

# مقایسه اثر بخشی تجویز آسپرین در دو ساعت متفاوت از شبانه روز بر میانگین فشار خون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پره اکلامپسی

## چکیده:

مقدمه و هدف: فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی یکی از عوامل مهم ایجاد عوارض مادری و جنینی و دومین علت مرگ مادری می‌باشند. هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی تجویز آسپرین در دو ساعت متفاوت از شبانه روز بر میانگین فشارخون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پره اکلامپسی بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز بر روی ۶۴ زن در معرض خطر پره اکلامپسی انجام شد. بیماران به روش آسان مبتنی بر هدف انتخاب شدند. سپس به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند؛ گروه کنترل ۱ دارونما را هنگام صبح، گروه کنترل ۲ دارونما را قبل از خواب شبانه‌گاهی، گروه آزمایش ۱، ۱۰۰ میلی‌گرم آسپرین هنگام صبح و گروه آزمایش ۲، ۱۰۰ میلی‌گرم آسپرین قبل از خواب شبانه‌گاهی دریافت می‌کردند. این مداخله دارویی از هفته ۱۲ تا ۱۶ آغاز و تا هفته ۳۲ حاملگی ادامه یافت. دستگاه مانیتورینگ ثبت کننده فشارخون قبل و بعد از شروع مصرف دارو پایان هر ماه یکبار به مدت ۲۴ ساعت تا زمان زایمان فشارخون بیماران را ثبت نمود. اطلاعات بالینی افراد در فرم‌های مخصوص ثبت و جمع‌آوری گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** محدوده سنی افراد شرکت کننده در مطالعه ۱۷-۲۴ سال با میانگین  $21/71 \pm 5/87$  بود. میانگین فشارخون سیستول افراد در زمان شروع مطالعه  $106/2 \pm 4/93$  و میانگین فشارخون دیاستول آنان  $61/9 \pm 5/37$  میلی‌متر جیوه محاسبه شد. تغییرات میانگین فشارخون ۲۴ ساعته افراد مورد بررسی در گروهی که آسپرین را قبل از خواب شبانه‌گاهی مصرف نمودند، در طول دروه بارداری به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های کنترل و گروهی که آسپرین را در صبح مصرف نمودند، بود ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد، تأثیر مصرف آسپرین در ساعات شبانه‌گاهی در مقایسه با مصرف آن در صبح و همچنین در مقایسه با دارونما بر کاهش فشارخون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پره اکلامپسی بیشتر است.

**واژه‌های کلیدی:** آسپرین، فشارخون، حاملگی، پره اکلامپسی

خدیجه ابدالی\*

رزیتا تقی زاده\*\*

صدیقه عمویی\*\*\*

سید حمید رضا طباطبایی\*\*\*\*

\*کارشناس ارشد مامایی، مربی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پرستاری و مامایی حضرت فاطمه(س)، گروه مامایی

\*\*کارشناس ارشد مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان زینبیه، بخش زنان

\*\*\*متخصص زنان وزایمان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه زنان

\*\*\*\*کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده بهداشت، گروه آمار حیاتی

تاریخ وصول: ۱۳۸۹/۸/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۹/۳۰

شماره ثبت در مرکز کارآزمایی‌های بالینی ایران:

IRCT138803211548N5

مؤلف مسئول: صدیقه عمویی

پست الکترونیک: sedighehamoee@gmail.com

## مقدمه

روزانه ۱۶۰۰ زن در جهان به دلیل عوارض ناشی از بارداری یا زایمان جان خود را از دست می‌دهند. بسیاری از این مرگ و میرها قابل پیشگیری هستند (۱). شایع‌ترین علت مرگ مادری فشارخون حاملگی، عفونت، خونریزی و حاملگی خارج رحمی می‌باشد. در آمریکا ۱۵ درصد از مرگ‌های مادری به علت پره اکلامپسی است (۲ و ۳). نارسایی رحمی و جفتی، کنده شدن زودرس جفت، مرگ و میر داخل رحمی، زایمان قبل از ترم، وزن کم جنین هنگام تولد، آسیب‌های برگشت ناپذیر به ارگان‌های حیاتی مادر و مرگ و میر مادری از عوارض این بیماری می‌باشند (۴).

فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی اولین بار بعد از هفته ۲۰ حاملگی اتفاق می‌افتد و نسبت به حاملگی طبیعی، کاهش حجم پلاسما، افزایش فشارخون، افزایش مقاومت عروق محیطی و کاهش محصولات آلدسترون رخ می‌دهد (۳). علت فشارخون حاملگی علی‌رغم مطالعه‌های گسترده ناشناخته است. علل احتمالی پره اکلامپسی، تهاجم غیر طبیعی جفت به عروق رحم، مسایل مربوط سیستم ایمنی و التهاب، کمبودهای تغذیه‌ای و یا تأثیرهای ژنتیکی می‌باشند (۵). در فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی، موادی از جفت آزاد می‌شوند که به سلول‌های اندوتلیال آسیب رسانده و باعث فعال شدن فاکتورهای انعقادی و افزایش ترومبوکسان A2 (تنگ کننده عروق)، افزایش حساسیت به آنژیوتانسین II و کاهش تولید

پروستاگلندین و اکسید نیتریک (گشاد کننده عروق) می‌شوند، که در مجموع باعث کاهش مکرر حجم داخل عروقی و کاهش جریان خون بافت‌ها می‌شوند (۶). درمان پره اکلامپسی علامتی است و به پیشگیری از تشنج، داروهای کاهنده فشارخون و ختم حاملگی محدود می‌شود. محققان راهکارهایی را جهت پیشگیری از پره اکلامپسی مورد بررسی قرار دادند. از جمله؛ تغییر رژیم غذایی از قبیل مصرف کلسیم، منیزیم، روی، میوه، سبزیجات، کپسول‌های روغن ماهی و محدودیت مصرف گوشت، پروتئین، چربی، فرآورده‌هایی لبنی، نمک و سایر عناصر و نیز تأثیر مشترک ویتامین ای و ث را در کاهش رادیکال‌های سمی می‌توان نام برد. به طور کلی هیچ یک از این راهکارها از دیدگاه بالینی اثربخش و کارآمد نبوده‌اند (۷ و ۸).

در حال حاضر مطالعه‌ها و کارآزمایی‌های زیادی در زمینه تأثیر آسپیرین بر کاهش محصولات ترومبوکسان A2 و برقراری تعادل پروستاگلندین و ترومبوکسان و مهار تجمع پلاکتی با مهار غیر قابل برگشت آنزیم سیکلو اکسیژناز در پلاکت‌ها صورت گرفته است (۹). در مطالعه‌هایی که بر روی فشارخون زنان باردار ۲۸ تا ۳۲ هفته انجام گرفت، نشان داده شد که زمان شروع مصرف آسپیرین برای پیشگیری کمی دیر است و زنانی که آسپیرین را قبل از هفته ۱۷ حاملگی دریافت نمودند، میزان بروز پره اکلامپسی در آنها به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش پیدا کرده است (۱۰). محققان معتقدند، آسپیرین زمانی حداکثر

پره اکلامپسی، شیوع پره اکلامپسی، تأخیر رشد داخل رحمی، تولد پیش از موعد و یا عوارض بارداری کاهش نیافته است. علت متقارب بدون نتایج این مطالعه‌ها می‌تواند تفاوت در زمان مصرف آسپیرین باشد (۱۳).

هدف این مطالعه مقایسه اثربخشی تجویز آسپیرین در دو ساعت متفاوت از شبانه روز بر میانگین فشارخون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پری اکلامپسی بود.

#### مواد و روش‌ها

این پژوهش کارآزمایی بالینی دو سوکور پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۸۷ انجام شد.

در مرحله نخست ۱۰۰ نفر زن حامله جهت شرکت در این مطالعه در نظر گرفته شدند. شرایط ورود در این مطالعه عبارت از؛ زنانی که در معرض خطر بالاتری از فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی نسبت به سایر زنان بودند، می‌باشند. این خطرها شامل؛ فشارخون و یا سابقه خانوادگی فشارخون، فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی، سابقه سقط خود به خودی، چاقی، سن زیر ۱۸ سال و بالای ۳۵ سال بودند. معیارهای خروج در این مطالعه شامل؛ هر گونه نیاز به داروهای استروئیدی، غیر استروئیدی و ضد فشارخون، بارداری چندقلویی، بیماری قلبی عروقی، بیماری مزمن دستگاه گوارش، آسم، بیماری‌های خونریزی دهنده، دیابت و یا هر بیماری غدد درون

