

مروری بر تشخیص و درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر شیمیا جعفری^۲، دکتر محمد سلدوزیان^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار داروساز بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

اختلال‌های هیپرتانسیون در دوران بارداری^۱ از شایع‌ترین مشکلات درگیرکننده این گروه حساس می‌باشد و در حدود ۵-۱۰ درصد از خانم‌های باردار در سرتاسر جهان را درگیر می‌کند، این مشکل در واقع کماکان از مهم‌ترین علت‌های مرگ و میر و آسیب^۲ در مادران باردار و جنین‌ها و نوزادان متولد شده از آن‌ها به شمار می‌رود. خطرات ایجاد شده برای مادر باردار در صورت ابتلا به هیپرتانسیون در دوران بارداری ممکن است شامل سقط، سکته^۳، نارسایی چند عضوی^۴ و تشکیل لخته عروقی منتشر (DIC)^۵ باشد. از مشکلات ایجاد شده برای جنین نیز می‌توان به کند شدن رشد داخل رحمی و مرگ و میر در رحم اشاره نمود. مقاله حاضر، مروری کلی بر تشخیص، طبقه‌بندی، پیشگیری و درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری را ارائه خواهد نمود.

۱ - تشخیص و ارزیابی فشارخون

به منظور تشخیص هیپرتانسیون، اندازه‌گیری فشارخون باید ترجیحاً در دو نوبت و یا چند نوبت برای

موارد شدید (برای مثال $SBP \geq 160/110 \text{ mmHg}$) و با فواصل بیشتر یا مساوی ۱۵ دقیقه تکرار شود.

۲ - تعریف و طبقه‌بندی انواع فشارخون در بارداری

تعریف فشارخون در دوران بارداری براساس اندازه‌گیری فشارخون در کلینیک یا بیمارستان، فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه ($SBP \geq 140 \text{ mmHg}$) و یا فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه ($DBP \geq 90 \text{ mmHg}$) می‌باشد و به دو گروه افزایش فشارخون خفیف با افزایش فشارخون در بازه ۱۰۹-۱۵۹/۹۰-۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا شدید با فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه تقسیم می‌گردد.

در ادامه به چهار نوع اختلال اصلی افزایش فشارخون که در دوران بارداری مشاهده می‌گردند، اشاره می‌گردد:

□ پره‌اکلامپسی

این مشکل در اصل به صورت سندروم تظاهرات

□ **پره‌اکلامپسی در زمینه فشارخون مزمن**
این نوع فشارخون زمانی تشخیص داده می‌شود که بیمار باردار با تشخیص فشارخون مزمن قبلی با تظاهرات تشدید افزایش فشارخون و دفع پروتئین در ادرار یا دیگر تظاهرات پره‌اکلامپسی مانند افزایش آنزیم‌های کبدی یا کاهش میزان پلاکت‌ها (جدول ۱) مراجعه می‌کند.

□ **هیپرتانسیون دوران بارداری**
افزایش فشارخون بعد از هفته ۲۰ بارداری در غیاب پروتئین اوری یا سایر تظاهرات پره‌اکلامپسی، به‌عنوان افزایش فشارخون دوران بارداری تعریف می‌گردد.

جدید افزایش فشارخون به همراه دفع پروتئین در ادرار^۸ یا افزایش فشارخون بدون سابقه قبلی به همراه آسیب به سایر اعضای بدن که ممکن است همراه با دفع پروتئین در ادرار یا بدون آن باشد، تعریف می‌گردد و اغلب بعد از هفته ۲۰ بارداری در افراد با فشارخون طبیعی ایجاد می‌شود. جدول (۱) اصول تشخیصی پره‌اکلامپسی را نمایش می‌دهد.

□ **فشارخون مزمن**
فشارخون سیستولی بزرگ‌تر یا مساوی ۱۴۰mmHg و یا فشارخون دیاستولی بزرگ‌تر یا مساوی ۹۰mmHg که قبل از هفته ۲۰ بارداری تشخیص داده شده باشد.

