

موضوع: ۱- تداخلات مهم بین ضد بارداریهای خوراکی و سایر داروها و مکملهای طبیعی

۲- پره اکلامپسی - اکلامپسی

گردآورندگان: دکتر مریم دانی، دکتر محسن ذبیحی، دکتر مجید دشتی

شماره تلفن: ۶۲۱۴۱۹۱، ۶۲۱۶۳۵۰، ۶۲۱۵۳۹۳ فاکس: ۶۲۱۱۶۲۶

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - ساختمان شماره ۴ دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

E.mail: ydpic@ssu.ac.ir

<http://www.ssu.ac.ir>

فهرست مطالب:

موضوع	شماره صفحه
انواع قرص های ضد بارداری خوراکی (Oral Contraceptives)	۲
اثر داروها و مکمل ها بر روی غلظت OCPs	۲
داروهایی که متابولیسم OCPs را افزایش می دهند	۴
داروهایی که متابولیسم OCPs را کاهش میدهند	۵
قرص های ضد بارداری خوراکی بعنوان داروی اثرگذار	۶
پره اکلامپسی - اکلامپسی	۸
کارایی داروهای مختلف در پیشگیری از پره اکلامپسی:	۱۱
سؤالات برگزیده	۱۵

تداخلات مهم بین ضد بارداریهای خوراکی و سایر داروها و مکملهای طبیعی

بیش از ۱۰۰ میلیون زن در سراسر جهان، داروهای ضد بارداری خوراکی مصرف می کنند. بسیاری از بانوان نگران تداخل داروهای ضد بارداری خوراکی و سایر داروهای مصرفی و همچنین بروز بارداری ناخواسته، هستند

انواع قرصهای ضد بارداری خوراکی (Oral Contraceptives):

OCPs به دو شکل فرمولاسیون ترکیبی استروژن - پروژسترون و فرمولاسیون پروژسترون تنها هستند. استروژن معمولاً به فرم اتینیل استرادیول است که در مخاط دستگاہ گوارش و توسط آنزیمهای سیتوکروم P450، مخصوصاً CYP3A4 متابولیزه میشود. بعضی از اشکال پروژستینی که معمولاً در OCPs استفاده می شوند عبارتند از لوونورژسترول، نوراتیندرول و دزوژسترول. پروژسترون متابولیسم اندکی در عبور اولیه از کبد دارد و در دیواره روده نیز متابولیزه نمی شود. فارماکوکینتیک استروژن و پروژسترون، پایه تداخلهایی است که بین OCPs و داروهای دیگر و نیز مکمل های گیاهی رخ می دهد. دو نوع تداخل بین OCPs و داروهای دیگر مشاهده می شود:

1) OCPs بعنوان داروهایی که تحت تاثیر داروی دیگری قرار می گیرند.

2) OCPs بعنوان داروهایی که متابولیسم داروهای دیگر را تحت تاثیر قرار می دهند.

قرصهای ضد بارداری خوراکی بعنوان داروی اثرپذیر:

تعدادی از داروها متابولیسم OCPs را تحت تاثیر قرار میدهند. این داروها، سطح استروژن یا پروژسترون را در بدن افزایش یا کاهش می دهند. وقتی سطح این هورمونها تحت تاثیر قرار می گیرد عوارض ناخواسته مختلفی از بارداری ناخواسته تا کاهش متابولیسم OCPs ممکن است رخ دهد.

اثر داروها و مکمل ها بر روی غلظت OCPs:

دارو	اثر بر روی غلظت OCP	سطح تداخل
آموکسی سیلین	کاهش	NRG
آمپی سیلین	کاهش	HH3,E2
کاربامازپین	کاهش	HH3,E3
اتوسوکسماید	کاهش	NRG
فلبامات	کاهش	HH3

HH3,E2	کاهش	گریزئوفلووین
NRG	کاهش	مترونیدازول
HH3	کاهش	مدافینیل
E1	کاهش	نوپراپین
HH3	کاهش	اکس کاربازاپین
NRG	کاهش	پنی سیلین
HH3,E2	کاهش	فتوباریتال
HH3,E3	کاهش	فنی توئین
NRG	کاهش	پریمیدون
HH3,E1	کاهش	ریفامپین
HH3	کاهش	ریتوناویر
HH3	کاهش	علف جای
HH3,E2	کاهش	تتراسایکلین ها
HH3	کاهش	توپیرامات
HH3,E3	کاهش/افزایش	کوتریموکسازول
HH4,E3	افزایش	استامنیوفن
NRG	افزایش	آتورواستاتین
NRG	افزایش	بابونه
NRG	افزایش	دیلتیازم
NRG	افزایش	گل گاوزبان
HH5	افزایش	فلوکونازول
NRG	افزایش	جینسینگ
HH3	افزایش	آب گریپ فروت
HH4	افزایش	ایندیناویر