عملکرد را دارد که درمان، قبل از لانه‌گزینی کامل جفت (۱۲ روزگی جنینی) آغازشود، اما به دلیل ریسک اختلالات جنینی و خونریزی در سه ماهه اول، بعضی محققان درمان را از هفته ۱۲ حاملگی آغاز می‌کنند (۱۱). مجرای شریانی بازممکن است در اثر مصرف دوزهای بالای آسپیرین نزدیک به زمان زایمان رخ دهد. همچنین بروز خونریزی قبل و بعد از زایمان در دوزهای بسیار بالای مصرف آسپیرین گزارش شده است (۱۲). در بررسی‌هایی که تأثیر آسپیرین با دوزهای ۸۰، ۱۰۰، ۱۵۰ میلی‌گرم و دارونما را بر روی حاملگی‌های با خطر بالا مورد مقایسه قرار دادند، دریافتند که آسپیرین خطر تولد قبل از ترم، پره اکلامپسی و سقط خود به خودی را کاهش و وزن هنگام تولد را به میزان نیم پوند افزایش می‌دهد (۱۳).

نتایج بعضی تحقیق‌ها حاکی از آن است که مصرف شبانه آسپیرین با دوز پایین (۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم) در مقایسه با سایر زمان‌های شبانه روز بر کاهش میانگین فشارخون شبانه روزی داوطلبان مراکز بهداشتی و بیماران با فشار خون خفیف، فشارخون درمان نشده و زنان حامله در معرض پره اکلامپسی مؤثر است (۱۶-۱۳). نشان داده شده است که شروع درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم آسپیرین با شروع از هفته ۱۲ تا ۱۶ حاملگی، تأثیر شگفت‌انگیزی بر کاهش میانگین فشارخون شبانه روزی بیماران داشته است (۱۰). با این حال در مطالعه دیگری با تعداد نمونه بیش از ۱۳۰۰۰ زن در معرض خطر

ریز مانند پرکاری تیروئید و یا عدم تحمل به دستگاه مانتورینگ فشارخون شبانه‌روزی بودند.

از ۱۰۰ نفری که در مرحله نخست شرایط ورود را داشتند ۳۶ نفر به دلایل مختلف از قبیل؛ ۸ مورد سقط خود به خودی، ۸ مورد خروج از مطالعه بعد از اولین ملاقات به دلیل عدم تحمل به دستگاه مانتورینگ، ۷ نفر فراموشی در مصرف بیشتر از ۶ عدد قرص در ماه، ۸ نفر کمتر از ۴ نمودار میانگین فشارخون و ۵ نفر به دلیل عدم فعالیت معمول در روز اندازه‌گیری فشارخون از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۶۴ نفر به روش آسان مبتنی بر هدف وارد مطالعه شده و به صورت تخصیص تصادفی با طرح بلاکینگ به چهار گروه مساوی تقسیم‌بندی شدند. این گروه‌ها شامل؛ گروه کنترل ۱ که دارونما را هنگام صبح، گروه کنترل ۲ که دارونما را قبل از خواب شبانه‌گاهی، گروه آزمایش ۱ که ۱۰۰ میلی‌گرم آسپیرین هنگام صبح و گروه آزمایش ۲ که ۱۰۰ میلی‌گرم آسپیرین قبل از خواب شبانه‌گاهی مصرف نمودند، بودند.

از تمام داوطلبین قبل از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. جهت بررسی فشارخون اولیه بیماران قبل از ورود به مطالعه دستگاه مانتورینگ ۲۴ ساعته (ساخت آلمان) به بازوی بیمار که کارایی کمتری داشت بسته شد. الگوی دستگاه ثبت‌کننده فشارخون بر اساس زمانی بود که به وسیله برنامه نرم‌افزار کامپیوتر در حافظه آن منتقل شده بود (۱۷). در این مطالعه ثبت‌کننده، هر ربع ساعت در طول روز و هر نیم ساعت در طول شب، اقدام به ثبت

فشارخون بیماران می‌نمود، ضمناً به بیمار آموزش داده می‌شد در طول ۲۴ ساعت ارزیابی فشارخون استراحت و فعالیت وی مطابق معمول هر روز بوده و خواب شب کمتر از ۶ و بیشتر از ۱۲ ساعت نباشد، بیماران از هیچ دارویی در طول مطالعه استفاده نکردند و در صورت احساس درد در قسمت‌های مختلف بدن با پزشک متخصص مشورت کرده و در صورت لزوم از استامینوفن استفاده نمودند. بعد از ۲۴ ساعت بیماران مراجعه نموده، اطلاعات دستگاه ثبت‌کننده به کامپیوتر مادر منتقل و به صورت نمودارهای متعدد پرینت گرفته شد. طبق آخرین تعریف انجمن فشارخون آمریکا در سال ۲۰۰۴، میانگین فشارخون ۲۴ ساعته بیش از ۱۳۵/۸۵ میلی‌متر جیوه یا میانگین فشارخون‌های روزانه بیش از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه یا میانگین فشارخون‌های شبانه بیش از ۱۲۰/۷۵ میلی‌متر جیوه به عنوان افزایش فشارخون تلقی می‌گردد (۱۹).

