی پیگیری شدند. به این بیماران در مورد کنترل فشار خون روزانه در منزل آموزش‌های لازم داده شد و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته از نظر میزان پروتئین یک بار در هفته، شمارش پلاکت، اوره، کراتینین و همچنین ارزیابی سلامت رشد جنین و سمع ضربان قلب جنین و سونوگرافی به صورت هفتگی به عمل آمد. در ضمن علائم هشدار جهت بروز علائم پره اکلامپسی شدید شامل سردرد، تاری دید، درد اپیگاستر، کاهش حرکات جنین، خونریزی و آبریزش به بیماران توضیح داده شد و تاکید شد در صورت بروز هر کدام از این علائم به بیمارستان مراجعه نمایند.

در گروه کنترل، بدون تجویز دارویی، همانند گروه مورد عمل شد و پس از یک هفته بستری در صورت عدم بروز علائم پره اکلامپسی شدید بیماران مرخص شدند و به صورت سرپایی در منزل پیگیری شدند. اقدامات بعد از ترخیص، همانند گروه مورد توضیح داده و اجرا شد. به محض شروع و ایجاد علائم پره اکلامپسی شدید، بیماران هر دو گروه در بیمارستان بستری و ختم بارداری

برای آن‌ها انجام شد. در مورد بیمارانی که به هر علتی غیر از بروز پره اکلامپسی شدید (به‌طور مثال سایر اندیکاسیون‌های مامایی و طبی ختم بارداری) مجبور به ختم بارداری شدند، این علل جداگانه ثبت شد. داده‌های بیماران در نرم افزار excel 2003 گردآوری و با نرم افزار SPSS (نسخه ۱۶) با استفاده از آزمون‌های فراوانی و آزمون تی مستقل تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۱۰ نفر به عنوان گروه مورد تحت درمان با ایزوسورباید دی نیترات خوراکی قرار گرفتند و ۱۸ بیمار به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. یک نفر از افراد گروه مورد به علت ایجاد عارضه سردرد و عدم تمایل به مصرف مسکن و ادامه درمان از مطالعه خارج شد و گروه مورد به ۹ نفر تقلیل یافت. میانگین سنی در گروه مورد $26/78 \pm 3/93$ و در گروه شاهد $28/89 \pm 6/76$ بود که اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/397$). مشخصات فردی بیماران در گروه‌های مورد و شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- مشخصات فردی گروه‌های مورد و شاهد در بررسی تأثیر ایزوسورباید دی نیترات خوراکی در پیشگیری از بروز پره اکلامپسی شدید

p-value	گروه شاهد	گروه مورد	
۰/۳۹۷	$28/89 \pm 6/76$	$26/78 \pm 3/93$	سن (سال)
۰/۰۶۱	$32/88 \pm 2/78$	$31/11 \pm 3/91$	سن بارداری (هفته)
$>0/05$	٪۶۱	٪۵۵/۶	نولی پار (درصد)
۰/۸۶۴	$33/79 \pm 4/40$	$34/142 \pm 6/01$	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)
۰/۹۴۴	$65/111 \pm 32/060$	$64/122 \pm 376/03$	پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم/دسی لیتر)

میانگین سن بارداری در گروه مورد و شاهد به ترتیب $31/11 \pm 3/91$ و $32/88 \pm 2/78$ هفته بود ($p=0/061$). در گروه مورد ۵ نفر ($55/6\%$) نخست‌زا و ۴ نفر ($44/4\%$) چندزا بودند که این میزان در گروه شاهد به ترتیب ۱۱ نفر نخست‌زا (61%) و ۷ نفر چندزا (39%) بود؛ دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ($p>0/05$). میانگین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد $64/122 \pm 376/03$ mg/hours و در گروه شاهد $65/111 \pm 32/060$ mg/hours بود ($p=0/944$). میانگین شاخص توده بدنی در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $34/142 \pm 6/01$ کیلوگرم بر متر مربع و $33/79 \pm 4/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود ($p=0/864$). میانگین فشار خون سیستولیک گروه مورد در بدو ورود به مطالعه $142/22 \pm 6/66$ میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد $140 \pm 7/66$ میلی‌متر جیوه بود که اختلاف معنی‌دار آماری بین این دو گروه وجود نداشت ($p=0/467$) (جدول ۲).

