

# دارودرمانی

## در افزایش فشار خون حاملگی

دکتر عباس پوستی

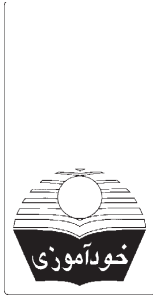
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

عروق شریانی موجب کاهش مقاومت سیستمیک عروق و انبساط آن‌ها می‌گردد. به نظر می‌رسد این اثر هیدرالازین با واسطه گوانوزین مونوفسفات حلقوی باشد. انبساط عروق محیطی موجب تحریک سمپاتیک جبرانی و در نتیجه ضربان و بازده قلب را افزایش می‌دهد. فعالیت رنین پلاسما زیاد می‌شود و در نهایت احتباس سدیم و آب می‌تواند منجر به تشکیل خیز گردد. انبساط عروقی در همه جا یکسان نیست در اعضای مثل اسپلانکتیک، مغز، عروق کورونر و بستر عروق کلیوی بیشتر از

در این مقاله راجع به داروهای ضدافزایش فشار خون در دوران بارداری بحث می‌شود.

### ■ داروهای که در درمان افزایش خون حاد مصرف دارند هیدرالازین

این یکی از مواد انتخابی برای کنترل افزایش فشار خون‌های فوری و همچنین نگهداری فشار خون در حد طبیعی است که ممکن است آن را به تنهایی یا توام با داروهای دیگر به کار برند. این دارو با اثر مستقیم روی عضلات صاف



واکلامپسی باعث کاهش بسیار مشخص فشار خون و جلوگیری از آنسفالوپاتی یا خونریزی داخل جمجمه‌ای ناشی از فشار خون بالا می‌شود. درمان با هیدرالازین خطر دیسترس جنین را به خصوص در بیمارانی که ذخیره رحمی - جفتی آن‌ها کم شده باشد به همراه دارد. در این بیماران تشدید کاهش فشار خون باعث دیسترس جنین شده و بایستی از آن اجتناب شود. برخی محققین عقیده دارند که کاهش جریان خون رحمی مربوط به هیدرالازین ناشی از آزاد شدن کاتکولامین‌ها و در نتیجه انقباض عروق است رحم است که این عمل بیشتر از کاهش فشار پرفوزیون به تنهایی است، به همین جهت پیشنهاد شده است که تجویز هم‌زمان یک داروی موثر روی سیستم آدرنرژیک مانند متیل‌دوپا به علاوه پرهیز از کاهش فشار خون غیر لازم، می‌تواند کاهش وفور دیسترس جنین را در این بیماران توجیه کند.

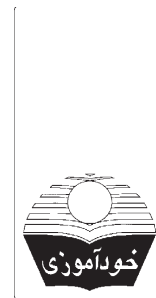
هیدرالازین آزادانه از جفت عبور می‌کند و به مقدار کم در شیر مادر هم یافت می‌شود و به همین جهت تجویز آن در مادران شیرده ممنوع نیست. با این دارو اثر تراوتونیک دیده نشده است.

#### □ دیازوکساید

یک داروی گشادکننده قوی شریانی است که در درمان افزایش فشار خون حاد به کار می‌رود. اصولاً این دارو به عنوان یک داروی خط دوم در درمان افزایش فشار خون در مواردی که

بسترهای عروقی عضلات و پوست منبسط می‌شوند. گشادی وریدها حداقل است و در نتیجه هیدپوتانسیون وضعیتی زیاد دیده نمی‌شود. دارو از راه خوراکی به طور کامل جذب می‌شود و اولین عبور کبدی آن بسته به ژنوتیپ استیلاتور بیمار است بنابراین افرادی که دارو را آهسته استیله می‌کنند به علت افزایش میزان خونی دارو مسمومیت در آن‌ها زیادتر است. مدت اثر پایین آورنده فشار خون آن ۸-۶ ساعت است. از راه تزریقی شروع اثرش ۲۰-۱۰ دقیقه بعد ظاهر شده و ممکن است ۴-۲ ساعت طول بکشد. در موارد اورژانس مثل درمان افزایش فشار خون حاد در حاملگی پیشنهاد شده است ۵ میلی‌گرم از راه وریدی شروع شده و می‌تواند هر ۲۰ دقیقه ۱۰-۵ میلی‌گرم افزایش یابد.