NRG	افزایش	ایتراکونازول
NRG	افزایش	کتوکونازول
HH4 .E3	افزایش	نفازودون
NRG	افزایش	شیدر
NRG	افزایش	سویا
E3	افزایش	ویتامین C
NRG	افزایش / بدون تغییر	والپروئیک اسید
NRG	بدون تغییر	سیپروفلوکساسین
HH5	بدون تغییر	گاباپنتین
HH5	بدون تغییر	لاموتریزین
NRG	بدون تغییر	لوتیراستام
NRG	بدون تغییر	افلوکساسین
NRG	بدون تغییر	تیاگابین
HH5	بدون تغییر	ویگاباترین

داروهایی که متابولیسم OCPs را افزایش می دهند:

آنتی بیوتیکها: آنتی بیوتیکها با افزایش متابولیسم و کاهش اثربخشی OCPs، احتمال بارداری را افزایش می دهند. آنتی بیوتیکها معمولاً اثربخشی OCPs را کم می کنند (البته در مورد همه آنتی بیوتیکها صدق نمی کند) در بررسی مصرف همزمان و آنتی بیوتیکها، مشاهده شد که در ۱/۶٪ - ۱/۲٪ موارد روش جلوگیری از بارداری ناموفق بود که این رقم در بررسی دیگری به ۵٪ هم می رسید.

ریفامپین یکی از چند دارویی است که با القاء آنزیمی، متابولیسم OCPs را افزایش می دهد ولی داروهای دیگر مثل آموکسی سیلین، مترونیدازول و پنی سیلین نتایج متناقضی نشان داده اند. بنابراین پیشنهاد میشود در صورت مصرف این داروها از روش جلوگیری از بارداری دیگری استفاده شود. در طی چند مطالعه مشاهده شد سیپروفلوکساسین تداخل فارماکوکینتیکی با OCPs ندارد. در مورد اثر سولفامتو کسازول/ تری متوپریم بر کاهش یا افزایش غلظت OCPs تناقض وجود دارد.

داروهای ضد صرع:

داروهای ضد صرعی مثل فنی توئین، کاربامازپین و فنوباریتال در صورت مصرف همزمان با OCPS، باعث عوارضی مثل خونریزی واژینال یا بارداری ناخواسته میشوند. داروهای جدید مثل توپیرامات و فلپامات، با القاء آنزیم CYP3A4 باعث تداخل میشوند تعدادی از داروهای ضد صرع مثل گاباپنتین، لوتیراستام و لاموتریژین اثری بر کلیرانس OCPS ندارند زیرا تأثیری بر آنزیم های کبدی ندارد.

سایر داروها:

مدافینیل (داروی مورد استفاده در نارکولپسی)، یک القاءکننده آنزیمی است. تعدادی از داروهای مورد استفاده در HIV/AIDS سطح هورمونها را کاهش می دهند. مهارکننده های پروتاز، مثل ریتوناویر و نلفیناویر، هم بعنوان مهارکننده هم بعنوان القاءکننده عمل می کنند و اثر بخشی OCP را کم میکنند.

مکمل های گیاهی:

بسیاری از مردم فکر میکنند ترکیبات گیاهی، به علت طبیعی بودن، بی ضرر هستند. یکی از گیاهانی که به نظر میرسد اثر OCPS را کاهش دهد علف چای است که برای درمان افسردگی استفاده میشود. این گیاه القاءکننده CYP3A4 است و با افزایش متابولیسم هورمونها منجر به خونریزی نامنظم یا بین دوره قاعدگی میشود. بیمارانی که این گیاه را مصرف میکنند باید از روش جلوگیری از بارداری دیگری استفاده کنند.

