# مقایسه تاثیر درمانی نیفیدپین و هیدرالازین در مبتلایان به پراکلامپسی شدید

دکتر آتوسا اعتمادی‌فر *، دکتر شهره خاکبازان *، طاهره مازوچی **
غلامعباس موسوی ***

## خلاصه

**سابقه و هدف:** با توجه به میزان مرگ و عوارض بالای پراکلامپسی شدید در سراسر جهان به خصوص در کشورهای در حال توسعه و تناقض‌هایی که در مورد اثرات درمانی و عوارض نیفیدپین و هیدرالازین وجود دارد و به منظور مقایسه تاثیر درمانی این دو دارو، تحقیق حاضر بر روی مبتلایان به پراکلامپسی شدید بستری در زایشگاه شبیه‌خوانی کاشان طی سال‌های ۷۷-۱۳۷۶ انجام گرفت.

**مواد و روشها:** این مطالعه با روش کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بر روی بیمارانی با پروتئینوری ۲+ یا بیشتر، فشار خون $\frac{۱۶۰}{۱۱۰}$ میلی‌متر جیوه، حداقل دوبار به فاصله سه ساعت و یا علایم بالینی پراکلامپسی شدید صورت پذیرفت. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم و در یک گروه نیفیدپین به شکل زیرزبانی با دوز ۵ میلی‌گرم (برابر با ۵ قطره) و در گروه دیگر به عنوان شاهد هیدرالازین به شکل تزریقی با دوز ۵ میلی‌گرم تجویز شد. تاثیر دارو نیم و یک ساعت پس از تجویز بر روی فشار خون سیستول و دیاستول، ضربان قلب جنین و حجم ادرار و هم‌چنین آپگار و مدت زمان بستری نوزادان در دو گروه بررسی و با یکدیگر مقایسه گردیدند.

**یافته‌ها:** گروه‌ها با هم مشابه بوده و درصد کاهش فشار خون سیستول نیم ساعت پس از تجویز دارو در گروه نیفیدپین ۱۱/۴ درصد و در گروه هیدرالازین ۸/۰۳ درصد ($P<۰/۰۱$) و کاهش فشار دیاستول نیم ساعت پس از تجویز دارو نیفیدپین ۱۸/۷ درصد و در گروه هیدرالازین ۱۰/۹ درصد بود ($P<۰/۰۱$). میانگین حجم ادرار نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو در گروه نیفیدپین به ترتیب ۶۸ و ۱۲۸/۸ میلی‌لیتر و در گروه هیدرالازین به ترتیب ۲۹/۳ و ۵۳/۱۸ میلی‌لیتر می‌باشد ($P<۰/۰۱$). میانگین تغییرات ضربان قلب جنین نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو در گروه نیفیدپین به ترتیب ۱/۳۶ و ۰/۹۲ بود، در حالی که این اختلاف در گروه هیدرالازین ۲/۴- و ۱/۷۷- می‌باشد.

**نتیجه گیری:** تجویز نیفیدپین نسبت به هیدرالازین منجر به کاهش بیشتری در فشار خون سیستول و دیاستول شده، میزان حجم ادرار تولیدی نیز بیشتر است. هیدرالازین کاهش معنی‌داری در ضربان قلب جنین ایجاد می‌کند امّا مصرف نیفیدپین نسبت به هیدرالازین تفاوت معنی‌داری در آپگار دقیقه پنجم نوزاد و نیز مدت زمان بستری نوزاد در دو گروه ایجاد نمی‌کند.