جدول ۱ - معیارهای تشخیصی برای پره‌اکلامپسی
فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه در حداقل دو نوبت اندازه‌گیری با فاصله حداقل ۴ ساعت پس از هفته ۲۰ بارداری در بیماری بدون سابقه افزایش فشارخون قبلی و شروع یک یا چند مورد از موارد زیر:*
دفع پروتئین در ادرار به میزان بیشتر یا مساوی ۰/۳ گرم در آزمایش ادرار ۲۴ ساعته یا نسبت پروتئین به کراتینین دفع شده بیشتر یا مساوی ۰/۳ میلی‌گرم به میلی‌گرم در آزمایش ادرار تصادفی یا آزمایش ادرار dipstick بیشتر یا مساوی ۲+ در صورتی که اندازه‌گیری کمی قابل انجام نباشد
شمارش تعداد پلاکت بیمار کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر
غلظت کراتینین سرمی بیشتر از ۱/۱ میلی‌گرم در هر دسی‌لیتر یا دو برابر شدن غلظت کراتینین بدون وجود بیماری زمینه‌ای کلیوی دیگر
آزمایش ترانس آمینازهای کبدی حداقل دو برابر میزان طبیعی آن‌ها بر اساس عدد مرجع آزمایشگاه
ادم ریوی
علائم مغزی یا بینایی (برای مثال سردرد با شروع جدید که تشخیص دیگری برای آن مطرح نمی‌باشد و پاسخ به درمان با داروهای ضد درد نمی‌دهد)؛ تاری دید، دیدن جرقه یا هاله‌های نور، کوری در ناحیه‌های بینایی (اسکوتوما)

* در صورتی که فشارخون سیستولی بیمار بیشتر یا مساوی ۱۶۰ میلی‌متر جیوه یا دیاستولی بیمار بیشتر یا مساوی ۱۱۰ میلی‌متر جیوه باشد، فاصله دو اندازه‌گیری ممکن است تا چند دقیقه نیز کوتاه گردد.
پاسخ به درمان با داروهای ضد درد، تشخیص پره‌اکلامپسی را رد نمی‌نماید.

۳- پیشگیری از هیپرتانسیون و پره‌اکلامپسی در دوران بارداری

طبقه‌بندی میزان خطر بروز پره‌اکلامپسی در خانم‌های باردار در ادامه توضیح داده شده، اقدامات توصیه شده بر اساس گروه خطر بیمار به دنبال این مطلب خواهد بود.

وجود هر یک از موارد زیر در یک فرد باردار به معنای خطر بالا برای بروز پره‌اکلامپسی خواهد بود:

✦ سابقه فشارخون در بارداری قبلی

✦ نارسایی کلیوی مزمن

✦ بیماری اتوایمیون^۹ مثل لوپوس (SLE¹⁵) یا سندروم آنتی فسفولیپید (APS¹¹)

✦ دیابت نوع ۱ یا ۲

✦ هیپرتانسیون مزمن

افراد باردار با وجود هر یک از موارد زیر به‌عنوان فردی در خطر متوسط برای بروز پره‌اکلامپسی تلقی می‌گردند:

✦ اولین بارداری

✦ سن بالاتر از ۴۰ سال

✦ فواصل بارداری بیش از ۱۰ سال

✦ BMI¹² ≥ 35Kg/m² در اولین ویزیت

✦ سابقه خانوادگی پره‌اکلامپسی

✦ بارداری‌های متعدد

مکمل‌های کلسیم (۱-۲ گرم خوراکی در روز) برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی در خانم‌هایی که میزان دریافتی روزانه کلسیم آن‌ها از ۶۰۰ میلی‌گرم کمتر است، توصیه می‌شود. در خانم‌های بارداری که در خطر متوسط یا بالای پره‌اکلامپسی قرار دارند توصیه می‌گردد که داروی آسپیرین با مقدار مصرف ۱۵۰-۱۰۰ mg از هفته ۱۲ بارداری تا هفته

۳۶-۳۷ تجویز گردد. باید توجه داشت که ویتامین‌های C و E در مطالعات نه تنها با کاهش خطر بروز پره‌اکلامپسی همراه نبوده‌اند بلکه ارتباط مصرف آن‌ها با تولد نوزادان با وزن کمتر از ۲/۵ کیلوگرم را نیز نشان داده‌اند.