در صورت افزایش فشارخون در هنگام ورود و در طی مطالعه، بیماران از مطالعه خارج شدند. سپس نمونه‌ها به فردی که مسئول تحویل دارو بوده و از نوع دارو در هر بسته و زمان مصرف اطلاع نداشت، ارجاع داده می‌شدند. هر نمونه داروی مورد نیاز برای یک ماه (حدوداً ۳۰ عدد) با دستور مصرف روزی یکبار را از مسئول دارو دریافت می‌نمود و ماه بعد مجدداً پس از مانتورینگ ۲۴ ساعته فشارخون، بسته بعدی دارو را دریافت می‌کرد. این روند تا هفته ۳۲ حاملگی طبق روش بالا اجرا شد. در صورتی که

۸۵ - ۴۹ کیلوگرم با میانگین  $65/70 \pm 8/52$ ، شاخص تودهٔ بدنی بین  $18/72-28/33$  کیلوگرم بر متر مربع با میانگین  $25/33 \pm 3/31$ ، فشارخون سیستول بین  $97/45-120/25$  میلی‌متر جیوه با میانگین  $106/20 \pm 4/92$  و فشارخون دیاستول بین  $73/45 - 52/04$  میلی‌متر جیوه با میانگین  $61/90 \pm 5/37$  بوده است. از ۶۴ نمونه تحت مطالعه، ۲۳ مورد نخست‌زا و ۴۱ مورد حاملگی دوم به بعد بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهد گروه‌ها از نظر مشخصات دموگرافیک و همچنین از لحاظ تعداد بارداری تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ( $p > 0/05$ ).

نتایج مقایسه فشار خون سیستول و دیاستول در زمان‌های بررسی شده در گروه‌های چهار گانه در جدول ۱ نشان داده شده است.

برای گروه‌های آزمایش ۱ و کنترل ۱، که به ترتیب ۱۰۰ میلی‌گرم آسپرین و دارونما را در صبح مصرف نمودند، میزان تغییرات میانگین ۲۴ ساعته فشارخون سیستول و دیاستول در طول بارداری مشابه بوده و در هیچ زمانی از بارداری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p > 0/05$ ).

میانگین فشارخون سیستول در گروه آزمایش ۲ در مقایسه با گروه کنترل ۲، در تمام طول بارداری تفاوت آشکاری داشت. میانگین فشارخون گروه آزمایش ۲ در مقایسه با گروه کنترل ۲، در هفته ۳۲ (بعد از درمان) به میزان  $12/14$  و هفته ۴۰ (بعد از

بیماری بیش از ۶ عدد قرص را فراموش کرده یا مصرف نمی‌نمود، از مطالعه حذف می‌شد. حداقل داروی مورد نیاز برای هر نمونه ۱۲۰ و حداکثر ۱۵۰ عدد (با توجه به سن حاملگی هنگام ورود) بود. این مداخله دارویی از هفته ۱۲ تا ۱۶ آغاز و تا هفته ۳۲ حاملگی ادامه یافت. البته دستگاه ثبت‌کننده فشارخون هر ماه یکبار به مدت ۲۴ ساعت تا زمان زایمان (قطع دارو) فشارخون بیماران را ثبت نمود. هر بیمار در طول بارداری ۷ بار تحت مانیتورینگ ۲۴ ساعته فشارخون قرار گرفت.

ابزار گردآوری داده‌ها شامل فرم پرسشنامه‌ای و دو عدد دستگاه مانیتورینگ ۲۴ ساعته فشار خون بود. فرم پرسشنامه شامل دو بخش بود: بخش اول شامل خصوصیات پایه (دموگرافیک و سابقه بیماری‌ها) و بخش دوم اطلاعات مربوط به ثبت ماهانه مراقبت‌های بهداشتی و میانگین فشارخون ۲۴ ساعته ماهانه بود. داده‌های اولیه ثبت فشارخون مربوط به هر گروه، جهت خروج مقادیر پرت و اشتباهات اندازه‌گیری با روش‌های آماری مورد تصحیح قرار گرفتند.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS<sup>(۱)</sup> و آزمون آماری آنالیز واریانس<sup>(۲)</sup> تجزیه و تحلیل شدند.