در تجویز وریدی، فلاشینگ، سردرد، سرگیجه و طپش قلب می‌تواند بروز کند. احتقان بینی، تبوع، استفراغ، اسهال، خستگی، اختلال خواب شایع است. در ۱۰-۵ درصد بیماران سندرم لوپوس اریتماتوز می‌تواند توسعه یابد. این عارضه در افراد آهسته استیله کننده و افرادی که روزانه بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم دارو دریافت می‌کنند بیشتر دیده می‌شود. این سندرم بعد از ۲ ماه از مصرف دارو شروع شده و ۶ ماه پس از قطع درمان از بین می‌رود. سایر عوارض نادر شامل دیس‌کرازی خونی، بثورات جلدی و تب می‌باشد. هیدرالازین از راه وریدی در افزایش فشار خون‌های اورژانس مثل پراکلامپسی



و برادی کاردی مشاهده نکرده اند. از جفت عبور می کند و حداکثر غلظت خونی پس از یک ساعت در خانم حامله به وجود می آید. نیمه عمر دارو در سه ماهه آخر حاملگی بین ۵/۸ - ۱/۷ ساعت است به عنوان تک درمانی در مادران مبتلا به افزایش فشار خون شدید مصرف شده است. مرگ و میر نوزادان با این دارو قبل از زایمان حدود ۴/۴ درصد بوده است ولی اثرات تراتوژن نداشته است.

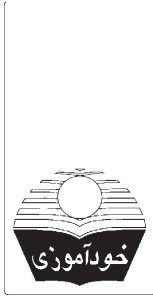
مصرف آن در مراحل افزایش فشار خون حاملگی موجب به تاخیر انداختن پراکلامپسی شده است. ولی تجویز و ریدی آن در درمان پراکلامپسی مدت کوتاهی قبل از زایمان همراه با مواردی از برادیکاردی، نارسایی تنفس، هیپوتونی و کلاپس عروقی در نوزادان شده است و در موارد نادر با مصرف و ریدی آن قبل از سزارین موجب انفوزیون پریکارد، عوارض بتابلوکری (برادیکاردی، هیپوگلیسمی، هیپوتانسیون) در نوزاد شده است.

لابتالول با موفقیت در درمان تیروتوکسیکوز مادر و جنین به کار رفته است. در مقایسه با متیل دوپا در ۱۰۰ بیمار حامله مبتلا به افزایش فشار خون، عمل لابتالول سریع تر و موثرتر بوده است. در ۱۸ درصد بیماران دریافت کننده متیل دوپا پروتئین اوری توسعه پیدا کرده در حالی که در گروه زنانی که لابتالول گرفته بودند چنین عارضه ای دیده نشده است. به علاوه در همین گروه القای زایمان یا سزارین و همچنین

هیدرالازین جواب ندهد مصرف دارد. مقدار استعمال آن ۱۵۰ - ۳۰ میلی گرم هر ۵ - ۲ دقیقه است. مقدار ۶۰ میلی گرم آن موجب کاهش فشار خون در خانم حامله می شود که در این صورت می تواند جریان خون رحم را کم کند و این عمل متناسب با کاهش فشار خون مادر می باشد و برای احتراز این عارضه می توان دیازوکساید را به صورت انفوزیون آهسته مصرف کرد. این دارو می تواند وقوع زایمان را متوقف سازد و هم در مادر و هم جنین قند خون را بالا ببرد که احتمالاً به علت توقف انسولین به طور ثانوی می باشد. چنانچه در یک خانم حامله قبل از وضع حمل این دارو مصرف شود قادر است افزایش بیلی روبین خون، کاهش پلاکت و سایر عوارضی را که در افراد بالغ دیده می شود، در نوزاد باعث گردد. به علت وجود این عوارض امروزه این دارو نسبت به داروهای جانشین شونده به ندرت ممکن است در زن باردار تجویز شود مگر این که اثرات مفید آن غالب بر عوارض باشد و معلوم نیست این دارو از شیر ترشح می شود یا خیر (۱).

#### □ لابتالول

این دارو علاوه بر انسداد گیرنده های  $\beta_1$  و  $\beta_2$  آدرنرژیک، گیرنده های  $\alpha_1$  آدرنرژیک را نیز بلوک کرده و مستقیماً موجب گشادی عروق می گردد. مصرف آن را در زنان باردار سالم توصیف کرده اند. از نظر بالینی اثرات داروهای مسدد بتا را در روی جنین مانند هیپوگلیسمی



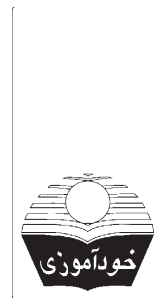
بروز عوارض کمتر از متیل دوپا بوده است. تجویز تزریقی لابتالول جهت کاهش فشار خون به اندازه هیدرالازین موثر است. تزریق وریدی لابتالول در ابتدا ۲۰ میلی گرم و سپس در تعقیب آن ۲۰ تا ۸۰ میلی گرم هر ۳۰ - ۲۰ دقیقه و حداکثر تا ۳۰۰ میلی گرم موجب کاهش فشار خون در حد مناسب می گردد. انفوزیون ثابت ۲ - ۱ میلی گرم / دقیقه هیدرالازین نیز می تواند فشار خون را تا حد مناسب پایین نگهدارد. لابتالول از شیر ترشح می شود که حداکثر غلظت آن بعد از تجویز یک دوز ۳ ساعت بعد پدیدار می گردد.

