



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта :

ПОРЕЂЕЊЕ ЕФЕКТА МЕТИЛДОПЕ, НИФЕДИПИНА И НИТРОГЛИЦЕРИНА НА УТЕРОПЛАЦЕНТАРНУ И ФЕТАЛНУ ХЕМОДИНАМИКУ КОД ХИПЕРТЕНЗИЈА ИНДУКОВАНИХ ТРУДНОЋОМ

Кључне речи :

Метилдопа, нифедипин, нитроглицерин, Доплер ултразвук, хипертензија индукована трудноћом

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Обзиром на чињеницу да хипертензија индукована трудноћом представља значајан и још увек недовољно испитан патолошки ентитет, стицање нових сазнања у овој области у циљу спречавања њеног настанка али и у случају појаве, терапијског контролисања њеног тока и исхода би било од великог значаја за очување здравља и мајке и плода.

Сходно наведеном, студија ће се бавити поређењем утицаја метилдопе, нифедипина и ампулираног нитроглицерина на утероплацентарну и феталну хемодинамику трудница са хипертензијом индукованом трудноћом применом Доплер ултрасонографије, а параметри који ће се пратити су индекс циркулаторне резистенције, индекс пулсације и систолно-дијастолни однос наведених крвних судова као и одређени параметри феталне биометрије. Упоредо са ултразвучним мерењима, пратиће се тензија пацијенткиња, лабораторијске анализе у одређеним временским интервалима, ЕКГ као и ниво кортизола пред порођајем.

Очекује се да ће добијени резултати првенствено указати на разлике у ефикасности примењених терапија у смислу смањења периферног отпора протока крви кроз испитиване крвне судове а тиме и на разлике у смањењу редуције феталног раста и развоја, као и уопште у очувању здравља будућих мајки.

Циљ истраживања

Примарни циљ студије је ултразвучно праћење и поређење утицаја метилдопе, нифедипина и нитроглицерина на проток крви кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију код трудница са хипертензијом индукованом трудноћом у трећем триместру трудноће. Упоредно, студија ће имати за циљ и анализу параметара феталне биометрије (БПД, ХЦ, АД, АЦ, Фл, плацента - положај, градус, плодова вода - количина) код наведених пацијенткиња, спровођење поузданог надзора над стањем хипертензије која се медицира анализом лабораторијских параметра (фактори коагулације, сГОТ, сГПТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин) и ЕКГ-а као и одређивање нивоа кортизола у крви пред порођајем у циљу процене зрелости плода.



Актуелност истраживања

У стручној литератури се наводи различита учесталост појаве хипертензије у трудноћи, која се може објаснити постојањем неуједначених критеријума у класификацији ове болести. Стандардизацијом патолошких манифестација, учесталост хипертензија у трудноћи се креће око 8 %.

Гравидарна хипертензија представља значајан и још увек недовољно испитан патолошки ентитет чије штетне последице по плод као и потенцијална оштећења здравља труднице, намећу преку потребу стицања нових сазнања којим би се спречио настанак, али и у случају појаве, терапијски контролисао њен ток и исход. Перинатални морталитет и морбидитет настају као последице застоја у расту и развоју фетуса, превременог порођаја удруженог са малом телесном тежином неонатуса и перинаталне асфиксије а повећан морталитет и морбидитет мајке је условљен већом учесталошћу абрупције плаценте, конвулзијама, интракранијалним крварењем, инсуфицијенцијом јетре и бубрега.

Светска Здравствена Организација је проценила да 192 жене свакодневно умру због компликација које се јављају као последица појаве хипертензије у трудноћи.

Сходно чињеници да су етио-патогенетска збивања хипертензивних стања у трудноћи још увек недовољно јасна, ни терапијски поступци нису у потпуности дефинисани. Читав низ терапијских процедура у циљу превенције и третмана хипертензивних стања у трудноћи је предлаган, али подаци из литературе показују да и до данас, комплетна студија у вези терапијских поступака хипертензивних стања у трудноћи није презентована, што клиничаре ставља пред низ непознаница и отвара врата новим испитивањима која би покушала да дефинишу ефикасност одређених медикамената и адекватан терапијски приступ.

Предмет и опис истраживања, задачи, методологија, очекивани резултати:

Истраживање ће се базирати на поређењу ефекта метилдопе, нифедипина и ампулираног нитроглицерина код трудница код којих је индикована примена антихипертензивне терапије у трећем триместру трудноће, на проток кроз утерину, умбиликалну и феталну средњу церебралну артерију применом Доплер ултрасонографије, а параметри који ће се пратити су индекс циркулаторне резистенције, индекс пулсације и систолно-дијастолни однос наведених крвних судова у тачно дефинисаним временским интервалима (поред пријемног, претерапијског мерења, још 3 пута, и то након 7 дана од почетка терапије, у 36. недељи гестације и мерење пред порођај), а пропраћени ће бити и одређени параметри феталне биометрије (БПД, ХЦ, АБД, АЦ, Фл, плацента - положај, градус, плодова вода - количина)

Упоредо са ултразвучним мерењима, пратиће се и тензија, пулс, ЕКГ и лабораторијске анализе (фактори коагулације, сГОТ, сГПТ, алкална фосфатаза, мокраћна киселина, уреа, креатинин), као и ниво кортизола пред порођајем.

