

آسپیرین در جلوگیری از هیپر تانسیون ناشی از حاملگی و توکسمی پره کلامپتیک

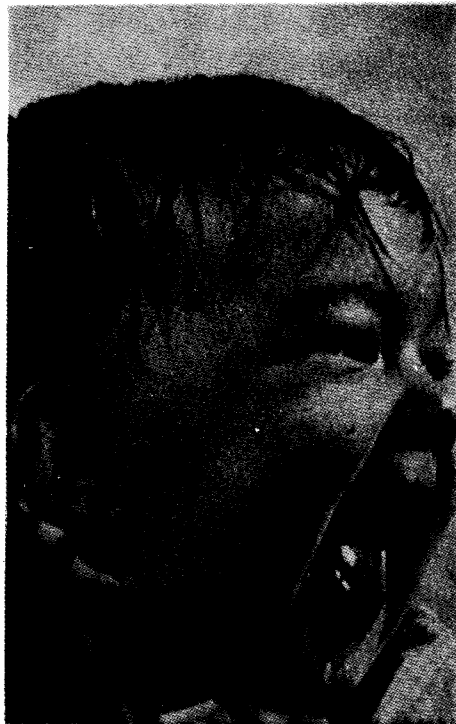
مقدمه:

فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و پروتئوری بیشتر از ۲+ همراه است. در اکلامپسی معمولاً فشارخون بیشتر از ۱۶۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه است و پروتئوزی ممکن است بیشتر از ۵ گرم در روز باشد. ضمناً، اولیگوری، ادم ریوی و درد اپی گاستریک طرف راست وجود داشته و تشنجات رخ میدهند. توکسمی پره کلامپتیک حاملگی هنوز یک علت اصلی عارضه زایی و مرگ و میر مربوط به آبستنی و زمان زایمان است و درباره

توکسمی پره کلامپتیک (preeclamptic toxemia)، توکسمی سه‌ماهه سوم حاملگی است که با زیادی فشارخون، خیز و پروتئوری مشخص میشود، و در صورتیکه منجر به تشنج و اغما نیز بشود بنام اکلامپسی گفته میشود. پره کلامپسی فقط پس از هفته بیستم حاملگی دیده میشود و با

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

فیزیوپاتولوژی آن یا برقرار کردن درمان ویژه یا جلوگیری از وقوع آن پیشرفت چندانی وجود نداشته است. علت واقعی پره‌ا کلامپیسی روشن نیست. بعضی اختلالات مثل



تولید پروستاگلاندین‌های وازواکتیو یعنی ترومبوکسان A2 (TXA2) و پروستاگلین (PGI2) که منجر به انقباض شریانیهای کوچک و فعال شدن پلاکتها میشود. پروستاگلین يك وازودیلاتور خیلی قوی و مهار کننده اگر گاسیون پلاکتها است و بیشتر در آندوتلیوم تولید میشود. ترومبوکسان A2، برعکس PGI₂، يك وازوکنستریکتور قوی و افزایش دهنده اگر گاسیون پلاکتها است و بیشتر توسط پلاکتها تولید میشود.

گرچه وجود هیپرتانسیون مزمن از قبل موجود، بیمار را مستعد پره‌ا کلامپیسی میکند ولی اگر هیپرتانسیون تا حد متوسط و بدون پره‌ا کلامپیسی باشد، بخودی خود ظاهراً خطر ویژه‌ای برای جنین ندارد، لذا بعقیده بعضی‌ها نیاز به درمان در دوران حاملگی نیست، ولی بعضی‌ها عقیده دارند که درمان هیپرتانسیون در خانم حامله باید ادامه یابد و وقوع پره‌ا کلامپیسی نیز زیر نظر باشد. معمولاً هیپرتانسیون‌های شکم اول (primigravida)