#### □ سدیم نیتروپروساید

یکی از قوی ترین داروهای است که در افزایش فشار خون های اورژانس مصرف دارد. به خصوص در بیمارانی که به هیدرالازین و مسددهای کانال کلسیم وریدی جواب ندهند. از نظر شیمیایی یک ماده دی سدیم پنتاسیانونیتروزیل فرات است. اثر کاهش فشار خون آن مربوط به آزاد شدن نیتریک اکساید (NO) است که با ورود و فعالیت کلسیم به داخل سلول دخالت کرده و باعث شل شدن عضلات صاف جدار عروق می گردد ولی روی عضله صاف رحم اثری ندارد. سدیم نیتروپروساید موجب شلی عضله صاف هم شریان ها و هم وریدها می گردد بنابراین پرلود و افترلود را کاهش می دهد. در نتیجه فشار خون کاهش یافته و کمی ضربان قلب افزایش می یابد و فعالیت رنین پلازما هم

زیاد می شود. این دارو به سرعت با هموگلوبین عمل می کند و موجب مت هموگلوبین و سیانید می شود. سیانید در کبد یا کلیه متابولیزه شده و به تیوسیانات تبدیل می شود که از راه ادرار دفع می شود سیانید همچنین می تواند به صورت سیانومت هموگلوبین یا سیانو کوبالامین از بدن حذف شود. در موارد بیماری کبدی یا کبدهای نارس (نوزادان) و یا تجویز مقادیر زیاد دارو، یون های سیانید می تواند برای سیستم سیتوکرم اکسیداز کبد سمیت داشته و منجر به متابولیسم غیر هوازی و اسیدوز متابولیک گردد. سدیم نیتروپروساید را از راه انفوزیون وریدی در ابتدا به مقدار ۰/۱ تا ۰/۲ میکروگرم / کیلو در دقیقه تجویز کرده و سپس به تدریج مقدار آن را افزایش می دهند (۵ تا ۱۰ میکروگرم هر ۵ تا ۱۰ دقیقه) تا اثر مطلوب به دست آید یا این که به مقدار ۱۰ میکروگرم / کیلوگرم در دقیقه برسد. در ضمن بایستی میزان سیانید، تیوسیانات و مت هموگلوبین و pH شریانی مرتب اندازه گیری شود.

در موارد نارسایی کلیه یا مصرف طولانی و مزمین سدیم نیتروپروساید منجر به تشکیل مقادیر زیاد تیوسیانات و تجمع آن در بدن می شود که باعث عوارضی مانند اختلالات سیستم اعصاب مرکزی (صدای گوش، تاری دید، تیرگی شعور و پسیکوز) می شود. سایر اثرات زیانبار دارو شامل مت هموگلوبینمی، افزایش فشار داخل جمجمه، سردرد، بثورات جلدی، تهوع، درد شکم



و انقباضات عضلانی است.

در زمان بارداری چنانچه بیمار دچار آنوریسم داخل جمجمه‌ای یا افزایش فشار خون شدید شود سدیم نیتروپروساید را مصرف کرده‌اند. این دارو از جفت عبور می‌کند ولی معلوم نیست که در شیر یافت شود. در چند مورد این دارو را برای درمان بیماران حامله دچار پراکلامپسی مقاوم به دیازوکساید و یا هیدرالازین و سولفات منیزیم مصرف کرده‌اند که نتایج رضایتبخش بوده است.

به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت که نیتروپروساید یک داروی بسیار موثر ولی سمی است که با مطالعاتی که تاکنون روی اثرات فارماکودینامی و فارماکوکینتیک آن به عمل آمده است مصرف آن در دوران حاملگی سالم بوده و اثر تراژدیک نداشته است ولی باید در مصرف آن احتیاط کرد.