**واژگان کلیدی:** پراکلامپسی شدید، نیفیدپین، هیدرالازین

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه زنان و زایمان
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی کاشان، گروه علوم تشریح
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی کاشان، دانشکده بهداشت

## مقدمه

پراکلامپسی یک بیماری خاص دوران بارداری است. حاملگی می تواند منجر به افزایش پاتولوژیک فشار خون در یک خانم با فشار خون طبیعی شود و یا در فردی که زمینه فشار خون مزمن دارد منجر به افزایش فشار خون گردد. در صورت همراهی فشار خون با پروتئینوری یا ادم، بیماری پراکلامپسی خوانده می‌شود و در صورت پیشرفت بیماری و بروز تشنجات مکرر، به آن اکلامپسی اطلاق می‌گردد. بیماری‌های فشار خون حاملگی به همراه خون‌ریزی و عفونت سه عامل اصلی مرگ و میر مادران را تشکیل می‌دهند و سالیانه در حدود ۵۰ هزار خانم حامله در اثر اکلامپسی فوت می‌کنند (۱). در آمریکا ۱۸ درصد از مرگ و میر مادران به علت پراکلامپسی و اکلامپسی می‌باشد(۲). درمان بیماران پراکلامپسی شدید شامل استفاده از یک داروی ضد تشنج ، یک داروی ضد فشار خون و ختم حاملگی است. برای کنترل و پیش‌گیری از تشنج معمولاً از سولفات منیزیم استفاده می‌شود (۱). در حال حاضر دارویی که برای کنترل فشار خون در اکثر مراکز درمانی به کار می‌رود، هیدرالازین وریدی است که پیک اثر آن حدود ۳۰ دقیقه بعد بوده و ۴ تا ۶ ساعت بعد اثرات آن در بدن باقی می‌ماند امّا این دارو منجر به تاکی‌کاردی مادر و احتباس مایع می‌گردد (۳). از طرفی ، گاهی اوقات منجر به تغییرات Late deceleration در ضربان قلب جنین می‌شود(۲). یکی دیگر از داروهای فشار خون نیفیدپین (مسدد کانال کلسیم) است که پیک اثر آن ۲۰ تا ۴۰ دقیقه بعد می‌باشد و به لحاظ نظری می‌تواند داروی انتخابی در درمان فشار خون حاملگی باشد، چرا که به طورموثرباعث کاهش فشار خون می‌گردد، سریع‌الاثر است ، مصرف خوراکی دارد و در کنار کاهش فشار خون تاثیری بر جریان خون جفتی - رحمی ندارد (۳).

با توجه به مطالب مذکور به منظور مقایسه اثرات درمانی هیدرالازین و نیفیدپین در بیماران پراکلامپسی شدید که جهت ختم حاملگی از بهمن سال ۱۳۷۶ تا آذر سال ۱۳۷۷ در بخش زایمان بیمارستان شهید دکتر شبیه‌خوانی کاشان بستری شده‌اند، این تحقیق انجام گرفت.

## مواد و روشها

پژوهش‌حاضر باروش‌کارآزمایی بالینی (Clinical trial) صورت پذیرفت. به دلیل آن که نحوه تجویز دارو یکسان نبود (زیرزبانی و تزریقی) مطالعه به صورت double blind انجام نگرفت و از آنجایی که عدم تجویز داروی ضد فشار خون یک عمل غیراخلاقی است، در مطالعه از دارونما (Placebo) استفاده نشد.

بیماران با پروتئینوری ۲+ یا بیشتر ، فشار خون $\frac{۱۶۰}{۱۱۰}$ میلی‌متر جیوه حداقل دوبار به فاصله ۳ ساعت و یا علایم بالینی پراکلامپسی شدید، در رده پراکلامپسی شدید قرار می‌گرفتند و وارد مطالعه می‌شدند. موارد فشار خون مزمن، سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته، دیابت ملیتوس مادر، حاملگی دوقلو، PROM طولانی‌تر از ۲۴ ساعت ، موارد آنومالی نوزاد ، LBW و IUFD از مطالعه حذف گردیدند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری تجربی و شاهد قرار گرفتند.