میانگین سن بارداری در گروه مورد و شاهد به ترتیب $31/11 \pm 3/91$ و $32/88 \pm 2/78$ هفته بود ($p=0/061$). در گروه مورد ۵ نفر ($55/6\%$) نخست‌زا و ۴ نفر ($44/4\%$) چندزا بودند که این میزان در گروه شاهد به ترتیب ۱۱ نفر نخست‌زا (61%) و ۷ نفر چندزا (39%) بود؛ دو گروه از این نظر اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ($p>0/05$). میانگین پروتئین ادرار ۲۴ ساعته در گروه مورد $64/122 \pm 376/03$ mg/hours و در گروه شاهد $65/111 \pm 32/060$ mg/hours بود ($p=0/944$). میانگین شاخص توده بدنی در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $34/142 \pm 6/01$ کیلوگرم بر متر مربع و $33/79 \pm 4/40$ کیلوگرم بر متر مربع بود ($p=0/864$). میانگین فشار خون سیستولیک گروه مورد در بدو ورود به مطالعه $142/22 \pm 6/66$ میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد $140 \pm 7/66$ میلی‌متر جیوه بود که اختلاف معنی‌دار آماری بین این دو گروه وجود نداشت ($p=0/467$) (جدول ۲).

جدول ۲- نتایج حاصل از معاینات بیماران گروه مورد و شاهد در بررسی تأثیر ایزوسورباید دی نیتراٹ خوراکی در پیشگیری از بروز پره اکلامپسی شدید

P-value	گروه شاهد	گروه مورد	
۰/۴۶۷	۱۴۰±۷/۶۶	۱۴۲/۲۲±۶/۶۶	فشار خون سیستولیک در بدو ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۹۱/۳۸±۴/۱۳	۹۱/۳۸±۴/۱۳	۹۰/۵۵±۱/۶۶	فشار خون دیاستولیک در بدو ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۱۴۳/۵۵±۴/۰۶	۱۲۲±۳/۲۴	فشار خون سیستولیک ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۹۲/۵۰±۶/۷۳	۸۱/۴۴±۲/۲۴	فشار خون دیاستولیک دو گروه ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۳/۵۵±۶/۱۴	-۲۰/۲۲±۸/۹۴	اختلاف بین فشار خون سیستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۱/۱۱±۶/۴۰	-۹/۱۱±۳/۱۰	اختلاف بین فشار خون دیاستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰	۷/۸۹±۸/۱۵	۲۹/۸۹±۲۷/۳۴	زمان به تأخیر افتادن پره اکلامپسی شدید (روز)