#### □ نیتروگلیسرین

در دوران حاملگی تجویز وریدی نیتروگلیسرین را جهت کنترل افزایش فشار خون شدید ناشی از بارداری و همچنین برای شل کردن رحم زنانی که بعد از زایمان، هنوز جفت داخل رحم باقیمانده است به کار می‌برند. این دارو را همچنین در مواردی که بارداری توام با انفارکتوس میوکارد اتفاق افتد و یا خیز حاد ریه با پراکلامپسی همراه باشد مورد استعمال دارد.

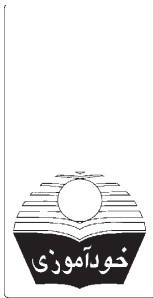
نیتروگلیسرین از راه وریدی به عنوان یک

داروی زایمانی موثر با حداقل عوارض مورد استفاده قرار گرفته است این دارو به علت کوچک بودن ملکول‌هایش به راحتی و بدون تغییر از جفت عبور می‌کند. در بیماران مبتلا به پراکلامپسی که در حین لوله‌گذاری در تراشه فشار خون آن‌ها بالا رفته باشد می‌توان از نیتروگلیسرین استفاده کرد، که در این مورد این دارو نه تنها فشار خون را پایین می‌آورد بلکه جواب افزایش فشار خون را به لوله‌گذاری در تراشه می‌کند. در ۶ بیمار مبتلا به پراکلامپسی با سن متوسط حاملگی ۳۷ هفته، نیتروگلیسرین از راه وریدی موجب کاهش فشار خون شریانی ۲۷ درصد از بیماران گردید. اثر کاهش دهنده فشار خون دارو توسط افزایش حجم خون کند می‌شود و اختلالاتی هم در ریتم قلب و آهسته شدن حرکات جنین رخ می‌دهد که محققان پیشنهاد کردند این اثرات نیتروگلیسرین احتمالاً نتیجه از دست رفتن تنظیم خودبه‌خودی مغز به علت افزایش فشار داخل جمجمه‌ای ناشی از دارو است.

ظاهراً مصرف نیترات‌ها در بارداری بدون اثرات جانبی نمی‌باشد. به همین جهت مطالعات بیشتری در این مورد نیاز است تا به طور کامل سلامت دارو را در حاملگی روشن سازد. معلوم نیست که نیترات‌ها از شیر مادر عبور کنند ولی در این مورد مشکلی هم پیش نیامده است.

#### □ مینوکسیدیل

یک داروی گشادکننده مستقیم عروقی است



خون‌های حاد و اورژانس مصرف می‌کنند. به نظر می‌رسد نیفدیپین اثرات زیانبار مشخصی در روی جنین مادرانی که به مدت طولانی فشار خون آن‌ها خیلی پایین نیامده باشد ندارد. مقدار معمولی نیفدیپین ۱۰ - ۵ میلی‌گرم از راه خوراکی است که هر ۳۰ دقیقه می‌تواند تکرار شود.

### ■ داروهای ضد افزایش فشار خون برای درمان مزمن زنان باردار

درمان افزایش فشار خون‌های خفیف تا متوسط در دوران بارداری می‌تواند برای مادر مزایایی داشته باشد ولی به نظر نمی‌رسد برای جنین مفید باشد. کاهش متوسط فشار خون شریانی در حاملگی می‌تواند همراه با افزایش درصد کمی از سن بارداری نوزادان و کاهش مختصری در وزن آن‌ها گردد (۲).

#### □ متیل‌دوپا

مطالب بسیار وسیعی مبنی بر مفید بودن مصرف این دارو در طولانی مدت در حاملگی به چاپ رسیده است این داروی  $\alpha_2$  آگونیست به نظر نمی‌رسد خطری برای جنین و نوزاد داشته باشد.

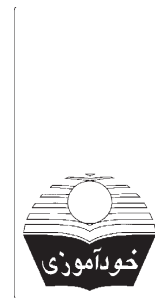
#### □ کلونیدین

یک ماده  $\alpha_2$  آگونیست با اثر مرکزی است که برای درمان افزایش فشار خون در بارداری با متیل‌دوپا مقایسه شده است و به نظر می‌رسد از نظر سلامتی و تاثیرپذیری با متیل‌دوپا قابل