داروهایی که متابولیسم OCPS را کاهش میدهند:

بعضی داروها با کاهش متابولیسم OCPS، می توانند منجر به بروز مشکل شوند مثلاً افزایش سطح استروژن خون ممکن است باعث تهوع، افزایش فشار خون، میگرن، تندرئس سینه ها و ادم شود. از سوی دیگر سطح بالای پروژسترون می تواند منجر به افسردگی، افزایش وزن، ریزش مو و خستگی بشود. مهارکننده های CYP3A4، مثل کتوکونازول، فلوکونازول ایتراکونازول و ایندیناویر، ممکن است سطح هورمون را افزایش دهند. نفازودن و دیلتیازم هم مهارکننده های CYP3A4 هستند که می توانند سطح استروژن را تا حد ایجاد عوارض جانبی بالا ببرند. آتورواستاتین سطح زیر منحنی (AUC) اتینیل استرادیول را ۲۰٪ افزایش می دهد. ویتامین C و استامنیوفن در دیواره دستگاه گوارش بعنوان مهارکننده رقابتی اتینیل استرادیول عمل کرده و از این طریق زیست دستیابی آنرا افزایش می دهند. همانطور که گفته شد سولفامتوکسازول/تری متوپریم ممکن است سطح استروژن خون را افزایش یا کاهش دهد.

مکمل های گیاهی:

تعدادی از ترکیبات گیاهی از جمله سویا و نوعی شبدر بعلت دارا بودن خاصیت استروژنی، اثر جانبی استروژن را افزایش می دهند و بصورت همزمان با OCPs نباید استفاده شوند. آب گریپ فروت با تاثیر بر تجزیه استرادیول و متابولیتهایش سطح پلاسمایی OCPs را افزایش می دهد. بابونه و گل گاوزبان به علت اثر مهار کنندگی CYP3A4، سطح هورمونها را در خون افزایش می دهند البته این اثر هنوز از نظر بالینی ثابت نشده است. حساسیت خانمها به تغییرات هورمونی متفاوت است خانمهای حساس باید در مصرف داروها بیشتر احتیاط کنند.

قرص های ضد بارداری خوراکی بعنوان داروی اثرگذار:

مردم معمولاً در مورد اثر داروهای دیگر بر روی OCPs نگران هستند در حالیکه OCPs هم میتوانند داروهای دیگر را از نظر غلظت خونی یا کیتیک تحت تاثیر قرار دهند. این واکنشها میتوانند اثربخشی دارو را کاهش یا سمیت دارو را افزایش بدهند.

اثر OCPs بر روی غلظت سایر داروها:

دارو	اثر بر غلظت دارو	سطح تداخل
استامنیوفن	کاهش	HH4,E3
لورازپام	کاهش	NRG
مورفین	کاهش	NRG
مکسیفلوکسالیلین	کاهش	NRG
اکسازپام	کاهش	NRG
سالیسیلیک اسید (آسپرین)	کاهش	E3
تمازپام	کاهش	NRG
ترووافلوکاسین	کاهش	NRG
وارفارین	افزایش/کاهش	HH2
آپرازولام	افزایش	HH4,E3
کافئین	افزایش	HH4,E
کلرپرومازین	افزایش	HH4,E3

HH3,E3	افزایش	سیکلو سپورین
E3	افزایش	دیازپام
HH4,E3	افزایش	ایمی پرامین
NRG	افزایش	مفنی توئین
NRG	افزایش	متیل پردنیزولون
E3	افزایش	متوپرولول
NRG	افزایش	امپرازول
HH4,E2	افزایش	پردنیزولون
HH3	افزایش	سلژیلین
HH3,E3	افزایش	تثوفیلین
NRG	افزایش	تریازولام

داروهایی که متابولیسم آنها بوسیله OCPs افزایش پیدا می کند:

افزایش متابولیسم می تواند اثربخشی دارو را کم کند. OCPs می توانند غلظت پلاسمایی استامنیوفن را کاهش دهند. این ترکیبات می توانند کنژوگاسیون (مخصوصاً گلوکورونیداسیون) را القاء کنند که کلیرانس داروهایی مثل مرفین، تامازپام و سالیسیلیک اسید را افزایش دهند. OCPs می توانند به صورت مشابه، داروهایی مثل لورازپام، اکسازپام و کلوفبرات را تحت تاثیر قرار دهند.

داروهایی که متابولیسم شان بوسیله OCPs کم می شود:

با کاهش متابولیسم دارو توسط OCPs ممکن است سمیت دارو بروز کند. متابولیسم OCPs معمولاً بوسیله داروهایی تحت تاثیر قرار می گیرد که مهارکننده یا القاءکننده CYP3A4 هستند اما OCPs خود بعنوان مهارکننده CYP3A4 عمل می کنند آلپرازولام، تریازولام و متیل پردنیزولون از همین طریق تحت تاثیر قرار می گیرند و AUC آنها افزایش پیدا میکند. همچنین OCPs اثر بنزودیازپینها را افزایش می دهند. یکی دیگر از تداخلاتی که OCPs دارند مهار CYP2C19 است. متابولیسم مرفین و امپرازول از همین طریق تحت تاثیر قرار می گیرد.