۴- درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری

درمان هیپرتانسیون در بارداری به میزان فشارخون، سن باروری و عوامل خطر در مادر باردار و جنین ایشان بستگی دارد. در غالب موارد در خانم‌هایی که قبل از دوران بارداری دچار هیپرتانسیون بوده‌اند و عملکرد کلیوی آن‌ها فاقد اشکال می‌باشد، افزایش شدید فشارخون مشاهده نمی‌گردد و خطر مشکلات قلبی در این افراد پایین می‌باشد، در برخی از این بیماران با توجه به کاهش فشارخون به‌صورت فیزیولوژیک در نیمه اول دوران بارداری ممکن است دارو به‌صورت موقت، در کنار بررسی‌های دوره‌ای، قطع گردد.

□ درمان غیردارویی

توصیه می‌گردد در دوران بارداری ورزش منظم با احتیاط ادامه یابد، همچنین توصیه شده است که در خانم‌های دچار چاقی و اضافه وزن است که BMI ≥ 30Kg/m² افزایش وزن در دوران بارداری به ۶/۸ کیلوگرم محدود گردد. باید توجه داشت که درمان غیردارویی هیپرتانسیون در دوران بارداری براساس مطالعات اثرات محدودی بر نتایج بارداری داشته است.

□ درمان دارویی هیپرتانسیون

هدف از درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری کاهش خطر برای مادر می‌باشد، دارویی که برای

جدول ۲ - داروهای مورد استفاده برای درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری					
نام دارو	مقدار مصرف شروع	مقدار مصرف مؤثر	حداکثر مقدار مصرف	نکات دارویی	کلاس دارویی
متیل دوبا	۲۵۰ میلی‌گرم دو یا سه بار در روز در صورت نیاز افزایش مقدار مصرف هر دو روز	۱۰۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم در دو یا سه مقدار مصرف منقسم	۳۰۰۰ میلی‌گرم	خواب‌آلودگی شایع‌ترین عارضه جانبی می‌باشد	آگونیست آلفا مرکزی
لابتالول	۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در صورت نیاز افزایش مقدار مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز هر دو یا سه روز	۲۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم در دو مقدار مصرف منقسم	۲۴۰۰ میلی‌گرم	ممکن است با بروز برونکو اسپاسم همراه باشد، از استفاده از دارو در خانم‌های دچار آسم، بیماری‌های انسدادی ریه، نارسایی قلبی، بردیکاردی یا بلوک قلبی با درجه بیشتر از یک اجتناب نمایند	مسدد ترکیبی آلفا و بتا
نیفدپین آهسته رهش	۳۰ تا ۶۰ میلی‌گرم یک بار در روز افزایش مقدار مصرف با فواصل ۷ تا ۱۴ روزه	۳۰ تا ۹۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز	۱۲۰ میلی‌گرم	به‌صورت زیربانی استفاده ننمایید	مسدد کانال کلسیم
هیدرالازین	۱۰ میلی‌گرم چهار بار در روز افزایش ۱۰ تا ۲۵ میلی‌گرم در هر مقدار مصرف هر دو تا ۵ روز	۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در دو یا چهار مقدار مصرف منقسم	۲۰۰ میلی‌گرم	با توجه به بروز تاکیکاردی رفلکسی، تک‌درمانی با هیدرالازین خوراکی توصیه نمی‌گردد، این دارو ممکن است در همراهی با متیل دوبا یا لابتالول مورد استفاده قرار گیرد.	گشادکننده عروق محیطی

مدیریت این مشکل انتخاب می‌گردد باید مؤثر و برای جنین ایمن باشد. جدول (۲) داروهای خوراکی مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون در دوران بارداری را نشان می‌دهد.