У овој проспективној, клиничкој студији ће труднице са хипертензијом индукованом трудноћом бити рандомизирани у 3 групе - група која ће примати метилдопу, група која ће примати нифедипин и група која ће примати нитроглицерин. Поред испитиваних група, биће формирана и 1 контролна група здравих трудница са истим бројем као и претходно наведене, која неће примати никакву антихипертензивну терапију.



Величина узорка је одређена применом формуле за израчунавање величине узорка за тестове значајности разлике између експерименталне и контролне групе: $d2 = f(\alpha, P) SD \sqrt{(1/n1 + 1/n2)}$, при чему је "d" разлика између двеју средњих вредности (у експерименталној и контролној групи) "SD" стандардна грешка разлике а "f(α , P)" вредност величине, која за снагу студије "P" од 0,8 и ниво значајности " α " од 0,05 износи 7,9. На основу досадашњих студија у овој области, односно очекиване разлике између група у примарној варијабли од 0,15 и "SD" од 0,20, а под условом да је " $n1 = n2$ ", израчунавањем се добија величина узорка од 28.

Статистичка обрада резултата ће обухватити методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе за два независна узорка. Врста статистичких тестова ће бити условљена карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке) и типом њихове расподеле (нормална, биномна, Поасонова и др.). Анализа резултата ће следити принцип учешћа свих рандомизираних испитаника без обзира да ли су завршили период праћења (енгл. "intention-to-treat", ИТТ) са методом ЛОЦФ уноса недостајућих података (енгл. "last observed carry forward response"). Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

Сва ултразвучна испитивања ће се радити на АЛОКА пулсном колор Доплеру са конвексним трансдјусером (сондом), фреквенције 3,5 МХз.

На почетку студије, свим трудницама, и из испитиваних као и из контролне групе, истраживачи ће забележити годину рођења (животну доб), недељу гестације и број досадашњих порођаја.

У студији ће се пратити и начин завршавања порођаја, телесна маса новорођенчета и АПГАР скор.

Очекује се да ће добијени резултати првенствено указати на разлике у ефикасности примењених терапија у смислу смањења периферног отпора протока крви кроз испитиване крвне судове а тиме и на разлике у смањењу редукције феталног раста и развоја, као и уопште у очувању здравља будућих мајки.

Значај истраживања

Обзиром на релативно мали број стручних радова који су се на овај начин бавили тематиком хипертензије индуковане трудноћом, значајност овог клиничког испитивања поређења ефикасности различитих медикамената који су неопходни за одржавање нормалних вредности крвног притиска код трудница са овим ентитетом хипертензије се огледа у томе да би добијени резултати могли да буду од велике користи при доношењу одлуке о терапијском избору а тиме и редукцији развоја озбиљнијих последица и код будућих мајки и новорођенчади.

Временски оквир

Истраживање би, у циљу прикупљања адекватних и потпуних података неопходних за добијање релевантних резултата из ове области, а сходно броју испитаница, требало да траје од 12 - 14 месеци.

Литература

1. Roberts J, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working group on researche on hypertension during pregnancy. *Hypertens* 2003;41:437-45



2. Houlihan DD, Dennedy MC, Ravikumar N, Morrison JJ. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med.* 2004;32(4):315-9
3. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 152-6
4. Rey E. Effects of methyldopa on umbilical and placental artery blood flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1992;80:783-7
5. Јевтовић И, Девић Р. Медицинска статистика: са уводом у мултиваријациону анализу. Београд, Краљево: Аутори и Komino-Trade, 1999.
6. Khedun S, Maharaj B and Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. *Paediatr Drugs* 2000;2(6): 419-36
7. Van Asselt K, Gudmundsson S, Lindqvist P. Uterine and umbilical artery velocimetry in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77: 614-9
8. Trudinger BJ. Obstetric Doppler Applications. In: Fleischer AC (ed). *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 4th edn. London: The Parthenon Publishing Group. 1991;12:184-91
9. Joern H, Funk A, Rath W. Doppler ultrasonographic findings for hypertension in pregnancy and HELLP syndrome. *J Perinatal Med* 1999;27:388-94

Руководилац пројекта:

проф. др Мирослав Фолић

Главни истраживач:

проф. др Мирослав Фолић

Ангажовани истраживачи:

проф. др Слободан Јанковић

проф. др Мирјана Варјачић

асс. др Марко Фолић