فشار خون دیاستولیک این دو گروه در بدو ورود به مطالعه به ترتیب در گروه مورد و شاهد $90/55 \pm 1/66$ میلی متر جیوه و $91/38 \pm 4/13$ میلی متر جیوه بود که اختلاف آماری معنی داری نداشت ($p=0/569$). میانگین فشار خون سیستولیک ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد $122 \pm 3/24$ میلی متر جیوه و این میزان در گروه شاهد $143/55 \pm 4/06$ میلی متر جیوه بود و این دو گروه از این نظر با یکدیگر اختلاف معنی دار داشتند ($p=0/000$). همچنین میانگین فشار خون دیاستولیک دو گروه ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه به ترتیب در گروه مورد $81/44 \pm 2/24$ میلی متر جیوه و در گروه شاهد $92/50 \pm 6/73$ میلی متر جیوه بود که این دو عدد نیز اختلاف آماری معنی داری داشتند ($p=0/000$). اختلاف بین فشار خون سیستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد $20/22 \pm 8/94$ میلی متر جیوه و در گروه شاهد $3/55 \pm 6/14$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/000$). همچنین اختلاف بین فشارخون دیاستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد و شاهد به ترتیب $9/11 \pm 3/10$ میلی متر جیوه و $1/11 \pm 6/40$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف نیز معنی دار بود ($p=0/000$). میانگین زمان به تأخیر افتادن پره اکلامپسی شدید در گروه مورد $29/89 \pm 27/34$ ساعت و در گروه شاهد $7/89 \pm 8/15$ ساعت به دست آمد که دو گروه از این نظر نیز اختلاف معنی دار داشتند ($p=0/000$).
 روش زایمان در گروه مورد در ۲ نفر زایمان طبیعی و در ۷ نفر سزارین بود که علل سزارین در این افراد پره اکلامپسی شدید و سرویکس نامطلوب جهت اینداکشن در ۴ مورد، اولیگوهایدرآمیوس شدید و دیسترس جنینی در ۱ مورد و حاملگی ترم و تمایل مادر در ۲ مورد بود. زایمان طبیعی و سزارین به ترتیب در ۳ و ۱۵ نفر از افراد گروه شاهد صورت گرفت که علل سزارین در این افراد، ۱۱ مورد به علت پره اکلامپسی شدید و سرویکس نامطلوب جهت اینداکشن، ۳ مورد حاملگی ترم و تمایل مادر و ۱ مورد به علت پارگی زودرس پرده‌ها طولانی و عدم پاسخ به اینداکشن بود.
 در گروه مورد ۵ نفر زایمان ترم و ۴ نفر زایمان پره ترم داشتند. در گروه شاهد ۱۳ نفر زایمان پره ترم و ۵ نفر زایمان ترم داشتند ($OR=3/25, CI=0/456-23/611$) که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/158$).
 عارضه افت فشارخون یعنی فشار خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی متر جیوه و همچنین عارضه ایجاد تحمل دارویی در اثر مصرف نیتراٹها در هیچ کدام از افراد تحت درمان اتفاق نیفتاد، ولی همانطور که گفته شد یکی از افراد گروه مورد دچار عارضه سردرد شد که به علت عدم تمایل بیمار به مصرف مسکن و ادامه درمان، بیمار از مطالعه خارج شد و مورد آنالیز آماری قرار نگرفت.

فشار خون دیاستولیک این دو گروه در بدو ورود به مطالعه به ترتیب در گروه مورد و شاهد $90/55 \pm 1/66$ میلی متر جیوه و $91/38 \pm 4/13$ میلی متر جیوه بود که اختلاف آماری معنی داری نداشت ($p=0/569$). میانگین فشار خون سیستولیک ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد $122 \pm 3/24$ میلی متر جیوه بود و این میزان در گروه شاهد $143/55 \pm 4/06$ میلی متر جیوه بود و این دو گروه از این نظر با یکدیگر اختلاف معنی دار داشتند ($p=0/000$). همچنین میانگین فشار خون دیاستولیک دو گروه ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه به ترتیب در گروه مورد $81/44 \pm 2/24$ میلی متر جیوه و در گروه شاهد $92/50 \pm 6/73$ میلی متر جیوه بود که این دو عدد نیز اختلاف آماری معنی داری داشتند ($p=0/000$). اختلاف بین فشار خون سیستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد $20/22 \pm 8/94$ میلی متر جیوه و در گروه شاهد $3/55 \pm 6/14$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/000$). همچنین اختلاف بین فشارخون دیاستولیک در بدو مطالعه و ۲۴ ساعت پس از ورود به مطالعه در گروه مورد و شاهد به ترتیب $9/11 \pm 3/10$ میلی متر جیوه و $1/11 \pm 6/40$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف نیز معنی دار بود ($p=0/000$). میانگین زمان به تأخیر افتادن پره اکلامپسی شدید در گروه مورد $29/89 \pm 27/34$ ساعت و در گروه شاهد $7/89 \pm 8/15$ ساعت به دست آمد که دو گروه از این نظر نیز اختلاف معنی دار داشتند ($p=0/000$).