در کلیه بیماران در هر دو گروه جهت پیش‌گیری از تشنج ، سولفات منیزیم تجویز می‌شد و به دلیل احتمال بروز مسمومیت با سولفات منیزیم ، آنتی‌دوت آن یعنی کلسیم گلوکونات و سایر اقدامات احیا در دسترس بود. برای کنترل فشار خون در گروه مورد از ۵ میلی‌گرم نیفیدپین برابر با ۵ قطره زبانی و در گروه شاهد از ۵ میلی‌گرم هیدرالازین وریدی استفاده می‌گردید. فشار خون

سیستول ، دیاستول و ضربان قلب جنین بلافاصله قبل از تجویز دارو، نیم و یک ساعت بعد اندازه‌گیری و ثبت شد. هم‌چنین حجم ادرار بیمار نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو اندازه‌گیری گردید. در صورت افزایش فشار خون به $\frac{۱۶۰}{۱۱۰}$ میلی‌متر جیوه، تجویز دارو دوباره انجام می‌گرفت. در کنار کنترل فشار خون اقدام به ختم حاملگی به صورت انفوزیون اکسی توسین و القای زایمان شد مگر آن که ممنوعیت مامایی وجود داشت که در آن صورت بیمار تحت عمل سزارین قرار می‌گرفت. پس از تولد نوزاد، آپگار دقیقه پنجم ثبت و سپس نوزادان وزن گردیده و در صورتی که وزن نوزاد کمتر از ۲۵۰۰ گرم باشد، از مطالعه حذف می‌شدند. هم چنین مدت زمان بستری نوزادان ثبت گردید.

ابتدا آزمون اسمیرنوف کولموگروف به عمل آمد که براساس نتیجه آن (طبیعی یا غیرطبیعی) از آزمون Mann whitney و یا آزمون t استفاده شد. هم‌چنین برای مقایسه وضعیت آپگار نوزادان از آزمون دقیق فیشر استفاده گردید.

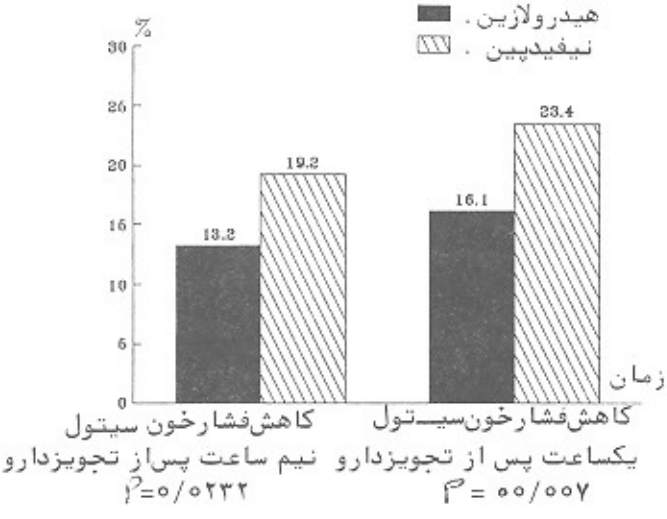
## یافته‌ها

به طور کلی انجام این مطالعه، ۸۸ مورد پراکلامپسی شدید جهت ختم حاملگی در بیمارستان شبیه‌خوانی بستری شدند که ۱۶ مورد به علت زایمان زودرس، ۱۰ مورد فشار خون مزمن ، ۲ مورد دیابت ملیتوس، ۲ مورد حاملگی دوقلو، ۳ مورد LBW و ۵ مورد IUFD از مطالعه حذف گردیدند و بقیه که ۵۰ نفر بودند مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین سنی در گروه تجربی ۲۴/۳ سال و در گروه شاهد ۲۴/۹ سال بود. میانگین سنی حاملگی گروه تجربی ۳۹ هفته و در گروه شاهد ۳۸/۲ هفته می‌باشد. از لحاظ تعداد زایمان، در گروه تجربی ۱۲ نولی پارو در گروه شاهد ۱۳ نولی‌پار وجود داشت. در بررسی نوع زایمان در گروه تجربی ۲۲ نفر زایمان واژینال و در گروه شاهد ۲۱ مورد زایمان واژینال بود و به این ترتیب گروهها با هم اختلافی نداشته و یا اختلاف ناچیز آنها به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

فشار خون سیستول قبل از تجویز دارو در گروه تجربی (نیفیدپین ) ۱۱/۹±۱۶۸/۲ میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد ۹/۱±۱۶۴/۴ میلی‌متر جیوه بود. هم‌چنین فشار خون دیاستول قبل از تجویز دارو در گروه تجربی ۵/۶±۱۱۳/۲ میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد ۶/۹±۱۱۴ می‌باشد که این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنی دار نیست.