■ درمان فشارخون شدید

هیچ توافقی بر تعریف هیپرتانسیون شدید در دوران بارداری وجود ندارد، اما فشار $DBP > 110 \text{ mmHg}$ یا $SBP > 170 \text{ mmHg}$ اورژانسی در نظر گرفته شده و بیمار باید بستری شوند. انتخاب دارو و روش تجویز آن به زمان زایمان بیمار بستگی دارد. داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ($ACEI^{13}$) و مسدود کننده آنژیوتانسین (ARB^{14}) و مهارکننده‌های مستقیم اثر رنین^{۱۵} در دوران بارداری منع مصرف مطلق دارند. درمان دارویی با لابتالول وریدی، متیل‌دوپا خوراکی و یا نیکاردیپین تزریقی باید شروع شود. هیدرالازین وریدی به دلیل عوارض جنینی بیشتر نسبت به سایر داروها انتخاب مناسبی نمی‌باشد و در صورت شکست سایر درمان‌ها از آن استفاده می‌شود. سدیم نیتروپروساید با توجه به افزایش خطر سمیت با سیانید در جنین در صورت استفاده طولانی‌مدت به‌عنوان آخرین انتخاب در نظر گرفته می‌شود. در صورتی که پره‌اکلامپسی همراه با ادم ریوی^{۱۶} باشد، نیتروگلیسیرین به‌عنوان داروی انتخابی تلقی می‌گردد و به‌صورت انفوزیون وریدی 5 mcg/min شروع می‌شود و می‌توان مقدار مصرف آن را هر ۳ تا ۵ دقیقه تا حداکثر مقدار مصرف 100 mcg/min افزایش داد. جدول شماره (۳) داروهای مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون

اورژانسی در دوران بارداری را نشان می‌دهد.

■ درمان فشارخون خفیف تا متوسط

در راهنمای ESC¹⁷ شروع درمان در خانم‌های باردار با افزایش فشارخون پایدار به‌صورت $BP \geq 150/95 \text{ mmHg}$ و یا خانم‌های باردار که فشارخون بیش‌تر از $140/90 \text{ mmHg}$ همراه با یکی از موارد زیر دارند، توصیه شده است:

- ✦ هیپرتانسیون دوران بارداری همراه با یا بدون دفع پروتئین در ادرار
- ✦ بیمار با سابقه هیپرتانسیون زمینه‌ای که باردار شده است.
- ✦ هیپرتانسیون همراه با آسیب اعضا و یا تظاهرات اختلال عضوی در هر مقطعی از بارداری

متیل‌دوپا، داروهای مسدود کننده بتا (بیشترین اطلاعات از این دسته دارویی با داروی لابتالول در دسترس می‌باشد) و آنتاگونیست‌های کلسیم (بیشترین اطلاعات از این دسته دارویی با داروی نیفدیپین در دسترس می‌باشد) داروهای انتخابی تلقی می‌گردند. در مطالعات نشان داده شده که اثربخشی داروهای مسدود کننده بتا نسبت به داروهای آنتاگونیست کلسیم کمتر بوده و ممکن است استفاده از آن‌ها عوارضی مانند کاهش تعداد ضربانات قلبی^{۱۸}، کندی رشد جنین در داخل رحم و هیپوگلیسمی نوزاد را به دنبال داشته باشد. در صورت تصمیم به استفاده از داروهای مسدود کننده بتا مقدار مصرف و نوع دارو باید با احتیاط انتخاب گردد و بهتر است از مصرف آنتولول خودداری شود. در خانم‌هایی که از قبل از دوران بارداری مشکل پر فشاری خون داشته‌اند، می‌توان درمان دارویی را که

حجم پلاسما در پره‌اکلامپسی بهتر است از مصرف داروهای مدر^{۱۹} خودداری شود، استفاده از این داروها در شرایط کاهش حجم ادرار دفعی^{۲۰} ممکن است با مقدار مصرف پایین (فوروزوماید با مقدار مصرف پایین) مدنظر قرار گیرد. استفاده منیزیم داخل وریدی