بحث

در این کارآزمایی بالینی مدت زمانی که از شروع علائم پره‌اکلامپسی خفیف تا بروز پره‌اکلامپسی شدید طول کشید، در افرادی که ایزوسورباید دی نیترا ت خوراکی دریافت کردند به طور معنی‌داری بیشتر از خانم‌های حامله‌ای بود که هیچ دارویی دریافت نکردند. همچنین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک افراد گروه مورد، ۲۴ ساعت بعد از دریافت ایزوسورباید دی نیترا ت خوراکی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد گروه شاهد بود که تنها استراحت و مایع‌درمانی در آن‌ها تجویز شده بود. این نتایج محققان را به این فرضیه نزدیک می‌کند که ایزوسورباید دی نیترا ت خوراکی می‌تواند به عنوان یک داروی پروفیلاکسی برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی شدید در خانم‌های حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف مورد استفاده قرار بگیرد. همچنین این دارو در پایین آوردن فشار خون بالای افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی نیز می‌تواند مفید واقع شود؛ همانطور که مطالعات قبلی هم به این نتیجه دست یافته بودند (۱، ۶، ۱۶).

بررسی اثر ایزوسورباید دی نیترا ت در اورژانس‌های فشارخون بالا مطالعه‌ای است که توسط آیالا و همکاران در سال ۲۰۰۰ در کشور مکزیک انجام شده و در آن گزارش شده است که استفاده از ریز ذرات^۷ ایزوسورباید دی نیترا ت مؤثرتر و شاید حتی بی خطرتر از قرص‌های ایزوسورباید دی نیترا ت در درمان اورژانس‌های فشارخون بالا در افراد مسن است (۱۷). همچنین در مطالعه مشابهی توسط گوئرا نتایج مشابهی به دست آمده است (۱۴). مطالعه حاضر هم که به بررسی اثر این دارو روی پره‌اکلامپسی، که از اورژانس‌های فشارخون بالا در حاملگی است پرداخته، این نتیجه حاصل شد که این دارو برای کنترل فشار خون بالا در این افراد مناسب است. در واقع دو مطالعه ذکر شده صرف نظر از بررسی نحوه تجویز دارو به نوعی تاثیر مفید این دارو را در درمان فشار خون بالا نشان می‌دهند.

در مطالعه‌ای که توسط مارتینز و همکاران (۶) در سال ۲۰۰۰ در کشور اسپانیا انجام شد از قرص‌های ایزوسورباید دی نیترا ت زیربانی برای کنترل پره‌اکلامپسی

شدید در افرادی که به یک دوره استراحت و مایع‌درمانی پاسخ نداده بودند استفاده و اثر آن با یک دارونما که در گروه شاهد مورد استفاده قرار گرفت، مقایسه شد. در آن مطالعه فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و میانگین فشارخون در گروهی که تحت درمان با ایزوسورباید دی نیترا ت زیر زبانی قرار گرفتند به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد گزارش شد. مطالعات گوناگونی نقش ایزوسورباید دی نیترا ت را به شکل‌های مختلف در درمان پره‌اکلامپسی بررسی کرده‌اند و مؤثر بودن ایزوسورباید دی نیترا ت در بسیاری از آن‌ها گزارش شده است (۲، ۶، ۱۸-۱۶). در مقابل، در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ در کشور کانادا در مورد استفاده از داروهای ضد فشار خون در حاملگی، هیچ اشاره‌ای به داروهای دهنده نیتریک اکساید نشده و تنها متیل دوپا، لابتالول و نیفیدپین در دوز استاندارد به عنوان داروهای مورد قبول ذکر شده‌اند (۱۱). همچنین در مطالعه‌ای توسط مهر و دولی بیان شده است که شواهد کافی درباره اثر پیشگیرانه‌ی نیتریک اکساید در ایجاد پره‌اکلامپسی وجود ندارد (۴). از طرف دیگر، در مروری که به بررسی تأثیر نیتریک اکساید در پیشگیری از پره‌اکلامپسی و عوارض آن پرداخته بود، گزارش شده که تنها شش کارآزمایی این اثر را بررسی کرده بودند که در آنها تأثیر دهنده نیتریک اکساید یا پیش ساز آن در بعضی کارآزمایی‌ها با دارونما مقایسه شده بود و در بعضی دیگر در گروه شاهد از هیچ مداخله‌ای استفاده نشده بود؛ در این مرور بیان شده است که با توجه به کارآزمایی‌های موجود نمی‌توان به نتیجه قابل اعتمادی درباره تأثیر دهنده‌ی نیتریک اکساید یا پیش ساز آن در پیشگیری از پره‌اکلامپسی یا عوارض آن دست یافت (۴).