کاهش فعالیت CYP1A2، کلیرانس کافئین و تثوفیلین را به ترتیب ۵۵٪ و ۲۹٪ کاهش می دهد. مطالعات نشان داده است که غلظت سلژیلین در صورت مصرف همزمان با OCPs، تا ۲۰ برابر افزایش

پیدا می کند. این مساله به علت کاهش N- demethylation (مسیر اصلی متابولیسم سلژیلین) است. غلظت کلرپرومازین در صورت مصرف همزمان با OCPs، تا ۶ برابر افزایش می یابد. شواهد متناقضی در مورد اثر OCPs بر روی ضد انعقادهای خوراکی مثل وارفارین وجود دارد. OCPs حاوی غلظت بالایی از استروژن، با احتمال بیشتری ممکن است با وارفارین تداخل داشته باشند. کورتیکواستروئیدها، بتابلاکراهایی مثل متوپرولول، ضد افسردگی های سه حلقه ای مثل ایمی پرامین و سیکلوسپورین در مصرف همزمان با OCPs دچار افزایش غلظت پلاسمایی می شوند. بیمارانی که همزمان با OCPs داروهای مختلفی مصرف می کنند باید از نظر عوارض جانبی کاملاً بررسی شوند.

توضیح سطح تداخلات دارویی:

NRG: No rating given

HH1: Avoid combination, Risk always outweighs benefit

HH2: Usually avoid combination. Use combination only under special circumstances.

HH3: Minimize risk. Take action as necessary to reduce risk

HH5: No action needed. Evidence suggests no interaction

HH4: No action needed. Risk of adverse outcomes appears to be small

E1: Highly clinically significant. Includes drug interactions that are of great potential harm to the patient, are predictable or occur frequently and are well documented.

E2: Moderately clinically significant. Drug interactions that are of moderate potential harm to the patient are less predictable or occur less frequently, or lack complete documentation.

E3: minimally clinically significant. Drug Interactions that are of little potential harm to the patient, have variable predictability or occur infrequently, or have little documentation

E4: Not clinically significant. Although these drug interactions may occur, documentation may be based on theoretical considerations or the resulting effects of the interactions are not clinically significant, and no adverse effects would be anticipated.

پره اکلامپسی - اکلامپسی

اختلالات افزایش فشارخون ناشی از بارداری، از علل اصلی بیماری و مرگ و میر مادر و نیز قبل از تولد در سراسر جهان است و علت ۱۵٪ مرگهای مادران را در آمریکا تشکیل می دهد. پره اکلامپسی (preeclampsia) یک اختلال دوران بارداری است که با افزایش فشارخون

(BP>140/90 mmHg) و پروتئینوری بارز (پروتئین در ادرار $300\text{mg}/24\text{h}$) مشخص میشود و بعد از هفته بیستم بارداری ایجاد میشود. ۸-۲ درصد بارداریها همراه با پره اکلامپسی است و مادر را در معرض ریسک ایجاد اکلامپسی، ادم ریوی، نارسایی کلیه، خونریزی کبدی، خونریزی مغزی، جداسدن زودرس جفت، انعقاد منتشر داخل عروقی و مرگ قرار می دهد. پره اکلامپسی ریسک هیپوکسی، اسیدوز، کندی رشد، مرگ و یا نارس بودن جنین را افزایش می دهد. در طول بارداری، افزایش فشارخون مزمن (chronic hypertension) بصورت زیر تعریف میشود: افزایش فشارخون (BP>140/90 mmHg) که از قبل از بارداری یا پیش از هفته ۲۰ حاملگی شروع شده و ادامه داشته است. مهمترین ریسکهایی که یک خانم باردار مبتلا به فشارخون مزمن با آن مواجه است شامل پره اکلامپسی و جداسدن زودرس جفت است در حالیکه ریسک بیماری یا مرگ و میر برای جنین نیز بالا می باشد. نشان داده شده است زنانی که بمدت طولانی دچار فشارخون بالا بوده اند (حداقل ۴ سال قبل از بارداری) نسبت به زنانی که بمدت کمتری دچار افزایش فشارخون بوده اند با احتمال بیشتری دچار پره اکلامپسی میشوند.