بیمار با استفاده از آن به کنترل فشارخون دست‌یافته است در دوران بارداری ادامه داده، اما خانم‌های باردار باید از مصرف داروهای ACEI، ARB و مهارکننده مستقیم رنین با توجه به اثرات سوء جدی این داروها روی جنین اجتناب نمایند. با توجه به کاهش

جدول ۳ - داروهای مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون اورژانسی در دوران بارداری		
دارو	مقدار مصرف شروع	ادامه درمان
لابتالول	۲۰ میلی‌گرم وریدی به تدریج در عرض ۲ دقیقه	اندازه‌گیری فشارخون هر ۱۰ دقیقه باید مجدداً تکرار شود. در صورتی که در فاصله ۱۰ دقیقه از مقدار مصرف اول فشارخون بالای هدف باشد، ۴۰ میلی‌گرم وریدی از دارو در عرض ۲ دقیقه باید داده شود. در صورتی که در فاصله ۲۰ دقیقه از مقدار مصرف اول فشارخون بالای هدف باشد، ۸۰ میلی‌گرم وریدی از دارو در عرض ۲ دقیقه باید داده شود. در صورتی که در فاصله ۳۰ دقیقه از مقدار مصرف اول فشارخون بالای هدف باشد، ۸۰ میلی‌گرم وریدی از دارو در عرض ۲ دقیقه باید داده شود. در صورتی که در فاصله ۴۰ دقیقه از مقدار مصرف اول فشارخون بالای هدف باشد، ۸۰ میلی‌گرم وریدی از دارو در عرض ۲ دقیقه باید داده شود. مقدار مصرفی تجمعی حداکثر دارو ۳۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. در صورتی که به فشارخون هدف دست‌یافته نگردد، به یک کلاس دارویی دیگر تعویض نمایید.
	انفوزیون وریدی مداوم با مقدار مصرف ۱ تا ۲ میلی‌گرم در دقیقه ممکن است به جای مقادیر مصرف بولوس مورد استفاده قرار گیرد یا پس از مقدار مصرف ۲۰ میلی‌گرمی در ابتدا شروع گردد. در صورت انفوزیون مداوم، پمپ انفوزیون باید قابل برنامه‌ریزی بوده و بیمار تحت ارزیابی مداوم قلبی و فشارخون باشد.	مقدار مصرف دارو را برای رسیدن به هدف فشارخون تنظیم نمایید. مقدار مصرف تجمعی حداکثر دارو ۳۰۰ میلی‌گرم می‌باشد. در صورتی که به فشارخون هدف دست‌یافته نگردد، به یک کلاس دارویی دیگر تعویض نمایید.