که فشار سیستولی و دیاستولی را کم می‌کند. کاهش مقاومت عروق شریانی و پایین افتادن فشار خون منجر به جواب سیستم سمپاتیک و فعال شدن ترشح رنین می‌گردد. توام شدن این واکنش‌ها باعث افزایش ضربانات قلب و بازده قلبی می‌شود. علاوه بر این احتباس آب و نمک نیز بروز می‌کند. مکانیسم جبرانی می‌تواند با مصرف یک دیورتیک و یک مسدود آدرنرژیک به حداقل برسد. مینوکسیدیل را می‌توان برای درمان علامتی افزایش فشار خون‌های کنترل نشده با مقادیر حداکثر دوز به همراه یک دیورتیک و دو ماده ضد افزایش فشار خون دیگر مصرف کرد. این دارو به خصوص برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه‌ای که دچار افزایش فشار خون هستند مفید می‌باشد. اطلاعات محدودی در مورد مصرف مینوکسیدیل در بیماران باردار در دسترس است. شواهد واضحی در مورد تراژدن بودن مینوکسیدیل وجود ندارد ولی آنچه مسلم است هیپرتریکوز (افزایش مو) و عموماً افزایش رشد و پیگمانتاسیون موی بدن در نوزادان مادرانی که آن را مصرف کردند قابل ملاحظه است. بنابراین مصرف مینوکسیدیل در بارداری توصیه نمی‌شود. مینوکسیدیل از شیر عبور می‌کند ولی آکادمی کودکان امریکا مصرف آن را در مادران شیرده ممنوع نکرده است.

#### □ داروهای مسدود کانال کلسیم

نیفدیپین را برای درمان افزایش فشار



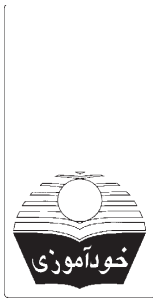
مقایسه است. معذک تجربه مصرف طولانی مدت با این دارو در حاملگی کمتر از متیل دوپا است.

### ■ مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI)

مطالعات تجربی روی حیوانات نشان داده است که داروهای گروه ACEI در مرحله آخر آبستنی اثرات سمی از خود نشان می‌دهند به طوری که در اولین آزمایشات روی گوسفند باردار کاپتوپریل باعث مرگ جنین شد و در تجربیات دیگر کاهش فشار خون در مادر و جنین هر دو پدید آمد و بیشتر نوزادان مرده به دنیا آمدند. این محققان پیشنهاد کردند که پس از تجویز این داروها مقدار پروستاگلاندین ورید رحمی کاهش یافته و در نتیجه جریان خون رحم دچار اشکال می‌گردد که منجر به مرگ جنین می‌شود زیرا معتقدند که سنتز پروستاگلاندین وابسته به آنژیوتانسین II بوده و نقش مهمی در نگهداری جریان خون رحم و زنده ماندن جنین دارد و از طرفی اثر تراژون با این داروها را در حیوانات قطعی ندانستند، ولی این آزمایشات در انسان معلوم نیست صادق باشد.

کاپتوپریل و انالاپریل به خوبی از جفت عبور می‌کنند و وارد بدن جنین می‌شوند و از راه کلیه و ادرار دفع می‌شوند و بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این داروها قادرند از نظر فارماکولوژی در روی سیستم کلیوی جنین

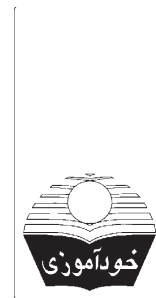
اثرات سمی داشته باشند. در یک مورد، مادر حامله‌ای که به مدت ۱۷ روز مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز انالاپریل را در سه ماهه آخر حاملگی دریافت داشته بود نوزاد نارس ۳۵ هفته‌ای را به دنیا آورد که دچار نارسایی حاد کلیه قابل برگشت بود. نوزاد دچار آنوری بود و به مدت ۱۰ روز دیالیز صفاقی در مورد وی انجام شد. غلظت رنین تام او ۱۰ برابر طبیعی بود. در سونوگرافی کلیه‌ها طبیعی بودند و بیوپسی نشان داد که دستگاه ژوکستا گلوومرولار دچار هیپرپلازی شده بود. اثرات خطرناک ACEI در انسان در سال ۱۹۸۰ معلوم شد و اثر تراژونیک این داروها در جنین خانم‌های باردار یکی پس از دیگری به صورت کوتاه شدن پا، تغییر جمجمه، الیگوهیدروآمنیوس، هیپوتانسیون، آنوری، کانون‌های خونریزی‌دهنده در کورتکس و مدولای کلیه، اختلالات تنفسی و کیست کلیه گزارش شد که به نظر می‌رسد به طور کلی ACEIs داروی سمی برای جنین مادران باردار باشد. به همین جهت در مصرف آن در بارداری به خصوص سه ماهه سوم باید اعلام خطر کرد. معذک عده‌ای دیگر از محققان عقیده ندارند که این داروها تا این حد تراژون باشند و در آزمایشاتی که از سال ۱۹۹۰ با ACEIs در خانم‌های باردار انجام دادند ادعا کردند که ۸۵ درصد از ۸۱ زن حامله‌ای که ACEIs دریافت کردند تنها ۴ مورد تراژون ایجاد شده را به این داروها نسبت دادند که به صورت عدم تشکیل دست و پا و یا