## یافته‌ها

محدودهٔ سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه بین ۱۷-۴۲ سال با میانگین  $28/71 \pm 5/87$ ، وزن نمونه‌ها بین

1-Statistical Package for Social Sciences  
2-ANOVA

فشارخون دیاستول در گروه آزمایش ۲، در طول بارداری سیر نزولی داشت همچنین، فشارخون دیاستول نیز در گروه‌های آزمایش ۱ و کنترل ۱ و ۲ در طول بارداری سیر صعودی داشت.

### بحث و نتیجه گیری

بررسی‌ها نشان دادند که مصرف شبانه آسپیرین در مقایسه با سایر زمان‌های شبانه روز بر کاهش فشارخون مؤثر است (۲۰ و ۱۸). هدف از این مطالعه مقایسه اثربخشی آسپیرین در دو ساعت متفاوت از شبانه روز بر میانگین فشارخون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پری‌اکلامپسی بود.

قطع درمان ۱۲/۱۲ میلی‌متر جیوه کاهش یافت که این تفاوت معنی‌دار بود ( $p < 0.001$ ).

میانگین فشارخون دیاستول گروه آزمایش ۲ در مقایسه با گروه کنترل ۲، از هفته ۲۸ بارداری از لحاظ آماری تفاوت آشکاری داشته است. میانگین فشارخون دیاستول در گروه آزمایش ۲ در هفته ۳۲ (بعد از درمان) به میزان ۱۱/۶۹ و در هفته ۴۰ (قطع درمان) ۹/۰۴ میلی‌متر جیوه کاهش یافت و این تفاوت معنی‌دار بود ( $p < 0.001$ ).

فشارخون سیستول در گروه آزمایش ۲، از ماه دوم درمان سیر نزولی داشته است، اما فشارخون سیستول در گروه‌های آزمایش ۱ و کنترل ۱ و ۲ در طول بارداری سیر صعودی داشتند.

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار فشارخون ۲۴ ساعته سیستول و دیاستول ماهانه بر حسب میلی‌متر جیوه، در دو ساعت متفاوت از شبانه روز در چهار گروه مورد مطالعه

گروه	آزمایش ۱	کنترل ۱	آزمایش ۲	کنترل ۲	سطح معنی‌داری
زمان بارداری (هفته)					
فشار خون سیستول:					
۱۲- ۱۶	۱۰۴/۹۵±۳/۸۳	۱۰۶/۷۴±۲/۸۶	۱۰۶/۴۴±۷/۰۶	۱۰۶/۶۹±۴/۶۱	۰/۷۱۰
۲۰	۱۰۸/۰۹±۶/۲۱	۱۰۹/۲۷±۷/۴۲	۱۰۱/۰۹±۵/۳۳	۱۰۸/۵۶±۵/۲۵	۰/۰۰۱
۲۴	۱۱۰/۲۵±۶/۸۶	۱۱۱/۳۲±۶/۳۲	۱۰۱/۵۲±۴/۷۲	۱۱۲/۱۲±۴/۱۲	۰/۰۰۱
۲۸	۱۱۱/۸۴±۴/۸۴	۱۱۰/۲۶±۵/۲۶	۱۰۳/۲۸±۹/۰۲	۱۱۱/۳±۴/۳۳	۰/۰۰۱
۳۲	۱۱۲/۱۳±۵/۱۴	۱۱۲/۶۲±۶/۲۱	۹۷/۹۵±۱۱/۶۴	۱۱۱/۰۹±۷/۰۹	۰/۰۰۱
۳۶	۱۱۲/۳۹±۳/۳۹	۱۱۱/۰۴±۵/۰۴	۱۰۲/۲۶±۵/۰۸	۱۱۲/۰۸±۲/۴۸	۰/۰۰۱
۴۰	۱۱۳/۹۹±۳/۳۹	۱۱۳/۲۶±۶/۱۲	۱۰۱/۹۲±۵/۳۳	۱۱۴/۰۴±۳/۲۲	۰/۰۰۱
فشارخون دیاستول:					
۱۲- ۱۶	۶۱/۰۴±۳/۹۷	۶۲/۶۸±۶/۸۹	۶۱/۸±۵/۶۴	۶۲/۱±۴/۹۶	۰/۸۶۱
۲۰	۶۴/۹۸±۵/۴۲	۶۴/۴±۵/۸	۵۸/۷۴±۱۰/۲	۶۴/۵۰±۶/۳۲	۰/۰۵۴
۲۴	۶۵/۱۴±۵/۰۶	۶۶/۷۱±۹/۷۱	۶۰/۶۸±۸/۳۹	۶۶/۵۴±۶/۶۹	۰/۱۰۳
۲۸	۶۸/۴۱±۷/۶	۶۸/۰۳±۴/۸۹	۵۷/۴۸±۹/۰۴	۶۷/۸۴±۷/۹۳	۰/۰۰۱
۳۲	۶۷/۴۲±۶/۹۶	۶۸/۲۱±۸/۱	۵۶/۶۸±۸/۱۵	۶۸/۳۱±۶/۶۶	۰/۰۰۱
۳۶	۶۷/۶±۵/۴۳	۶۷/۸۳±۷/۸۶	۵۷/۸۶±۵/۶۳	۶۸/۲۸±۴/۱۱	۰/۰۰۱
۴۰	۷۰/۳۱±۳/۲	۶۹/۴۶±۶/۴۷	۵۹/۴۵±۴/۶۱	۶۸/۴۸±۳/۷۴	۰/۰۰۱