توسعه حجم پلاسما، افزایش برون‌ده قلبی و بالا رفتن فعالیت رنین پلاسما بطور طبیعی در حاملگی ایجاد میشوند. امروزه برای پره‌ا کلامپیسی سه مکانیسم اساسی پیشنهاد می‌کنند:

۱) افزایش وازواسپاسم ناشی از حساسیت غیرطبیعی عضله صاف عروق به مواد بالابرنده فشارخون

۲) يك واکنش ایمنونولوژیک غیرطبیعی در مادر

۳) بوجود آمدن يك عدم تعادل در

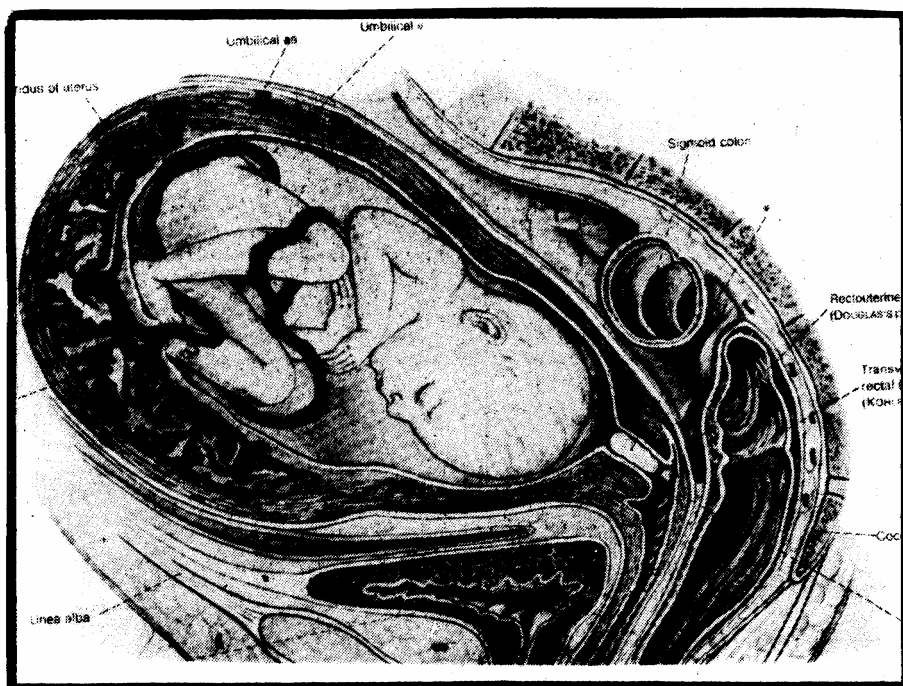
• توکسمی پره‌ا کلامپتیک، توکسمی سه‌ماهه سوم حاملگی است که بازیادی فشارخون، خیز و پروتئینوری مشخص میشود، و در صورتیکه منجر به تشنج و اغما، نیز بشود بنام ا کلامپیسی گفته میشود.

(hypertensives) پره‌ا کلامپیسی داشته و حامله‌های شکم چندم (multiparas) هیپرتانسیون مزمن دارند.

درمان هیپرتانسیون پره‌ا کلامپتیک خفیف

است. مدرها نباید مصرف شوند زیرا چندان مؤثر نیستند و هیپوولمی از قبل موجود را بدتر میکنند. گاهی ترومبوسیتوپنی نوزاد با مدرهای تیازیدی گزارش شده است. بتا - بلاکر عموماً بخاطر اثرات جانبی مثل برادیکاردی جنین، پاسخ نا کافی به هیپو کسمی، زایمان زودرس،

استراحت در بستر است ولی در هیپرتانسیون پره کلسمتیک شدید یعنی وقتی فشارخون بیشتر از ۱۶۰/۱۱۰ میلی متر جیوه باشد درمان معمولاً زایمان است. درمان با متیل دوبا تا ۲ گرم در روز از راه خوراکی یا هیدرالازین تا ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز



هیپو گلیسمی نوزاد، دپرسیون تنفسی نوزاد مصرف نمی شوند ولی بنظر نمیرسد که این داروها ترا تورژنیک باشند.