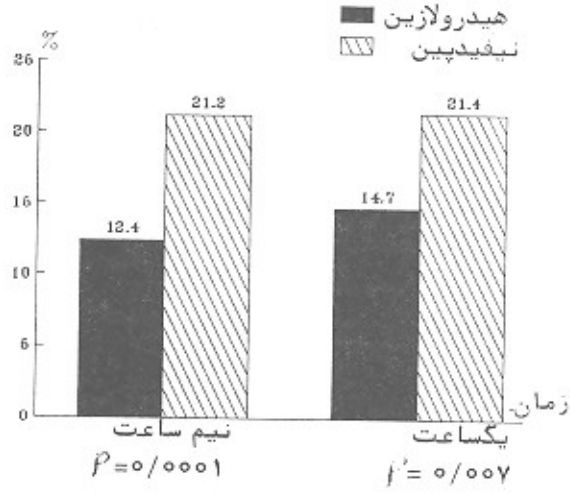
کاهش فشار سیستولی در نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو در گروه نیفیدپین به ترتیب ۱۹/۲ و ۲۳/۴ میلی‌متر جیوه و در گروه هیدرالازین به ترتیب ۱۳/۲ و ۱۶/۱۴ میلی‌متر جیوه بود که اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ($P< ۰/۰۵$) .




نمودار ۱ـ توزیع میزان کاهش فشار خون سیستول ۵۰ بیمار مبتلا به پراکلامپسی پس ازدریافت نیفیدپین و هیدروالازین در بیمارستان شبیه خوانی کاشان طی سال ۱۳۷۷

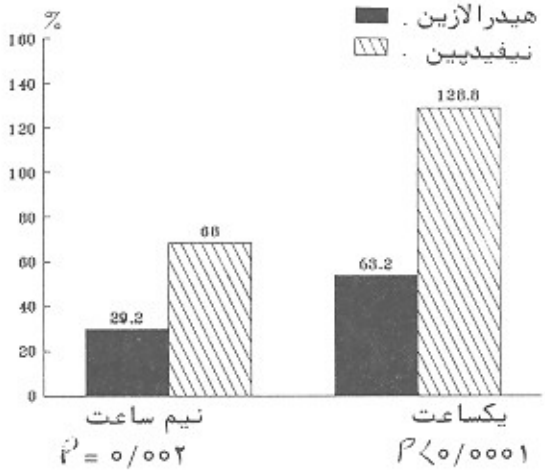
کاهش فشار دیاستولی نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو در گروه نیفیدپین به ترتیب ۲۱/۲ و ۲۱/۴ میلی‌متر جیوه و در گروه هیدرالازین به ترتیب ۱۲/۴ و ۱۴/۸ میلی‌متر جیوه است که اختلاف آنها نیز از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P< ۰/۰۵$).

به طور کلی میزان کاهش فشار سیستولی نیم ساعت پس از تجویز دارو در گروه تجربی ۱۱/۴ درصد و در گروه شاهد ۸/۰۳ درصد بود که میزان کاهش فشار سیستولی در گروه نیفیدپین ۱/۴ برابر گروه هیدرالازین می‌باشد. هم‌چنین کاهش فشار دیاستولی در گروه نیفیدپین ۱۸/۷ درصد و در گروه شاهد ۱۰/۹ درصد بود که در گروه نیفیدپین میزان کاهش ۱/۷ برابر گروه هیدرالازین می‌باشد.




نمودار ۲ـ توزیع میزان کاهش فشار خون دیاستول ۵۰ بیمار مبتلا به پراکلامپسی پس از دریافت نیفیدپین و هیدروالازین در بیمارستان شبیه خوانی کاشان طی سال ۱۳۷۷

دربررسی حجم ادرار، متوسط حجم ادرار تولیدی در گروه نیفیدپین در نیم و یک ساعت بعد از تجویز دارو به ترتیب ۶۸ و ۱۲۸/۸ میلی‌لیتر بود در حالی که حجم ادرار تولیدی در گروه هیدرالازین در نیم و یک ساعت پس از تجویز دارو به ترتیب ۲۹/۳ و ۵۳/۱۸ میلی‌لیتر است (نمودار ۳) که این اختلاف‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشند ($P< ۰/۰۵$).