آسپیرین را قبل از خواب مصرف کردند، فشار خون تا هفته ۳۲ بارداری کاهش یافته و پس از قطع درمان فشارخون همچنان در سطح پایین باقی مانده و افزایشی نداشته است. این مسئله می‌تواند نشان دهنده تأثیر طولانی مدت مصرف آسپیرین قبل از خواب شبانه‌گاهی بعد از قطع درمان باشد.

مکانیزم کنترل فشارخون به وسیله مصرف آسپیرین قبل از خواب شبانه‌گاهی، هنوز ناشناخته است و نیاز به بررسی بیشتر دارد. تأثیر آسپیرین در شب می‌تواند به این علت باشد که تولید رنین در شب افزایش می‌یابد و آسپیرین می‌تواند بیشترین تأثیر را بر حداکثر فعالیت رنین پلاسما اعمال کند (۲۰). بعضی از پژوهش‌ها نشان دادند که محصولات پروستاگلندین و ترومبوکسان، جریان پلاکتی، تجمع پلاکتی، حساسیت به آنژیوتانسین در حاملگی و مهار کننده‌های تجمع پلاکتی به وسیله آسپیرین ریتم شبانه روزی دارند (۲۱). همچنین مشخص شد که تأثیر مصرف آسپیرین در زمان‌های مختلف متفاوت است (۲۱). در فعالیت رنین پلاسما، آنژیوتانسین II، کاتکولامین‌ها، پپتید ناتوریتیک دهلیزی، آلدوسترون، و آنزیم مهار کننده آنژیوتانسین، تغییرات شبانه‌روزی قابل پیشگویی وجود دارد (۲۲). آسپیرین نه تنها عدم پاسخ‌دهی عروقی به آنژیوتانسین II را تشدید می‌کند (۲۳)، بیشتر از ۳۰ درصد آنژیوتانسین II را نیز مهار می‌کند (۲۴) و وابسته به دوز و زمان مصرف

نتایج این مطالعه نشان داد، که آسپیرین با مدیریت زمانی و به صورت انتخابی بر کاهش فشارخون زنان باردار با فعالیت معمول روزانه مؤثر است. همچنین میانگین فشارخون سیستول و دیاستول در گروه‌هایی که آسپیرین و دارونما را هنگام بیداری مصرف نمودند، در طول بارداری مشابه بود.

مطالعه هرمیدا و همکاران<sup>(۱)</sup> (۱۹۹۷) که بر روی زنان باردار در معرض خطر پره‌اکلامپسی انجام شد، نشان داد که فشارخون در گروه دارونما بی‌تغییر و در گروه آسپیرین در تمام زمان‌ها تفاوت معنی‌داری داشت (۱۰).

