

Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa chlorowodorku labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży – przegląd systematyczny

Clinical efficacy and safety profile of labetalol hydrochloride in treatment of hypertension in pregnancy – a systematic review

TOMASZ TATARA

Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wprowadzenie. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie bezwzględnych wartości ciśnienia krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 90 mmHg). Głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej zrzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka.

Cel. Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa chlorowodorku labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Materiał i metody. Ocena efektywności klinicznej w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych oraz dowodów wtórnych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Systematycznie przeszukano następujące bazy informacji medycznej: Medline, Embase, Cochrane Library i inne.

Wyniki. Ostatecznie 2 publikacje, odpowiadające przeglądowi 24 badań klinicznych oraz jednemu badaniu klinicznemu (RCT), spełniły kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej. Labetalol powoduje obniżenie wartości ciśnienia krwi w przeciągu około 30 minut po podaniu leku. Leczenie labetalolem było rzadziej związane z niedociśnieniem lub potrzebą cesarskiego cięcia w porównaniu do terapii alternatywnych (np. diazoksydem). Najczęstsze działania niepożądane labetalolu to nudności, wymioty, uderzenia gorąca, lekkie zawroty głowy, kołatanie serca, duszności oraz mrowienie po ciele – zwykle o łagodnym/umiarkowanym nasileniu.

Wnioski. Labetalol wykazuje udowodnioną skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży przy stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Brak skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego kobiet ciężarnych jest zagrożeniem życia zarówno dla matki jak i dziecka.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, ciąża, chlorowodorek labetalolu, skuteczność, profil bezpieczeństwa

Introduction. According to the guidelines of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension, the diagnosis of hypertension in pregnancy is based on absolute blood pressure values (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg). The main aim of therapy is to reduce the risk of progression to full-blown eclampsia and minimizing the adverse effects of treatment in a child.

Aim. The evaluation of clinical efficacy and safety profile of labetalol hydrochloride in the treatment of hypertension in pregnant women.

Material & Methods. The evaluation of clinical efficacy based on the results of primary studies and secondary evidence found in the context of a systematic review. The following literature databases were searched systematically: Medline, Embase, Cochrane Library and others.

Results. Finally 2 publications, corresponding to the systematic review of 24 clinical studies and one clinical trial (RCT) met the inclusion criteria for the efficacy analysis. Labetalol reduces blood pressure in about 30 minutes after the application. The Labetalol treatment was rarely associated with hypotension or caesarean as compared with alternative therapies (e.g. diazoxide). The most common adverse reactions of labetalol are nausea, vomiting, hot flushes, slight dizziness, palpitations, shortness of breath and body tingling – usually mild/moderate.

Conclusions. Labetalol has a proven efficacy in the treatment of hypertension in pregnant women with a relatively favorable safety profile. The lack of effective treatment of hypertension in pregnant women is life-threatening for both mother and child.

Key words: hypertension, pregnancy, labetalol hydrochloride, efficacy, safety profile

© Hygeia Public Health 2014, 49(2): 255-260

www.h-ph.pl

Nadesłano: 28.03.2014

Zakwalifikowano do druku: 21.04.2014

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. o zdr. Tomasz Tatar

Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Banacha 1a blok F, 02-097 Warszawa

tel. 606 788 969, e-mail: ttatara@wum.edu.pl

Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze w ciąży. Według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of*

Cardiology, ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension*, ESH), nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje

się na podstawie ciśnienia skurczowego ≥ 140 mmHg lub rozkurczowego ≥ 90 mmHg, stwierdzonego podczas dwóch niezależnych pomiarów – tabela I [1].

Termin stan przedrzucawkowy/rzucawka stosuje się w przypadku kobiet, u których pojawia się podwyższone ciśnienie tętnicze krwi połączone z białkomoczem i jest stanem, który może wystąpić po 20. tyg. ciąży. Szczególnie niebezpieczne objawy, które potwierdzają rozpoznanie stanu przedrzucawkowego/rzucawki, obejmują skurczowe ciśnienie tętnicze wynoszące 160 mmHg lub więcej lub rozkurczowe ciśnienie krwi wynoszące 110 mmHg lub więcej, białkomocz większy od 2,0 g/dobę, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, liczba płytek krwi < 100 tys. lub objawy niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej mikroangiopatią oraz podwyższona aktywność AspAT lub ALAT. Etiologia stanu przedrzucawkowego/rzucawki jest nieznana. Jest to choroba układowa, która wiąże się z istotnie zwiększoną chorobowością i śmiertelnością matki i płodu. Stan przedrzucawkowy może nasilać się do rzucawki, która zagraża życiu. Udary mózgu i krwotoki są przyczyną większości zgonów w stanie przedrzucawkowym/rzucawce [2, 3].

Epidemiologia. Według ESH/ESC przewlekłe nadciśnienie tętnicze występuje u 1-5% wszystkich ciężarnych kobiet. Z kolei według polskich ekspertów klinicznych na nadciśnienie tętnicze w wieku rozrodczym cierpi około 10-15% kobiet [1, 4].

Leczenie farmakologiczne. Głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej rzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*American Society of Hypertension*, ASH) wskazaniem do farmakoterapii jest: w przejściowym nadciśnieniu tętniczym w ciąży ciśnienie rozkurczowe > 105 mmHg; w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym ciśnienie $> 150/160/100/110$ mmHg. Decyzja o farmakoterapii wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego (tempo wzrostu ciśnienia, objawy narządowe, powikłania narządowe). Zaleca się preparaty najbezpieczniejsze dla dziecka (kolejno: metyldopę, labetalol, nifedypinę). Ciężkie nadciśnienie tętnicze ($> 170/110$ mmHg) wymaga hospitalizacji, a lekami z wyboru są podawane parenteralnie labetalol, doustnie metyldopa, nifedypina, w ostateczności nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu (toksyczny dla płodu) [5].