داروهایی مانند متیل دوپا، مهارکننده‌های بتا و مهارکننده‌های کانال کلسیم در عین کاهش فشار خون در مادر، باعث اثرات جانبی بر جنین نیز می‌شوند (۱). مزیت داروهای دهنده نیتریک اکساید مانند ایزوسورباید دی نیترا ت، این است که ضمن کاهش دادن میانگین فشار خون و فعالیت پلاکتی و همچنین بهبود وضعیت گردش خون، بیوشیمی و عملکرد کبد در مادر، گردش خون رحمی- جفتی و جنینی- جفتی را نیز بهبود می‌

حساب می آید (۲۱). به همین خاطر از آنالیز شکل امواج در داپلر شریان نافی برای بررسی شرایط پاتولوژیک در حاملگی مانند پره اکلامپسی استفاده می شود (۱). در مطالعه حاضر به دلیل محدودیت های موجود، امکان استفاده از این روش وجود نداشت. از طرفی برای مقایسه درمان در دو گروه مبتلا به پره اکلامپسی بهتر است علاوه بر بررسی شرایط مادر، شرایط جنین نیز مورد بررسی قرار گیرد (۱۱) که در این مطالعه شرایط جنین مورد ارزیابی قرار نگرفت که به همراه حجم کم نمونه از سایر محدودیت های این مطالعه محسوب می شود.

نتیجه گیری

استفاده از ایزوسورباید دی نیترات خوراکی می تواند بروز علائم پره اکلامپسی شدید را در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی خفیف به تاخیر بیندازد چنانکه باعث کاهش فشار خون بالای این بیماران می شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله به این وسیله کمال تشکر و قدردانی خود را از مؤسسه پژوهشی فرزانه به جهت ارزیابی مجدد علمی مقاله ابراز می دارند.

بخشند و از این راه می توانند در جلوگیری از وقوع تاخیر رشد داخل رحمی که یکی از عوارض پره اکلامپسی است موثر باشند (۱، ۷). به نظر می رسد که کاهش فشار خون به دنبال مصرف ایزوسورباید دی نیترات به علت نیتریک اکسایدی است که توسط این دارو در اختیار سلول های اندوتلیوم قرار گرفته و باعث تحریک شدن آنزیم گوانیلات سیکلاز و تجمع گوانیدین مونوفسفات حلقوی در سلول های عضله ی صاف و به دنبال آن گشاد شدن عروق می شود (۱۹). این دارو همچنین دارای نقش های دیگری در فیزیولوژی بدن انسان است که در این مطالعه به آنها پرداخته نشد.