سولفات منیزیم یک ضد تشنج با اثر هیپوتانسیو ضعیف است و لذا میتواند در جلوگیری از بروز تشنجات و درمان اکلامپسی، داروی کمکی سودمندی باشد. تزریق سولفات منیزیم (۴ گرم در ۲۵۰

میتواند برای کنترل فشارخون بکار گرفته شود تا یک جنین زنده ماندنی بتواند بدنیا بیاید. متیل دوبا اکثراً برای پائین آوردن فشارخون مؤثر است و برای جنین مضر نیست و در صورتیکه از راه خوراکی مؤثر نباشد از راه داخل وریدی میتواند مصرف شود. در صورت موفق نبودن این دارو، هیدرالازین خوراکی به درمان اضافه میشود. هیدرالازین غالباً مؤثر

میلی لیتر در دکستروز ۵٪) از راه داخل وریدی در عرض ۴۰ دقیقه و سپس ۲-۱ گرم در ساعت از طریق انفوزیون داخل وریدی از بروز تشنجات جلوگیری میکند. این اثر

در درمان هیپرتانسیون پره اکلامپسی از متیل دوپا و هیدرالازین استفاده می شود تا یک جنین زنده ماندنی بدنیا بیاید.

سولفات منیزیم با تضعیف سیستم عصبی مرکزی و با بلوکه کردن انتقال عصبی - عضلانی ایجاد میشود. آنتی دوت مناسب سولفات منیزیم، گلوکانات کلسیم است و در موارد دپرسیون تنفسی، یک گرم در ۱۰ میلی لیتر باید آماده تزریق باشد. سولفات منیزیم از جفت عبور می کند ولی افزایش منیزیم و کاهش کلسیم سرم بمراتب کمتر از تغییرات آنها در مادر است. افزایش منیزیم در خون نوزاد میتواند باعث لتارژی، سستی عضلانی و تضعیف تنفس شود و ممکن است نیاز به تزریق گلوکونات کلسیم (۵ میلی لیتر از محلول ۱۰٪) باشد که در عرض ده دقیقه داخل ورید تزریق میشود. سولفات منیزیم با اثر در آزاد شدن استیل کولین از اعصاب کولینرژیک، فعالیت میومتری را مهار میکند، و لذا میتواند بعنوان داروی توکولیتیک هم سودمند باشد ولی چون دو مورد ادم ریوی در خانمهاییکه در موقع زایمان قبل از موعد از سولفات منیزیم و بتامتازون دریافت کرده بودند گزارش شده است و نیز اثرات جانبی قابل توجه دارد زیاد بعنوان عامل توکولیتیک توصیه

نمیشود.

اخیراً برای پیشگیری از هیپرتانسیون ناشی از حاملگی و توکسمی پره اکلامپتیک مصرف دوزهای کوچک آسپیرین پیشنهاد شده است.