نمودار ۳ـ توزیع حجم ادرار ۵۰ بیمار مبتلا به پراکلامپسی در نیم و یک ساعت پس از دریافت نیفیدپین و هیدروالازین در بیمارستان شبیه خوانی طی سال ۱۳۷۷

متوسط ضربان قلب جنین در گروه تجربی قبل از تجویز دارو ۱۳۹/۲ و در گروه شاهد ۱۴۰/۷ ضربان در دقیقه بود.

تفاضل ضربان قلب جنین به دنبال تجویز دارو در نیم و یک ساعت بعد در گروه نیفیدپین به ترتیب ۱/۳۶ و ۰/۹۲ و در گروه هیدرالازین ۲/۴- و ۱/۷۷- ضربان در دقیقه بود که این اختلاف‌ها در دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشند ($P< ۰/۰۵$).

وضعیت بستری نوزادان گروه‌های مورد بررسی، در جدول (۲) ارایه گردید و نشان می‌دهد میزان نوزادانی که بدون بستری (سرپایی) ترخیص شده‌اند در گروه نیفیدپین ۲۴ درصد کمتر از گروه هیدرالازین می‌باشد. آزمون $\chi^2$ نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P<۰/۰۵$).

هم‌چنین در مقایسه آپگار دقیقه پنجم نوزادان، تمامی نوزادان در دو گروه آپگارهای ۹ و ۱۰ داشتند که این رابطه نیز معنی‌دار نبود.

جدول ۱- توزیع فراوانی روزهای بستری نوزادان

| روزهای بستری / گروه | نداشته | داشته | جمع |
|---|---|---|---|
| هیدرالازین | ۱۵ (۶۰) | ۱۰ (۴۰) | ۲۵ (۱۰۰) |
| نیفیدپین | ۲۱ (۸۴) | ۴ (۱۶) | ۲۵ (۱۰۰) |

## بحث

این تحقیق نشان داد که نیفیدپین در مقایسه با هیدرالازین در حملات حاد فشار خون حاملگی منجر به کاهش بیشتری در فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌گردد. این نتیجه مشابه نتیجه گیری Fenakel و همکارانش در سال ۱۹۹۱ است که در مطالعه آنها بیماران پراکلامپسی شدید در دو گروه ۲۵ نفری به مدت ۱۰-۷ روز تحت درمان با نیفیدپین و هیدرالازین قرار گرفتند. این محققین نتیجه گرفتند که کنترل موثر فشار خون در گروه نیفیدپین ۹۵/۸ درصد و در گروه هیدرالازین ۶۸ درصد است (۳).

در مطالعه ما ، تمامی بیماران دارای پروتئینوری ۲+ یا بیشتر بودند. Caruso و همکارانش در سال ۱۹۹۴ در مطالعه‌ای، ۴۹ بیمار با فشار خون حاملگی را به مدت ۱۰-۳ روز تحت درمان با نیفیدپین قرار دادند و نتیجه گرفتند که نیفیدپین تنها در کنترل فشار خون بیماران بدون پروتئینوری موثر است و در درمان فشار خون بیماران با پروتئینوری اثری ندارد و احتمالاً نیفیدپین در کنترل حملات خطرناک و ناگهانی فشار خون حاملگی موثر می‌باشد ولی در درمان فشار خون به طرز مزمن اثری ندارد(۴) که مطالعه ما نیز کنترل حملات حاد فشار خون بیماران پراکلامپسی بوده است.

از طرفی ، یاسایی در مقاله‌ای در سال ۱۳۷۶ اظهار داشت که در بیماران پراکلامپسی خفیف اثرات درمانی نیفیدپین و هیدرالازین اختلاف ناچیزی داشته است که از لحاظ آماری معنی ندارد. امّا در این مطالعه که تنها بیماران پراکلامپسی خفیف در مطالعه شرکت داشتند، تعداد بیماران ۲ گروه مساوی نبوده است (۱۶ نفر و ۲۱ نفر) و موارد دو قلویی ، IUGR و IUFD و موارد فشار خون مزمن از مطالعه حذف نشده‌اند (۵).