فشارخون دوران بارداری (gestational hypertension) در زنانی دیده میشود که قبلاً فشارخون نرمال داشته اند و بعد از هفته ۲۰ بارداری دچار افزایش فشارخون شده اند ولی سایر علائم پره اکلامپسی را ندارند. برخلاف پره اکلامپسی و فشار خون مزمن دوره بارداری، فشارخون دوره بارداری حتی بدون دارو درمانی، عوارض جانبی مهمی بروز نمی دهد.

پاتوژنز:

محرک جفتی: در طول چند دهه گذشته، تحقیقات گسترده ای برای روشن کردن مکانیسم پره اکلامپسی انجام شده است ولی علت آن هنوز ناشناخته است. از آنجا که پره اکلامپسی با زایمان درمان می شود (زمان خارج شدن جنین و جفت) مطالعات گسترده ای در مورد نقش جفت بر روی پره اکلامپسی در حال انجام است.

در طول سه ماهه اول و دوم بارداری، شریانهای ماریچی در بستر جفت، یک فرایند تغییر دو مرحله ای دارند که باعث می شود عروق از حالت عضلانی با دیواره ضخیم به صورت عروقی با فشار پایین و جریان بالا تغییر پیدا کنند. در مرحله بعد از طریق تهاجم سلولهای تروفوبلاست جفت به این شریانها فرایند تغییرات تکمیل میشود. با این تغییرات، عروق می توانند یک افزایش ۱۰ برابری در جریان خون رحم را تحمل کنند. بعضی از محققین مهار تروفوبلاست برای ایجاد تغییر در شریانهای ماریچی را به

ایجاد پره اکلامپسی ارتباط داده اند. یکی از عللی که ممکن است در این نقص تروفوبلاستها نقش داشته باشد این است که تروفوبلاست، مولکولهایی را که برای چسبیدن به سلول لازم است مثل *cadherin*، *integrin* و... را تولید نمی کند علت دیگری که برای ناتوانی تروفوبلاست در ایجاد تغییر در شریانهها حدس زده میشود این است که آنتی ژنهای خارجی جدید که از اسپرم پدر مشتق شده اند یک پاسخ ایمنولوژیک در بدن مادر القاء میکنند.

نتایج کاهش جریان خون جفت: نقص در تغییر مدل جریان ماریچی که در زنان با پره اکلامپسی مشاهده شده است منجر به کاهش جریان خون جفت می شود و در نتیجه تولید فاکتورهای سیتوتوکسیک که عملکرد سلول اندوتلیال را تعدیل می کنند آغاز می شود. اختلال در عملکرد سلول اندوتلیال میتواند خیلی از موارد مشاهده شده در زنان مبتلا به پره اکلامپسی را توضیح دهد. فعالسازی فرایند پروسه انعقاد، از دست دادن پروتئین سرم و افزایش در نفوذ پذیری اندوتلیال مویرگی می تواند منجر به افزایش ادم بافتی شود. چند عضو بدن بیشتر، تحت تأثیر منفی پره اکلامپسی قرار میگیرند از جمله CNS (سر درد و تشنج)، ریه (ادم) و کبد (بصورت درد ربع فوقانی راست و درد اپی گاستر مشخص می شود).

بعلاوه کاهش حجم پلاسمایی ناشی از پره اکلامپسی، ممکن است ریسک تأخیر رشد داخل رحمی جنین را افزایش دهد. همچنین اختلال در سلولهای اندوتلیال، می تواند منجر به کاهش در سنتز پروستاگلینین (PGI_2) و نیتریک اکسید (NO) و افزایش آزاد سازی ترومبوسان بوسیله پلاکتهای فعال شده شود. عدم تعادل در نسبت ترومبوسان به PGI_2 می تواند خانمهای مبتلا به پره اکلامپسی را مستعد انقباض عروقی سیستمیک یا موضعی کند. همچنین اختلال در عملکرد سلولهای اندوتلیال می تواند منجر به تسهیل در تولید آنتی ژن فاکتور VIII و فیبرونکتین سلولی شود. این ترکیبات در ایجاد اندوتلیوزیس گلوومرولی و القاء پروتئینوری مؤثر هستند. در کنار القاء اختلال در عمل سلول اندوتلیال، ممکن است کاهش جریان خون جفتی، منجر به ترشح هیدروژن پراکسید و آنیون سوپراکسید شود. آنیون سوپراکسید می تواند تولید و انتشار پراکسید چربی را تحریک کند و نسبت پراکسید چربی به ویتامین E را زیاد کند. این افزایش ممکن است همراه با کاهش سنتز PGI_2 و آسیب به سلول اندوتلیال باشد. تصور میشود پراکسیدهای چربی با تحریک سنتز ترومبوسان، منجر به عدم توازن در نسبت ترومبوسان به PGI_2 می شوند. تغییرات نسبت پراکسید چربی به ویتامین E و نسبت ترومبوسان به