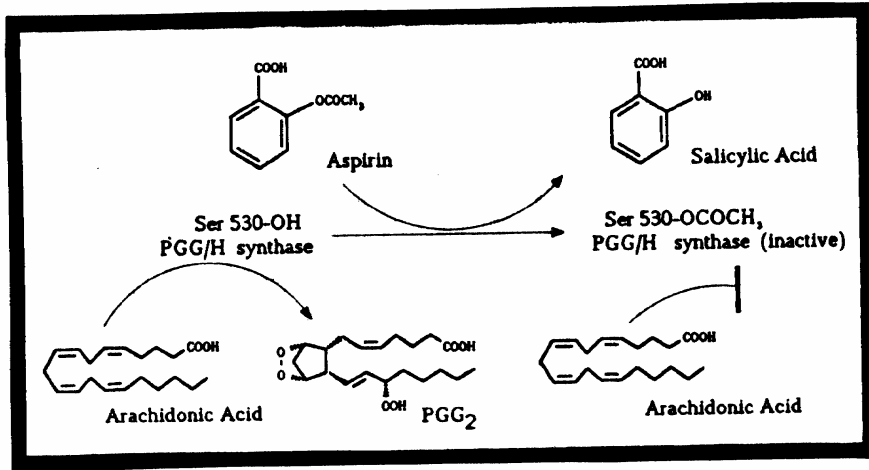
آسپیرین در جلوگیری از هیپرتانسیون پره اکلامپتیک: همانطوریکه اشاره شد، یکی از مکانیسم های مطرح در پاتوفیزیولوژی هیپرتانسیون پره اکلامپتیک بوجود آمدن عدم تعادل در تولید پروستاگلاندین های وازواکتیو است. مهار سایکلو اکسیژناز، باعث کم شدن غلظت آندوپراکسایدهای حلقوی سنتز شده از اسید آراشیدونیک شده و لذا غلظت TXA2 و PGI2 را کاهش میدهد. گرچه نقش پروستاگلاندینها در توکسمی هنوز خوب روشن نشده و هنوز معلوم نیست که آیا اختلالات متابولیکی گزارش شده، پدیده اولیه یا ثانویه هستند، ولی این مکانیسم مفروض، تکیه گاه درمان پروفیلاکتیک از طریق دستکاری مسیر اسید آراشیدونیک میباشد. اسید

دوزهای کوچک آسپیرین در سه ماهه سوم حاملگی، از بروز هیپرتانسیون حاملگی و پره اکلامپسی در خانمهای بارزیسگ بالا جلوگیری می کند.

استیل سالیسیلیک (آسپیرین) اثرات فارماکولوژیک متنوعی دارد که بروز این اثرات وابسته به تعدادی متغیر از جمله دوز دارو دارد. بطوریکه اثر ضدپلاکتی آن با دوزهای کوچک

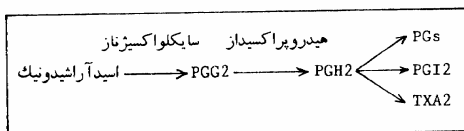
PGG/H Synthase آنزیمی است که بمقدار فراوان در شبکه سارکوپلاسمیک سلولهای سازنده ایکوزانوئید وجود دارد. این

۱-۵/۰ mgkg⁻¹ ایجاد می شود در حالیکه اثرات ضد درد و تببری آن نیاز به حداقل ۱۰-۵ mgkg⁻¹ دارد و اثر ضد التهابی آن



شکل ۱: استیله شدن عامل هیدروکسیل باقیمانده سرین موقعیت 530 در زنجیر پلی پپتیدی PGG/H Synthase - توسط آسپیرین و در نتیجه غیر فعال کردن کاتالیتیک سایکلو اکسیژناز.

آنزیم دو نوع فعالیت کاتالیتیک متفاوت از خود نشان می دهد: (۱) سایکلو اکسیژناز دخیل در ساخته شدن PGG₂ و (۲) هیدروپراکسیداز که باعث احیا شدن عامل ۱۵-هیدروپراوکسیل PGG₂ و تبدیل آن به PGG₂ می شود:



در اثر استیله شدن Ser530 توسط آسپیرین، فعالیت سایکلو اکسیژناز بطور دائمی از بین می رود در حالیکه فعالیت هیدروپراکسیداز بدون تغییر می ماند.

فقط موقعی ایجاد می شود که روزانه ۳۰ mgkm⁻¹ مصرف شود و شاید به دوزهای ۸۰-۱۰۰ mgkg⁻¹ نیاز باشد. آسپیرین برای ایجاد اثر ضد پلاکتی خود، بطور انتخابی، عامل هیدروکسیل باقیمانده سرین در موقعیت 530 (Ser530) را در زنجیر پلی پپتیدی پروستاگلاندین G/H سینتاز را استیله می کند. این آنزیم اسید آراشیدونیک را به اندوپراکسایدهای حلقوی پروستاگلاندین تبدیل می کند. بنابراین آسپیرین سنتز ایکوزانوئیدهای پایدار و ناپایدار (مثل پروستاگلاندین ها، پروستاگلین و ترومبوکسان A₂) را کاهش می دهد (شکل ۱).