در مطالعه دیگری هرمیدا و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که در میانگین فشارخون ۲۴ ساعته گروه آسپیرین تغییری مشاهده نشد. در گروه دریافت کننده آسپیرین هنگام بیداری فشارخون روزانه بی‌تغییر، اما فشارخون شبانه آشکارا افزایش یافت. در گروه دیگری کاهش فشارخون روزانه و شبانه واضح بود (۱۶). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین فشارخون سیستول و دیاستول در زمان زایمان در گروه دریافت کننده آسپیرین هنگام صبح نسبت به زمان ورود به مطالعه افزایش داشته، اما در گروهی که آسپیرین را قبل از خواب مصرف کردند، فشارخون در زمان زایمان نسبت به هنگام ورود به مطالعه کاهش یافته است، همچنین در گروهی که

1-Hermida et al

## تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی مصوب به وسیله دانشگاه علوم پزشکی شیراز بود.

دارو است (۲۵). تفاوت در الگوی فشارخون افراد سالم و افرادی که بعداً به فشار خون حاملگی مبتلا شدند، در اوایل بارداری دلیلی بر مصرف آسپیرین قبل از هفته ۱۷ بارداری است (۲۶). در مطالعه‌های گذشته آسپیرین با دوز کمتر از ۸۰ میلی‌گرم بر ترومبوکسان جفتی بی تأثیر بوده است (۲۷). بنابراین در مطالعه حاضر از دوز بالاتر آسپیرین استفاده شد.

احتمالاً عدم آگاهی از تفاوت زمانی تأثیر آسپیرین بر فشارخون علت بی‌نتیجه بودن آزمون‌های گذشته در پیشگیری از پره اکلامپسی و عوارض آن بوده است.

در مجموع این مطالعه نشان داد که آسپیرین در مقایسه با دارونما به خصوص مصرف آن در قبل از خواب شبانه‌گاهی تأثیر به‌سزایی در کاهش میانگین فشار خون ۲۴ ساعته زنان در معرض خطر پره اکلامپسی دارد، بنابراین مصرف این دارو در قبل از خواب شبانه‌گاهی به بیماران در معرض خطر پره اکلامپسی توصیه می‌گردد.

پیشنهاد می‌شود، در مطالعه‌های آتی مصرف آسپیرین را در ۳ سه‌زمان متفاوت از شبانه‌روز (صبح، ظهر و شب) و بر روی زنان باردار پرخطر بررسی نمود، همچنین ارزیابی میانگین فشار خون ۴۸ ساعته جهت قطعیت نتایج مورد بررسی قرار گیرد. مقایسه دوز پایین و بالای آسپیرین نیز می‌تواند اطلاعات مفیدی در زمینه دوز مؤثر آسپیرین بر کاهش فشارخون و پیشگیری از پره اکلامپسی ارائه نماید.



# Double Blind Clinical Trial the Comparison Aspirin Effect at Two Different Time of Circadian on 24 Hours Blood Pressure Mean Women at Preeclampsia Risk

Abdali KH<sup>\*</sup>,  
Taghizadeh R<sup>\*\*</sup>,  
Amoei S<sup>\*\*\*</sup>,  
Tabatabai SHR<sup>\*\*\*\*</sup>.

<sup>\*</sup>Msc in Midwifery, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*</sup>Msc in Midwifery, Department of Midwifery, Zainabie Hospital, OB Ward, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*\*</sup>Assistant Professor of Obstetrics And Gynecology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

<sup>\*\*\*\*</sup>Msc in Epidemiology, Department of Statistic, Health Faculty, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran.

Received:06/10/2010

Accepted:21/12/2010

IRCT ID: IRCT138803211548N5

**Corresponding authores: Amoei S**  
Email:sedighehamooee@gmail.com

## ABSTRACT:

**Introduction & Objective:** gestational hypertension and preeclampsia are important maternal and fetal - infant complications and the second cause of maternal death (after embolism).

**Materials & Methods:**This study is a clinical trial was done on 64 women at preeclampsia risk. The patient came under study with convenience method .The control group 1 taking placebo in the morning, control group 2 taking placebo at bedtime, experimental group 1 taking 100 mg aspirin in the morning and experimental group 2 taking 100 mg aspirin at bedtime. This intervention started at 12 to 16 weeks of gestation and continued up to 32 weeks. Blood pressure monitoring device was recorded patient's blood pressure before and after taking drug at the end of each month for 24 hours until delivery. Clinical information of the patients was collected and registered in special form and was analysis with statistical method analysis variations at the level of 5% by using SPSS version 16.

**Results:**The age of participants were between 17-42 years with mean 28.71 SD  $\pm 5.87\%$ .The systolic blood pressure mean at the time of enteringwere computed  $106.20 \pm 4.936\%$  and the diastolic blood pressure  $61.909 \pm 5.373\%$  . 24 hour Blood reassure mean of the sampling who take aspirin before bedtimewas significantly less than control groups and group taking aspirin in the morningduring pregnancy (for systole and diastole  $P < 0.001$ ) .