انجام گرفته بود از ۱۸ خانم بارداری که این داروها را در اوایل حاملگی مصرف کرده بودند ۲ بیمار دچار سقط جنین شده بود و در ۱۰ نوزاد دیگری که پیگیری شده بودند ناهنجاری‌های مادرزادی و یا اختلال عمل کلیوی دیده نشده بود. مراکز کنترل و جلوگیری از بیماری‌ها گزارش دادند که از ۶۶ خانم بارداری که در آمریکا، کانادا و اسرائیل که در ۱۴ هفته اول بارداری از این داروها استفاده کرده بودند عوارض کمی مشاهده شده بود. به همین جهت توصیه شده است هنوز از مصرف این داروها در تمام دوران بارداری بایستی اجتناب کرد. به طور خلاصه هنوز در نوشتجات پزشکی گزارشاتی مبنی بر اثرات سمی داروهای ACEI در روی جنین به خصوص در کلیه آن‌ها به چشم می‌خورد. عوارض زاینبار این داروها شامل الیگوهیدرآمنیوس، زایمان زودرس، جنین و نوزاد ناقص، ناهنجاری‌های استخوانی، انقباضات عضلات ساق پا، باز ماندن مجرای داکتوس آرتریوزوس، هیپوپلازی ریوی، سندرم دیسترس تنفسی، کاهش فشار خون، آنوری و مرگ نوزاد می‌شود (۳). پتانسیل اثر تراژونیک این داروها بالاست ولی شواهد بیشتری برای اثبات آن لازم است. در مواردی که برای استفاده از داروهای ضدافزایش فشار خون در خانم باردار داروهای سالم تری وجود دارد نباید از ACEI مصرف کرد. این داروها را در شیر یافته‌اند. به همین جهت در مادران

نقص در تشکیل جمجمه بود، به همین دلیل این پژوهشگران نتیجه‌گیری قطعی تراژون بودن داروهای ACEI را کافی ندانستند. عده‌ای دیگر کاهش وزن نوزاد، سندرم دیسترس تنفسی، باقیماندن داکتوس آرتریوزوس را به این داروها نسبت می‌دهند که آن را بیشتر مربوط به افزایش تعداد دفعات زایمان‌های زودرس می‌دانند. معذک معتقدند که ACEIs موجب اختلالات عملکردی شدید مانند الیگوهیدرآمنیوس کاهش فشار خون و آنوری طولانی در جنین و نوزاد می‌شود که احتمالاً نسبت به اختلال سیستم رنین - آنژیوتانسین که مسئول تنظیم فشار تصفیه گلمرولی از راه انقباض آرتریول‌های آوران است ثانوی می‌باشند. آن‌ها پیشنهاد کردند که این عوارض ممکن است وابسته به دوز دارو باشد. زیرا با مقادیر زیاد ACEI عارضه شایع تر است و با انالاپریل هم بیشتر از کاپتوپریل اتفاق می‌افتد در نتیجه توصیه اکید شده است که در مصرف داروهای ACEI در حاملگی باید شدیداً احتیاط شود زیرا خطر بروز عوارض قابل ملاحظه زایمانی خیلی بالا است. در سال ۱۹۹۲ سازمان FDA اطلاعیه‌ای مبنی بر خطرات مصرف داروهای ACEI را در سه ماهه دوم و سوم حاملگی صادر کرد و سه ماهه اول بارداری را از این خطر معاف کرد زیرا در چندین مطالعه نشان داده بودند که مصرف این داروها در سه ماهه اول حاملگی خطر چندان در بر ندارد و در یک آزمایش بالینی دیگری که





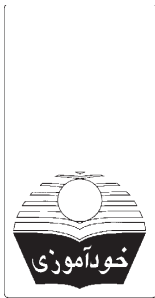
شیردهی که قرار است از این داروها دریافت کنند باید نهایت دقت به عمل آید.