Walss و همکارانش در سال ۱۹۹۳ نیفیدپین و هیدرالازین رابه عنوان‌داروی‌ضدفشارخون در پراکلامپسی شدید مقایسه کردند و اظهار داشتند که در کنترل فشار خون هر دو دارو مشابه و مناسب می‌باشند (۶).

در این مطالعه بیماران تحت درمان هم زمان سولفات منیزیم و نیفیدپین قرار داشتند و لازم به ذکر است که گاه مصرف هم زمان این دو دارو می‌تواند منجر به هیپوتانسیون شدید گردد (۲) ولی بیماران ما هیچ یک دچار افت ناگهانی و شدید فشار خون نشدند که شاید توجیه این مساله میزان دوز مصرفی دارو باشد. در مطالعات گذشته نیفیدپین به میزان ۱۰ میلی‌گرم زیرزبانی و یا مصرف خوراکی ، سه بار در روز تجویز شده بود، در حالی در مطالعه ما دوز مصرفی نیفیدپین در هر بار ۵ میلی‌گرم بود.

یکی از مهم‌ترین مسایلی که در ارتباط با مصرف نیفیدپین در پراکلامپسی مورد توجه بوده است ، اثرات این دارو بر جریان خون جفتی - رحمی و اثرات آن بر ضربان قلب جنین و آپگار هنگام تولد نوزاد می‌باشد. Carbonne و

همکارانش در سال ۱۹۹۳ مطالعه‌ای بر روی ۴۰ بیمار پراکلامپسی در فرانسه انجام دادند و نتیجه‌گیری کردند که دز معمول نیفیدپین در کنترل فشار خون موثر بوده و در مطالعات داپلر و لوسیمتری بدون خطر می‌باشد(۷).

Wallenborge و Visser نیز در سال ۱۹۹۵ در مطالعه‌ای در هلند، ۱۰ بیمار را تحت درمان با نیفیدپین و ۱۰ بیمار دیگر را تحت درمان با هیدرالازین قرار دادند و در گزارش کار اعلام کردند هر دو دارو در کنترل فشار خون موثر بودند امّا علایم زجر جنین در گروه نیفیدپین به مراتب کمتر از گروه هیدرالازین است (۸). در بررسی ما نیز تغییرات ضربان قلب جنین در دو گروه مقایسه شد و در گروه هیدرالازین کاهش معنی‌داری در ضربان قلب جنین به وجود آمد. در مقایسه آپگار دقیقه پنجم تولد نوزادان نیز در مطالعه ما اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، در حالی که Fenakel و همکارانش در سال ۱۹۹۱ اعلام کردند نوزادان متولد شده در گروه نیفیدپین از آپگار بالاتری بهره مند بودند (۳).

Walss و همکارانش نیز بیان داشتند که تنها اختلاف موجود در دو گروه بیماران تحت درمان با نیفیدپین و هیدروالازین، آپگار بالاتر نوزادان در گروه نیفیدپین می‌باشد (۶).

یکی دیگر از مسایل مهم در بیماران پراکلامپسی شدید، دیورز بیمار است. در این بیماران به دلیل احتباس آب و الکترولیت‌ها به صورت ادم و افزایش وزن غیرطبیعی، وجود عملکرد طبیعی کلیوی و برقراری دیورز بیماران از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد و بنابراین دارویی که بتواند دیورز بهتری برای بیمار ایجاد کند ایده آل است. در مطالعه ما تجویز نیفیدپین منجر به تولید حجم ادراری بیشتری در بیماران نسبت به تجویز هیدرالازین شد.

در مطالعه Fenakel مشاهده گردید که در بیمارانشان طی چند روز اول مصرف نیفیدپین حجم ادراری افزایش یافته و از ۲۵ بیمار آنها، ۱۲ نفر کاهش واضح در ادم داشتند (۳).