**Conclusion:** The effect of taking aspirin at bedtime is more on blood pressure mean reduction compared with taking it in the morning and placebo in women at preeclampsia risk.

**Key Words:** Aspirin, gestational hypertension , preeclampsia

**REFERENCES:**

1. Deitra Leonard L, Shannon E, Perry Catherin M. Maternity and woman health care. 8<sup>th</sup> ed. loise: Mosby; 2004; 7.
2. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2000 final review. National health promotion and disease prevention objectives. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, 1993; 01-0256.
3. Deitra Leonard L, Shannon E, Perry Catherin M. Maternity and woman health care. 8<sup>th</sup> ed. loise: Mosby; 2004; 838-40.
4. Koonnin LM, MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK, Smith JC. Pregnancy related mortality surveillance :United States. Morbid Mortal WKLY Rep CDC Surreal Sum 1997; 6: 17-36.
5. Sibai B. Diagnosis and Management of gestational hypertension and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2003; 102:81.
6. Gerard N, Thomas P. Medical complication during pregnancy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier wb Saunders; 2004; 53-79.
7. Cunningham G, Houth J, Leveno K, Bloom S, Gilstrap L. Williams Obstetrics, translated by Ghazi jahani B, 23<sup>th</sup> ed. Tehran: Golban, 2009, 909-10.
8. Chappell L, Seed P, Briley A, Kelly F, Lee L, Hunt B, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk. A Randomized Trial Lancet 1999; 354: 810.
9. Bertram G, Katzung, Susan B, Masters Anthony J. Basic and Clinical Pharmacology, translated by Alaei. 9<sup>th</sup> ed. Tehran: generation of tomorrow; 2003; 699-720.
10. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojón A, Silva I, Uceda R, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. AHA 1997; 30: 589-95.
11. Gabbe S, Simpson J, Jennifer R, Nieby I, Galan H, Goetzl L. Normal and problem pregnancy, Obstetric Gynecol. 5<sup>th</sup> ed. New york: Churchill livingstone; 2002, 954-5.
12. Mahendra N, Parik H. Hypertension Disorders in pregnancy, Millindsh, New Delhi. India Jaypee 2007; 413:281-3.
13. Gerard N, Thomas P. Medical complication during pregnancy. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004; 53-4.
14. Hermida R, Ayala D, Calvo C. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in previously untreated hypertensive patients. Am J Hypertens 2002; 15: 109-10.
15. Hermida R, Ayala D, Fernández J. Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. AHA 1999; 34: 1016-23.
16. Hermida R, Ayala D, Calvo C. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood Pressure in hypertensive patients. Am J Coll Cardiol 2005; 46(6): 975 - 83.
17. Alister M, Straus S. Baced treatment of hypertension: measurement of bloodpressure. BM J 2001; 322: 908 -11.
18. Hermida R, Diana E, Ayala D. Administration time-dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. AHA 2003; 41: 651.
19. Ghasemi M. Importance of blood pressure Holter monitoring. Article of Proceedings of congress of Cardiovascular. 12<sup>th</sup> ed. Gholban : Tehran; 1379; 28-30.
20. Kanabrocki EL, Third JLHC, Ryan MD, Nemchausky BA, Shirazi P, Scheving LE. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. JAMA 2000; 283: 2240-1.
21. Labrecque G, Reinberg A. Chronopharmacology of nonsteroid anti-inflammatory drugs. In: Lemmer B (editor). Chronopharmacology. 1<sup>st</sup> ed. New york: Marcel Dekker; 1989; 545-79.
22. Angeli A, Gatti G, Masera R. Chronobiology. Of the hypothalamic-pituitary-adrenal and random-angiotensin-aldosterone systems. In: Touitou Y, Haus E (editors). Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. 1<sup>st</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag; 1992; 292-314.
23. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitivity primigravid women. Am J ObstetGynecol 1991; 164: 1169-173.
24. Abacioglu N. Effects of drugs and electroshock on blood angiotensin II concentrations dissertation. Department of Pharmacology. Turkey: Ankara University; 1982.
25. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration time-dependencies. ChronobiolInt 1997; 14: 619-37.
26. Hermida RC, Ayala DE, Mojon AJ, Fernandez R, Alonso I, Silva I, et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and preeclampsia. AHA 2000; 36: 149-58.
27. Walsh S, Wang Y. Maternal perfusion with low-dose aspirin preferentially inhibits placental thromboxane while sparing prostacyclin. Am J Hypertens Pregnancy 1998; 17: 203-15.