در این مطالعه از زایمان زودرس به عنوان معیاری برای مقایسه دو گروه استفاده شد که اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود؛ این عدم اختلاف را شاید بتوان به حجم کم نمونه نسبت داد. از طرفی مطالعات نشان داده اند که ۶۵٪ بیماران مبتلا به پره اکلامپسی دارای امواج غیرطبیعی در داپلر شریان نافی هستند و شدت بیماری آن ها با میزان ایسکمی جفتی آن ها رابطه دارد (۲۰). همچنین مطالعات مختلف نشان داده اند که افزایش نسبت فشار سیستولیک به فشار دیاستولیک شریان نافی یک عامل خطر مهم برای بروز عوارض جنینی در این بیماران به

منابع

- Mohamad Fathi D, Hisham S, Ahmad Farag Saied. Maternal & Fetal Evaluation in Patients with Preeclampsia managed by Trans dermal Nitroglycerin Patch. Tanta Med Sci J 2007; 2 (1): 240-53
- Saleh FM, Mohsmed MI, Ahmed MR, Tamer M, Dayem AE. Comparative study between the effect of isosorbide dinitrate sublingual tablets versus oral nitroglycerine aerosol for lowering blood pressure in severe pre-eclampsia. Bull Alex Fac Med 2009;45(2):269-79.
- Leveno Jk, Cunningham FG, Grant NG, Alexandria JM. Bloom SL. Casey BM, Dashe JS, Sheffield JS, Yost NP. Gestational hypertension and preeclampsia. William's manual of obstetrics and gynaecology, 21st edition, McGraw-Hill companies 2003;339-41.
- Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2007;18(2):CD006490.
- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1200-04.
- Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Hernández-Salazar F, Huerta-J-Lucas MT. Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2000;50(1):39-42.
- Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. Curr Pharm Des 2003;9(5):359-80.
- De Pace V, Chiossi G, Facchinetti F. Clinical use of nitric oxide donors and L-arginine in obstetrics. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20(8):569-79.
- Molnár M, Sütö T, Tóth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia, and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1994;170(5 Pt 1):1458-66.
- Yallampalli C, Garfield RE. Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1993;169(5):1316-20.

11. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008;51(4):960-69.
12. Vargas Ayala G, Salmerón Pérez I, Sánchez García AR, Jiménez Acevedo AL, Rubio Guerra AF. Efficacy of isosorbide in aerosol form in the management of hypertensive crisis in severe preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 1998;66:316-9.
13. Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Lozano-Nuevo JJ, Narvaez-Rivera JL, Rodríguez-López L, Caballero-González FJ. Isosorbide aerosol: an option for the treatment of hypertensive crises. *Angiology* 1999;50(2):137-42.
14. Rubio-Guerra AF, Vargas-Ayala G, Narváez-Rivera JL, Rodríguez-López L, Lozano-Nuevo JJ, Trejo-Orozco N. Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablets for the treatment of hypertensive emergencies. *Angiology* 2001;52(2):131-5.
15. Cacciatore B, Halmesmäki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):140-5.
16. Nevo O, Thaler I, Shik V, Vortman T, Soustiel JF. The effect of isosorbide dinitrate, a donor of nitric oxide, on maternal cerebral blood flow in gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(5):1360-5.
17. Vargas-Ayala G, Rubio-Guerra AF, Rodríguez-López L, Narváez-Rivera JL, Lozano-Nuevo JJ, Ramos-Brizuela LM. Comparison between isosorbide dinitrate in aerosol and in tablet form for the treatment of hypertensive emergencies in the elderly. *Blood Press* 2000;9(5):283-6.
18. Thaler I, Kahana H. The effect of a nitric oxide donor on fetal heart rate patterns in patients with hypertension. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):987-91.
19. Mehta JL. Endothelium, coronary vasodilation, and organic nitrates. *Am Heart J* 1995;129(2):382-91.
20. Ducey J, Schulman H, Farmakides G, Rochelson B, Bracero L, Fleischer A, Guzman E, Winter D, Penny B. A classification of hypertension in pregnancy based on Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):680-5.
21. Ben-Ami M, Battino S, Weiner E, Shalev E. Duplex Doppler ultrasound in the evaluation of pregnancies complicated by pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70(6):507-8.