### ■ داروهای مسدودگیرنده آنژیوتانسین

این کلاس از داروهای مورد مصرف شامل لوزارتان، Irbesartan، Candesartan، Olmesartan، Epsosartan، Valsartan و telmisartan می‌باشد، که از راه انسداد انتخابی اتصال به گیرنده آنژیوتانسین II به آنژیوتانسین I که در بسیاری نسوج مانند عضله صاف عروق و غده آدرنال یافت شده است عمل می‌کنند. همان طوری که ذکر شد آنژیوتانسین II که در آن در یک رآکسیون کاتالیز شده توسط ACE (کیناز II) از آنژیوتانسین I تشکیل شده است، یک ماده منقبض کننده عروقی قوی و هورمون اصلی محرک عروقی از سیستم رنین - آنژیوتانسین آلدوسترون از قسمت قشری آدرنال می‌شود. مطالعات *in vitro* نشان داده است که لوزارتان یک پیش داروی قابل برگشت است که متابولیت فعال آن به عنوان یک مهارکننده رقابتی قابل برگشت گیرنده آنژیوتانسین II عمل می‌کند. آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین شبیه مهارکننده‌های ACE بالقوه می‌توانند باعث بیماری و مرگ و میر جنین بشوند. کاهش فشار خون جنین، هیپوپلازی جمجمه نوزاد، الیگوهیدرآمنیوس، آنوری و مرگ جنین در زنان بارداری که در سه ماهه دوم و سوم در معرض

داروهای ACEI قرار گرفته‌اند مشاهده شده است. لوزارتان پتاسیم با مقادیر زیاد (تقریباً ۳ برابر حداکثر دوز قابل مصرف در انسان) عوارضی را شبیه ACEI در جنین و نوزاد موش صحرایی تولید کرده است.

گزارشات متعددی مبنی بر اثرات زیانبار لوزارتان در روی جنین و نوزادان مادرانی که از لوزارتان در ماه‌های آخر حاملگی استفاده کرده‌اند وجود دارد. این عوارض شامل الیگوهیدرآمنیوس، هیپوپلازی ریوی، هیپوپلازی استخوان‌های جمجمه، دیسترس تنفسی، باز ماندن کانال داکتوس، آرتروزوس، آنوری و مرگ داخل رحم می‌باشد. در گزارشات دیگری که به عمل آمد و پژوهشگران در سه بیماری که والسارتان را در شروع حاملگی مصرف کرده بودند و درمان را در هفته‌های ۷، ۱۰ و ۱۸ حاملگی متوقف ساخته بودند در نوزادان آن‌ها عوارض آنومالی مادرزادی یا اختلالات کلیوی مشاهده نکرده بودند غیر از یک مورد که کمی رشد جنین به تاخیر افتاده بود، به همین جهت نتیجه گرفتند چنانچه داروهای مسدود گیرنده‌های آنژیوتانسین شبیه ACEI در موقع شروع حاملگی یا در طول اولین ماه‌های بارداری مصرف شوند و یا در سه ماهه دوم حاملگی اگر به زودی قطع شوند اثرات زیانبار اتفاق نخواهد افتاد. ولی به هر حال چون اثرات سمی این داروها در روی جنین در سه ماهه دوم و سوم حاملگی شناخته شده است بهتر است از مصرف



ترتیب می‌توانند روی عملکرد غددی جفت تاثیرگذار باشند. تیازیدها از شیر مادر عبور می‌کنند و می‌توانند باعث کاهش شیر شوند به همین جهت مادران شیرده مصرف آن را باید متوقف سازند.

دیورتیک‌های لوپ مانند فوروسماید، بومتانید و اسید اتاکرینیک و تورسماید را می‌توان در خیزهای همراه توکسمی حاملگی یا نارسایی احتقانی قلب، بیماری کلیوی و سیروز کبدی مصرف کرد. نشان داده‌اند که فورسماید در انسان تغییری در حجم مایع آمنیوتیک نمی‌دهد ولی جریان خون بین پرزها را به طور مشخص کاهش می‌دهد و با وجودی که اثر تراژون برای آن شناخته نشده است ولی باعث هیپوسپادیاس (آنومالی در باز شدن مجرای ادرار به خارج) جنین می‌شود. در مورد تورسماید با مقادیر زیاد در حیوانات اثر تراژونیک و سمیت جنین گزارش نشده است. فورسماید از شیر مادر عبور می‌کند ولی در مورد سایر داروهای این گروه عبور آن‌ها از شیر شناخته نشده است.