Ismaill در سال ۱۹۹۳، مطالعه‌ای در مصر انجام داد و ۲۰ بیمار پراکلامپسی را به مدت ۷ روز تحت درمان با نیفیدپین خوراکی و ۱۰ بیمار را تحت درمان با پلاسبو قرار داد و نتیجه گیری کرد که مصرف نیفیدپین منجر به کاهش قابل توجه در فشار خون ، اوره و کراتینین سرم و پروتئین ادرار ۲۴ ساعته می‌گردد و بنابراین نه تنها نیفیدپین یک داروی ضد فشار خون است بلکه در عملکرد کلیوی نیز بهبودی ایجاد می‌کند (۹) امّا Swensson در سال ۱۹۹۵ در سوئد گزارش کرد که در بیماران تحت درمان با نیفیدپین عملکرد کبد و کلیه تغییری نکرده است (۱۰).

در پایان‌می توان نتیجه گیری‌نمودکه‌نیفیدپین نسبت به هیدروالازین منجر به کاهش بیشتری در فشار خون سیستولی و دیاستولی می‌شود. هم‌چنین نیفیدپین منجر به تولید برون ده ادراری بیشتری نسبت به هیدروالازین می‌گردد و نیز هیدروالازین در مقایسه با نیفیدپین باعث کاهش در تعداد ضربان قلب جنین می‌شود امّا مصرف نیفیدپین یا هیدروالازین تاثیری بر آپگار هنگام تولد نوزاد و مدت‌زمان بستری بودن نوزاد در بخش نوزادان ندارد.

## پیشنهادات

در این مطالعه موارد زایمان زودرس و نیز حاملگی‌های با نوزاد LBW از مطالعه حذف گردیدند که خود می‌تواند زمینه‌ای برای مطالعات بعدی و بررسی اثرات نیفیدپین بر این گونه مواردباشد.

هم چنین در این پژوهش اثرات نیفیدپین بر کنترل حملات حاد فشار خون حاملگی بررسی شد اما لازم است

تحقیقی در عملکرد نیفیدپین در کنترل طولانی مدت موارد فشار خون حاملگی صورت گیرد.

در این تحقیق عوارض جانبی داروها بر مادر مثل تاکی‌کاردی ، Flushing و خون‌ریزی‌های پس از زایمان بررسی نشد که می‌تواند خود زمینه‌ای برای تحقیقات بعدی باشد.

## تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات همکاران گرامی سرکار خانم دکتر صمیمی ، سرکار خانم دکتر سرافرازی و سرکار خانم دکتر عطابخشی که در انجام این تحقیق همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## References:

1.Cunningham FG. Williams obstetrics. 20th ed. Stamford: Appleton & Lang; 1997: 693-744.

2. DeCherney AH. Pernoll ML. Current obstetric & gynecologic diagnosis and treatment. 8th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1994: 347- 380.

3. Fenakel K. Fenakel G. Appelman Z. Nifedipine in the treatment of sever preeclampsia. Obstet Gynecol. 1991; 77: 331-337.

4. Caruso. FS. The use of nifedipine as first line hypotensive therapy in gestational hypertioention. Minerva Ginecol. 1994; 46: 279-284.

۵- یاسایی ف. مقایسه اثرات نیفیدپین و هیدرالازین در درمان فشار خون ناشی از حاملگی . پژوهنده. ۱۳۷۶؛ ۲ (۳): ۸۱-۸۵.

6. Walss R. Florespladilla LM. Management of sever preeclampsia. Ginecol Obstet Mex. 1993; 61: 76-79.

7. Carbonne B. Toubolc JD. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol. 1993; 81: 908-914.

8. Visser W. Wallenborge HC. A comparison between the haemodynamic effect of oral nifidipine and intravenous dihydralazine in the patients with sever preeclampsia. J Hypertens. 1995; 13: 791-795.

9. Ismial AA. Medhat I. Evalvation of calcium antagonist (Nifidipine) in the treatment of preeclampsia . Int J Gynaecol Obstet. 1993; 40: 39-43.

10. Swensoon W. Ingemarsson I. Calcium channel blocker (Isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy . Am J obstet Gynecol. 1995; 173: 872-878.