PGI₂ ممکن است عامل ایجاد علائم پره اکلامپسی باشد. (افزایش مقاومت عروق سیستمیک، کاهش حجم پلاسما، کاهش برون ده قلب و ترمبوز)
ژنتیک:

امروزه، دانشمندان چندین ژن دخیل در پره اکلامپسی را کشف کرده اند مثل ژنهای کد کننده: Superoxide dismutase, angiotensinogen variant T235, HLA - DR4, methylene – tetrahydrofolate reductase, TNF&, endothelial nitric oxide synthetase, factor V leiden از آنجا که اطلاعات حاصل از مطالعات مختلف تناقضاتی دارند، احتمال دارد که فاکتورهای ژنتیکی و محیطی مختلفی در مستعد کردن خانمها برای ابتلا به پره اکلامپسی نقش داشته باشند نه یک ژن منفرد و خاص.

تشخیص:

علاوه بر فشارخون بالا و پروتئینوری، ادمی که اخیراً ایجاد شده باشد نیز از، علائم کلیدی پره اکلامپسی است. علائم دیگر شامل سردرد، تاری دید، و درد شکم می باشد.

عوارض پره اکلامپسی:

- ۱- افزایش شدید فشارخون (SBP>160mmHg یا DBP>110mmHg)
- ۲- پروتئینوری شدید
- ۳- ادم ریوی
- ۴- همولیز، افزایش آنزیمهای کبدی، کاهش پلاکت (HELLP syndrome)
- ۵- نارسایی کبدی
- ۶- ترومبوسیتوپنی
- ۷- اختلال CNS (تاری دید، سردرد شدید)
- ۸- اتساع کپسول کبدی (درد ربع فوقانی راست شکم یا درد اپی گاستر)
- ۹- اکلامپسی
- ۱۰- الیگوری
- ۱۱- نارسایی کلیه
- ۱۲- آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتی

کارایی داروهای مختلف در پیشگیری از پره اکلامپسی:

کلسیم: عقیده بر این است که کلسیم واکنش پذیری عضله صاف را با کاهش آزاد سازی هورمون پاراتیروئید و کلسیم داخل سلولی کاهش میدهد. همچنین تصور میشود کلسیم از طریق پپتید مربوط به ژن کلسی تونین (یک ترکیب وازودیلاتور) نیز در کاهش واکنش پذیری عضله صاف مؤثر است. البته در مطالعات بالینی انجام شده نتایج مختلفی از اثر کلسیم بر پره اکلامپسی بدست آمده است.

دوز کم آسپرین: آسپرین با دوز کم (۶۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز) به مدت طولانی به عنوان پیشگیری کننده از پره اکلامپسی مطرح بوده است اگرچه کاهش اندکی در میزان پره اکلامپسی مطرح بوده است. اگرچه یک کاهش اندکی در میزان پره اکلامپسی بویژه در زنان سالم حامله دیده شده ولی از نظر آماری معنی دار نبوده است و ازسوی دیگر باعث افزایش دکولمان جفت گردیده است از این جهت پیشنهاد شده که اگرچه مصرف روتین آسپرین در زنان حامله ممکن است مناسب نباشد ولی در زنان با ریسک بالای ایجاد پره اکلامپسی میتواند مفید باشد.

منیزیم: منیزیم از طریق شل کردن عضلات صاف عروقی باعث وازودیلاسیون و کاهش ایسکمی مغزی شده و با بهبود عملکرد اندوتلیال و پروفیوژن میکروواسکولار پرفیوژن موضعی را افزایش میدهد و با کاهش ورود کلسیم به داخل نرونها، آسیب نرونی را کاهش میدهد سولفات منیزیم باعث کاهش واضح ریسک اکلامپسی و نیز کاهش در میزان مرگ و میر مادران و جدا شدن زودرس جفت میشود.

دیورتیک ها: این داروها دم را کاهش می دهند. البته چون خانمهای مبتلا به پره اکلامپسی معمولاً دچار کاهش حجم خون هستند ممکن است بر اثر مصرف دیورتیک بطور واکنشی دچار انقباض عروقی شده و مشکلات بیمار را تشدید نمایند. همچنین این داروها در خانمهایی که جریان خون جفت رحمی آنان کاهش یافته (پره اکلامپسی و کاهش رشد داخل رحمی جنین) کنترادیکه می باشند.