ادامه جدول ۳ - داروهای مورد استفاده در درمان هیپرتانسیون اورژانسی در دوران بارداری		
دارو	مقدار مصرف شروع	ادامه درمان
هیدرالازین	۵ میلی‌گرم داخل وریدی در عرض یک تا دو دقیقه. *کاهش فشارخون به میزان کافی به میزان کمتری نسبت به داروی لابتالول قابل پیش‌بینی می‌باشد.	اندازه‌گیری فشارخون را هر ۲۰ دقیقه تکرار نمایید. *در صورتی که فشارخون در فاصله ۲۰ دقیقه از مقدار مصرف آغازین، بالا باقی بماند، براساس پاسخ مشاهده شده با مقدار مصرف اول ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم از دارو را در عرض ۲ دقیقه به‌صورت داخل وریدی تجویز نمایید. *در صورتی که فشارخون در فاصله ۴۰ دقیقه از مقدار مصرف در ابتدا، بالا باقی بماند، براساس پاسخ مشاهده شده با مقدار مصرف اول ۱۰ میلی‌گرم از دارو را در عرض ۲ دقیقه به‌صورت داخل وریدی تجویز نمایید. *مقدار مصرف تجمعی حداکثر دارو ۳۰ میلی‌گرم می‌باشد. در صورتی که به فشارخون هدف دست‌یافته نگردد، با یک کلاس دارویی دیگر تعویض نمایید.
نیفدیپین سریع رهش	۱۰ میلی‌گرم خوراکی *ممکن است با کاهش ناگهانی فشارخون با کاهش شدید تعداد ضربان قلب جنین در برخی از خانم‌ها همراه باشد و منجر به سزارین اورژانسی گردد. به این دلیل این راهکار درمانی به‌عنوان خط اول مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و محدود به خانم‌هایی می‌گردد که راه وریدی در ایشان قابل دسترسی نیست. در صورت استفاده، تعداد ضربان قلب جنین باید در حین استفاده ارزیابی گردد.	اندازه‌گیری فشارخون را هر ۲۰ دقیقه تکرار نمایید. *در صورتی که فشارخون در فاصله ۲۰ دقیقه از مقدار مصرف در ابتدا، بالا باقی بماند، براساس پاسخ مشاهده شده با مقدار مصرف اول ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم از دارو را به‌صورت خوراکی تجویز نمایید. *در صورتی که فشارخون در فاصله ۴۰ دقیقه از مقدار مصرف در ابتدا، بالا باقی بماند، براساس پاسخ مشاهده شده با مقدار مصرف اول ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم از دارو را به‌صورت خوراکی تجویز نمایید. *در صورتی که به فشارخون هدف دست‌یافته نگردد، با یک کلاس دارویی دیگر تعویض نمایید.
نیفدیپین طولانی رهش	۳۰ میلی‌گرم خوراکی	در صورتی که به فشارخون هدف در عرض ۱ تا ۲ ساعت دست‌یافته نگردد یک مقدار مصرف دیگر ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. *در صورتی که به فشارخون هدف دست‌یافته نگردد، با یک کلاس دارویی دیگر تعویض نمایید.

ادامه جدول ۳ - داروهای مورد استفاده در درمان فشارخون اورژانسی در دوران بارداری		
دارو	مقدار مصرف شروع	ادامه درمان
نیکاردیپین تزریقی	مقدار مصرف آغازین دارو ۵ میلی گرم در ساعت با استفاده از پمپ انفوزیون وریدی می باشد که ممکن است تا ۱۵ میلی گرم در ساعت حداکثر افزایش داده شود. شروع اثر دارو ممکن است ۵ تا ۱۵ دقیقه به طول انجامد. افزایش سریع مقدار مصرف دارو به منظور اجتناب از کاهش شدید فشارخون نباید انجام شود. در صورت انفوزیون مداوم، پمپ انفوزیون باید قابل برنامه ریزی بوده و بیمار تحت ارزیابی مداوم قلبی و فشارخون باشد.	مقدار مصرف دارو را براساس میزان مقدار مصرف توصیه شده به منظور دستیابی به فشارخون هدف تنظیم نمایید.

داروهای آنتاگونیست کلسیم، نباید همزمان با این دسته دارویی مورد استفاده قرار گیرد.

به منظور پیشگیری از پره‌اکلامپسی و درمان تشنج توصیه می شود، اما با توجه به احتمال بروز افت فشارخون و اثر سینرژستی^{۲۱} منیزیم در همراهی با

زیرنویس

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1. Gestational hypertension | 12. Body Mass Index |
| 2. Morbidity and mortality | 13. Angiotensin-converting enzyme |
| 3. Stroke | 14. Angiotensin receptor blockers |
| 4. Multiple organ failure | 15. Direct Renin blockers |
| 5. Disseminated intravascular coagulation | 16. Pulmonary edema |
| 6. Systolic Blood Pressure | 17. European Society of Cardiology |
| 7. Diastolic Blood Pressure | 18. Brady cardia |
| 8. Proteinuria | 19. Diuretics |
| 9. Auto immune | 20. Oliguria |
| 10. Systemic lupus erythematosus | 21. Synergism |
| 11. Antiphospholipid syndrome | |

منابع

- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.
- Phyllis August. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. Up to Date Wolters Kluwer, Jun 27, 2019.
- Laura A. Magee LA. Peter von Dadelszen, MBChB, DPhil. State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. Mayo Clinic 2018; 93(11): 1664 - 1677.