Masotti و همکارانش نشان دادند که دوزهای کم آسپیرین میتواند فعالیت سایکلو اکسیژناز را در پلاکتها مهار کند ولی قادر به مهار این آنزیم در آندوتلیوم نیست و لذا سنتز ترومبوکسان را کاهش داده ولی سنتز پروستاگلین را کم نمیکند. امروزه مصرف درمانی آسپیرین برای کم کردن تولید ترومبوکسان و لذا جلوگیری از ترومبوز (مخصوصاً برای بیماران مبتلا به بیماری ترومبوآمبولیک مغزی) یک امر عادی است. مصرف طولانی آن در جلوگیری از ترومبوز کرونری نیز سودمند است. در بررسیهای بالینی مختلف نیز نشان داده شده که آسپیرین یا مصرف توام آن با دی‌پیریدامول، در جلوگیری از توکسمی پره‌اکلامپتیک حاملگی نتایج امیدوار کننده‌ای دارد. اخیراً گروهی از محققین در اسرائیل اثر دوز کم آسپیرین را در جلوگیری از هیپرتانسیون حاملگی و توکسمی پره‌اکلامپتیک در خانمهای باردار high-risk برای این اختلالات مورد بررسی قرار داده است. در این مطالعه جمعاً ۷۹۱ خانم حامله با ریسک فاکتورهای مختلف برای توکسمی حاملگی با استفاده از rollover test* در طول هفته‌های ۲۸ تا ۲۹ آبستنی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از بین این عده در ۶۹ نفر نتایج تست مثبت بود یعنی ضمن rollover test افزایشی (بیش از ۱۵

میلیمتر جیوه) در فشار خون مشاهده می‌شده است. ۶۵ نفر از این عده انتخاب شده و در دو گروه بروش دوسو کور مورد مطالعه قرار گرفتند. ۳۴ نفر آنها در سه ماهه سوم حاملگی باروزانه ۱۰۰ میلی گرم آسپیرین و ۳۱ نفر

○ آنتی‌دوت مناسب سولفات منیزیم، کلوکونات کلسیم است و در موارد دپرسیون قنفسی، یک گرم در ۱۰ میلی لیتر باید آماده تزریق باشد.

آنها با پلاسبو درمان شدند. بین بیماران درمان شده با آسپیرین تعداد بیمارانی که در آنها هیپرتانسیون** ناشی از حاملگی بوجود آمد بطور معنی داری کمتر از بیمارانی بود که با پلاسبو درمان میشدند. بطوریکه در گروه اول در ۱۱/۸٪ و در گروه دوم در ۳۵/۵٪ آنها هیپرتانسیون ایجاد شد. در مورد ایجاد توکسمی پره‌اکلامپتیک (هیپرتانسیون همراه با پروتئینوری بیشتر از ۱ گرم در ۲۴ ساعت) نیز وقوع این عارضه در بیماران تحت مداوا با آسپیرین کمتر از بیمارانی تحت مداوا با پلاسبو بوده است (۲/۹ درصد در مقابل ۲۲/۶٪). میانگین نسبت غلظت سرمی متابولیت‌های TXA2 به غلظت متابولیت‌های سرمی PGI2 نیز پس از سه هفته درمان با هم مقایسه شده است. در گروه درمان شده با آسپیرین این نسبت ۳۴/۷٪ کاهش نشان داده در حالیکه در گروه تحت

* rollover test: مقایسه فشار خون قبل و پس از آنکه خانمها از پهلو چپ به پشت خود می‌چرخند. مکانیسم افزایش فشار خون در این تست روشن نیست.