مهارکننده های ACE: اگرچه دوز پائین مهارکننده های ACE کوتاه اثر (مثل کاپتوپریل) ممکن است همودینامیک مادر را بهبود بخشند ولی این داروها فقط باید در کسانی مصرف شوند که به سایر وازودیلاتورها مقاوم هستند زیرا ACE inhibitors باعث افزایش ریسک کاهش مایع آمنیوتیک (oligohydraminos) می شوند و از سوی دیگر مصرف آنها نیز در حاملگی مجاز نیست.

سایر ترکیبات:

آسیرین، روی، روغن ماهی، ویتامین E و C نیز برای جلوگیری از پره اکلامپسی پیشنهاد شده ولی در مطالعات مختلف اثرات متناقضی از آنها مشاهده شده است و تحقیقات بیشتری برای اثبات اثر این ترکیبات و توصیه به مصرف آنها جهت پیشگیری از اکلامپسی و پره اکلامپسی لازم است.

درمان فشارخون بالا در پره اکلامپسی:

تصمیم برای شروع درمان فشارخون بالا، بستگی به فشارخون بیمار مبتلا به پره اکلامپسی دارد چون وقتی $DBP > 110 \text{ mmHg}$ شود ریسک مشکلات قلبی - عروقی و مغزی بسیار بالا می رود. در مورد سطحی از فشار خون که باید درمان شروع شود نظرات مختلفی وجود دارد مثلاً $NHBPEP^a$ پیشنهاد میکند در بیمارانی که $DBP = > 105 \text{ mmHg}$ است و یا $SBP > 160 \text{ mmHg}$ است، درمان فشارخون شروع شود و در بالغین جوان اگر قبلاً $DBP > 75 \text{ mmHg}$ بوده است باید درمان فشارخون در $DBP > 10 \text{ mmHg}$ شروع شود.

هدف درمان فشارخون باید جلوگیری از ایجاد مشکلات قلبی و مغزی بوسیله پایین آوردن فشارخون به اندازه کافی باشد بصورتی که جریان خون رحم و جفت را به خطر نیاندازد فشارخون نهایی که $NHBPEP$ برای درمان پیشنهاد میکند $100 - 140/90 - 130 \text{ mmHg}$ می باشد.

a: National High Blood Pressure Education Program

b: Clinical Resource Efficiency Support Team

هیدرالازین:

علیرغم وجود شواهد اینکه لابتالول و نیفیدپین اثر ضد فشارخونی بهتری دارند ولی هیدرالازین (فرم وریدی) شایعترین درمان فشارخون بالا در خانم های مبتلا به پره اکلامپسی است. از آنجا که هیدرالازین یک گشاده کننده قوی عروق است ریسک کاهش جریان خون رحم و جفت را بالا می برد از این جهت بعضی پزشکان با افزایش حجم پلاسما سعی در جلوگیری از ایجاد مشکل جنین، دارند.

لابتالول:

لابتالول (فرم وریدی) داروی خط دوم درمان فشارخون شدید در خانمهای مبتلا به پره اکلامپسی است و در مواردی که با هیدرالازین به فشارخون هدف نرسیم استفاده می شود. این دارو از آنجا که آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده بتا است در بیماران مبتلا به آسم یا نارسایی احتقانی قلب نباید استفاده شود

نیفدیپین:

نیفدیپین معمولاً جهت درمان بیماری‌هایی که فشارخون آنها با لابتالول و هیدرالازین به اندازه کافی کنترل نشده در نظر گرفته می‌شود. FDA، به دلیل ریسک کاهش شدید فشارخون، نیفدیپین کوتاه اثر (کپسول زیر زبانی) را برای استفاده در اورژانس‌های فشارخون تأیید نکرده است. به علت کاهش جریان خون جفتی رحمی ناشی از کاهش شدید فشار خون، مصرف نیفدیپین خوراکی به زیر زبانی ترجیح داده می‌شود. جداول زیر نحوه درمان فشار خون در پره اکلامپسی را بر اساس دو مرجع مختلف نشان می‌دهند:

نحوه درمان فشار خون در پره اکلامپسی بر اساس مرجع CREST

رژیم درمانی	دارو	
۱۰mg وریدی آهسته، دوزهای بعدی: ۵mg وریدی هر ۲۰ دقیقه، اگر با دوز بلوس اثر پایداری مشاهده نشد ۲ mg/h انفوزیون کنید (دوز را می‌توان به میزان ۰/۵ mg/h افزایش داد. دوز معمول 2-20 mg/h است)	هیدرالازین	رده اول
با 50mg وریدی آهسته آغاز کنید در صورت نیاز بعد از ۲۰ دقیقه تکرار کنید یا انفوزیون وریدی را بمیزان ۴۰ mg/h شروع کنید. دوز را هر نیم ساعت به میزان نیاز افزایش دهید تا دوز ماکزیمم ۱۶۰mg/h	لابتالول	رده دوم
مصرف خوراکی دارو ترجیح داده می‌شود: ۱۰mg خوراکی. وضعیت و ضربان قلب جنین را پایش کنید.	نیفدیپین	رده سوم

نحوه درمان فشار خون در پره اکلامپسی بر اساس مرجع NHBPEP

رژیم درمانی	دارو	
با ۵mg وریدی یا ۱۰mg عضلانی شروع کنید. اگر به فشارخون هدف نرسیدید هر ۲۰ دقیقه (۱۰-۵) تکرار کنید. اگر در مجموع با ۲۰mg وریدی یا ۳۰mg عضلانی به فشارخون هدف نرسیدید داروی دیگری را امتحان کنید.	هیدرالازین	رده اول
با ۲۰mg وریدی بلوس شروع کنید. اگر به فشارخون هدف نرسیدید بعد از ۱۰ دقیقه ۴۰mg و نهایتاً ۸۰mg هر ۱۰ دقیقه تا دو دوز. اگر اثر بخش نبود داروی دیگری را امتحان کنید.	لابتالول	رده دوم
۱۰mg و در صورت نیاز نیم ساعت بعد تکرار شود.	نیفدیپین	رده سوم
بندرت لازم است. در صورتی که داروهای قبلی جواب نداد استفاده کنید. با دوز ۲۰mcg/kg/min شروع کنید تا ماکزیمم ۵ mcg/kg/min	نیتروپروساید سدیم	رده چهارم

REFERENCE: US. Pharmacist

سوالات برگزیده:

- ۱- کدامیک ممکن است در صورت مصرف همزمان با OCPs منجر به بارداری ناخواسته شود؟
الف) ریفامپین (ب) استامنیوفن (ج) دیلتیازم (د) گل گاوزبان
- ۲- کدام داروی ضد صرع اثری بر روی OCPs ندارد؟
الف) فنی توئین (ب) کاربامازپین (ج) گاباپنتین (د) فنوباریتال
- ۳- اثر علف جای بر روی OCPs چیست؟
الف) القاء CYP3A4 و افزایش متابولیسم (ب) بارداری ناخواسته
ج) مهار CYP3A4 و کاهش متابولیسم (د) الف و ب
- ۴- کدامیک از عوارض کاهش متابولیسم ocps نمی باشد؟
الف) افزایش فشارخون (ب) میگرن (ج) ادم و تهوع (د) هیچکدام
- ۵- کدامیک از داروهای زیر زیست دستیابی ocps را از طریق تأثیر در دستگاه گوارش افزایش میدهند؟
الف) کتوکونازول (ب) ویتامین C (ج) نفازودن (د) دیلتیازم
- ۶- OCPs با کدام یک از داروهای زیر اثر متقابل بر روی فارماکوکینتیک همدیگر دارند؟
الف) استامنیوفن (ب) لورازپام (ج) متیل پردنیزولون (د) تتوفیلین
- ۷- OCPs از چه راهی متابولیسم داروهای دیگر را تحت تأثیر قرار میدهند؟
الف) القاء کتزوگاسیون (ب) اثر بر CYP3A4 (ج) اثر بر CYP2C19 (د) هر سه مورد
- ۸- کدام گزینه صحیح است؟
الف) عدم بروز تغییر در حالت عروق و در نتیجه کاهش جریان خون جفت عامل پره اکلامپسی است
ب) تغییرات عروق در دوران بارداری باعث افزایش ۱۰ برابری در جریان خون رحم می شود
ج) CNS، ریه و کبد بیشتر تحت تأثیر منفی پره اکلامپسی قرار می گیرند (د) هر سه مورد
- ۹- کدامیک از علائم پره اکلامپسی است؟
الف) فشارخون بالا (ب) پروتئینوری (ج) ادم (د) هر سه مورد
- ۱۰- کدامیک از داروهای زیر خط اول درمان فشار خون در پره اکلامپسی است؟
الف) هیدرالازین (ب) نیتروپروساید سدیم (ج) نیفیدپین (د) لابتالول