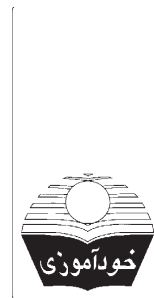
در مورد دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مانند اسپرونولاکتون، تریامترن و آمیلورید که هر سه از جفت عبور می‌کنند ولی مطالعات کافی درباره مصرف آن‌ها در خانم‌های باردار انجام نشده است. در آزمایشات روی حیوانات با مقادیر زیاد این داروها اثرات تراژون دیده نشده است، ولی در مورد اسپرونولاکتون که دارای خاصیت آنتی‌آندروژنیک است مصرف آن در

آن‌ها حتی در سه ماهه اول حاملگی هم اجتناب شود و خانم‌های بارداری که در معرض این داروها قرار می‌گیرند بایستی از نظر علائم سمیت کلیوی جنین مانند الیگوهایدرآمیوس یا کاهش فشار خون جنین مورد بررسی قرار گیرند. چون داروهای مسدود کننده‌های آنژیوتانسین در شیر مادران یافته شده‌اند و از طرف دیگر این داروها بالقوه اثرات زیانبار دارند بنابراین این که آیا مادران شیرده باید دارو را قطع کنند یا شیردهی را ادامه دهند باید تصمیم گرفته شود (۴).

### ■ دیورتیک‌ها

تیازید چه به صورت تک‌درمانی و یا همراه با داروهای دیگر در افزایش فشار خون مصرف دارد.

این دارو از جفت عبور می‌کند و در سرم طناب نافی یافت می‌شود. با وجودی که مطالعات در روی انسان با این دارو تکمیل نشده است ولی احتمال بروز عوارض زیانبار در روی جنین و یا نوزاد شامل زردی، ترمبوسیتوپنی، هیپوگلیسمی، کم‌خونی همولیتیک، هیپوناترمی و برادی‌کاردی جنین (و هیپوکالمی ناشی از کلروتیازید در مادران) وجود دارد. جریان خون رحم و پرفوزیون جفت می‌تواند دچار اشکال شود. همچنان که نشان داده‌اند که تیازیدها موجب کاهش کلیرنس جفتی استرادیول و دهیدروایزو آندروسترون می‌شوند و بدین



بارداری، فوروسماید و تیاژیدها با یا بدون دیگوکسین از درمان‌های خوب قابل ملاحظه است.

#### ■ مسددهای گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک

گزارشات خیلی کمی در مورد مصرف آلفا بلوکرها در حاملگی موجود است به استثنا مصرف آن‌ها در موقع بروز فنوکروموسیتوم یا افزایش فشار خون‌های مقاوم به درمان که در حاملگی جایز است.

دوران بارداری می‌تواند در جنین مذکر تغییر صفات جنسی مونث ایجاد کند. معلوم نیست که آمیلورید یا تریامترن اختلالی در شیر مادر ایجاد کنند ولی یک متابولیت فعال اسپیرونولاکتون به نام کانرنون در شیر یافت شده است.

مهارکننده‌های انیدراز کربنیک مثل استازولامید که مصرف اصلی آن در گلوکوم می‌باشد نادراً به عنوان دیورتیک مصرف می‌شود. این مواد در دوران بارداری اگرچه آن‌ها را در درمان تومور مغزی کاذب مصرف کرده‌اند ولی استفاده استازولامید در حاملگی می‌تواند اسیدوز متابولیک، هیپوکلسمی، هیپومینزیمی در نوزاد تولید کند. در مطالعات حیوانی اثر تراژونیک با این داروها گزارش نشده است غیر از یک مورد که تراژوم ساکروکوکسی ژال شرح داده شده است.

سازمان مطالعات ملی آمریکا که در روی فشار خون کار می‌کنند نشان داده‌اند که دیورتیک‌ها می‌توانند به طور مزمن در زنان باردار مبتلا به افزایش فشار خون حساس به نمک مصرف شوند. دیورتیک‌ها قادر به جلوگیری از پراکلامپسی و مرگ زایمانی نوزاد نمی‌باشند و حتی می‌تواند در پراکلامپسی خطرناک به حساب آیند. این داروها می‌توانند در افزایش فشار خون مزمن مصرف شوند ولی داروی خط اول نیستند و تنها به همراه مواد آنتی‌آدرنرژیک و گشادکننده‌های عروقی به کار می‌روند.

در صورت نارسایی احتقانی قلب در طول

#### منابع

1. Qasqas SA, Mcpherson C, Frishman WH. Cardiovascular Pharmacotherapeutic Considerations During Pregnancy and Lactation. *Cardiol Rev.* 2004; 12: 240-248.
2. von Dadelszen A, Omstein MP, Bull SB. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension a meta-analysis. *Lancet.* 2000; 355: 87-92.
3. Shotan A, Widerhorn J, Harst A. Risk of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy experimental and clinical evidence, potential mechanisms and recommendations for use. *Am J Med.* 1994; 96: 451-456.
4. Saji II, Yamanaka M, Hagieara A. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet.* 2000; 357: 363.