** در این مطالعه، فشار خون سیستولی بالای ۱۴۰ و فشار دیاستولی بالای ۹۰ میلی متر جیوه یا هر دو را هیپرتانسیون تلقی کرده‌اند.

درمان با پلاسیو این نسبت ۲/۵۱٪ افزایش نشان داده است. در این مطالعه در بیماران هیچکدام از گروه‌ها هیچ گونه اثر جانبی در مادر یا نوزاد آنها مشاهده نشده است.***

نتیجه گیری:

اثرات سودمند آسپیرین در خانمهای مبتلا به هیپرتانسیون ناشی از حاملگی و نیز در جلوگیری از آن از يك دهه پیش شرح داده شده است. اخیراً از یافته‌های مطالعه گروه اسرائیلی (Schiff و همکارانش) چنین برمی آید که استفاده از دوزهای کوچک آسپیرین بطور روزانه در سه ماهه سوم حاملگی بطور قابل توجهی وقوع هیپرتانسیون ناشی از حاملگی و توکسمی حاملگی را در خانمهای حامله‌ای که نسبت به این اختلالات high risk بودند، کاهش میدهد و این اثر سودمند احتمالاً از طریق اصلاح يك عدم تعادل بین ترومبوکسان و پروستاگلین انجام می‌گیرد. در این صورت بنظر میرسد که عدم تعادل بین ایندو پروستاگلاندین و آزاوکتیو در

پاتوفیزیولوژی هیپرتانسیون ناشی از حاملگی دخیل است. با توجه به کل نتایج موجود و جمع‌بندی آنها، مصرف پروفیلاکتیک دوزهای کم آسپیرین در سه ماهه سوم حاملگی که بطور مناسبی انتخاب شده باشند بمورد و قابل توجه است. معاینه دقیق نوزادان متولد از زنانی که در گروه درمان شده با آسپیرین بوده‌اند معلوم کرده که هیچ گونه خونریزی یا اختلال جریانی اتفاق نمی‌افتد ولی پیشنهاد شده که حداقل پنج روز قبل از تاریخ تخمین زایمان باید درمان با آسپیرین قطع شود تا خطر اختلالات خونریزی به حداقل برسد. شاید بخاطر کوچک بودن دوز آسپیرین برای این منظور، اثر منفی داروهای ضدالتهای غیراستروئیدی روی جریان خون کانال شریانی جنین (fetal ductus flow) در این مورد تایید نشده است.

مآخذ:

1. Graham-smith, D.G. and Aronson, J.K. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy, hypertension in pregnancy, 186-187, Oxford university press, U.K. 1984.
2. Hawkins, D.F. Drugs and Pregnancy, 174, Churchill Livingstone, U.K, 1983.
3. Patrono, C, Aspirin and human platelets, TIPS, (10)453-458, 1989.
4. Schiff, E and et al, The use of Aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of TXA2 to PGI2 in relatively high risk pregnancies, N. Engl.J.Med. 351-356, 1989.
5. Stein, J.H. Internal Medicine, Hypertension in pregnancy, 177-178. Appleton & Lange, USA, 1988.

*** ذکر این نکات در مورد آسپیرین و حاملگی مهم است:
(۱) پیشنهاد شده که مصرف آسپیرین در اوایل حاملگی تراژدیک است ولی این موضوع تایید نشده است.
(۲) آسپیرین با دوزهای بالا در اواخر حاملگی می‌تواند با جابجا کردن بیلی روبین از پروتئینهای پلاسما موجب کرنیکتروس در نوزاد شود.
(۳) اگر يك هفته قبل از زایمان، آسپیرین خورده شود موجب آسیب هموستاز در مادر در موقع زایمان شده و در نوزاد ایجاد خونریزی می‌کند.
(۴) مصرف آسپیرین در اواخر حاملگی می‌تواند باعث به تاخیر افتادن زایمان و افزایش طول مدت زایمان شود.