Poniżej zestawiono zasady postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – tabela II [4].

Chlorowodorek labetalolu (labetalol) jest wskazany w leczeniu wszystkich postaci nadciśnienia, również nadciśnienia w ciąży i wszystkich stopni nadciśnienia (łagodnego, umiarkowanego i ciężkie-

go), gdy wskazane jest stosowanie terapii doustnej. Labetalol obniża ciśnienie krwi poprzez blokowanie receptorów alfa-adrenergicznych w tętniczkach obwodowych zmniejszając opór obwodowy. Występująca jednocześnie blokada receptorów beta chroni serce przed odruchem współczulnym wywoływanym przez rozszerzenie naczyń obwodowych [6].

Aktualnie labetalol nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i tym samym brak go w Rejestrze Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP. Produkt ten może jednak być sprowadzany z zagranicy jeżeli jego zastosowanie jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), tj. na podstawie zapotrzebowania, wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek, Minister Zdrowia może wydać zgodę na refundację sprowadzonego leku na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Cel pracy

Ocena skuteczność klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa chlorowodoru labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Materiał i metody

Wyszukiwanie badań klinicznych dokonano w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration [7]. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące:

- populacji: pacjentki z nadciśnieniem tętniczym w ciąży;
- interwencji: *Labetaloli hydrochloridum* (labetalol);
- technologii alternatywnych (komparatorów): dowolne;
- metodyki: systematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych; badania kliniczne z randomizacją/bez randomizacji; badania kliniczne z zaślepieniem/bez zaślepienia; badania kliniczne z grupą kontrolną/badania jednoramienne;
- punktów końcowych: utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi; niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi); stan przedrzucawkowy; drgawki nakładające się na stan przedrzucawkowy; poważne powikłania u matki (np. niewydolność nerek, niewydolność serca, udar

Tabela I. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego w ciąży według ESH/ESC
Table I. Classification of hypertension in pregnancy by ESH/ESC

Nadciśnienie tętnicze wcześniej istniejące (nadciśnienie przewlekłe)	Występuje w 1-5% wszystkich ciąż i jest określone jako ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg, które u chorej istniało przed zajściem w ciążę lub rozwinęło się przed 20. tyg. ciąży i zazwyczaj utrzymuje się ponad 42 dni po porodzie; może przebiegać z białkomoczem
Nadciśnienie tętnicze ciążowe	Nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą bez towarzyszącego białkomoczu; nadciśnienie ciążowe związane ze znacznym białkomoczem (≥ 300 mg/l lub 500 mg/24-godz.) określa się jako stan przedrzucawkowy; nadciśnienie ciążowe rozwija się po 20. tyg. ciąży i w większości przypadków ustępuje w ciągu 42 dni po porodzie
Nadciśnienie tętnicze wcześniej istniejące z nałożonym nadciśnieniem ciążowym z białkomoczem	Nadciśnienie wcześniej istniejące z dalszym wzrostem ciśnienia tętniczego i białkomoczem ≥ 3 g/24-godz. po 20. tyg. ciąży; odpowiada dotychczas używanemu określeniu „nadciśnienie przewlekłe z nałożonym stanem przedrzucawkowym”
Nadciśnienie tętnicze niesklasyfikowane przed porodem – nadciśnienie tętnicze z objawami układowymi lub bez nich	Nadciśnienie tętnicze z objawami układowymi lub bez nich, w przypadku gdy ciśnienie tętnicze zmierzono po raz pierwszy po 20. tyg. ciąży; konieczna jest ponowna ocena w 42. dniu połoгу lub później; jeżeli nadciśnienie tętnicze ustąpiło do tego czasu, należy je ponownie sklasyfikować jako nadciśnienie ciążowe z białkomoczem lub bez białkomoczu, jeśli się utrzymuje – jako nadciśnienie wcześniej istniejące

Tabela II. Zasady postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży według PTNT
Table II. Hypotension treatment protocol in pregnant women by PTNT

- U kobiet w ciąży z BP wynoszącym 140-149 mmHg lub 90-95 mmHg należy zalecić zmodyfikowane postępowanie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej; nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli)
- W nadciśnieniu wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez niego) farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP wynosi $\geq 140/90$ mmHg
- W nadciśnieniu stwierdzanym przed ciążą farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP jest $\geq 150/95$ mmHg
- Wartości SBP ≥ 170 mmHg lub DBP ≥ 110 mmHg, należy traktować jako wskazanie do hospitalizacji
- W nadciśnieniu u kobiet w ciąży lekami z wyboru podawanymi doustnie są: metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia (nifedypina i werapamil)

BP – (blood pressure) pomiar ciśnienia tętniczego; SBP – (systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe; DBP – (diastolic blood pressure) ciśnienie rozkurczowe

Tabela III. Podsumowanie wyników 3 badań dla porównania labetalol vs hydralazyn
Table III. Final results of 3 studies to compare labetalol vs. hydralazine

Punkt końcowy	Badanie	N	Wynik		
			Labetalol n/N (%)	Hydralazyna n/N (%)	RR (95% CI)
Stan przedrzucawkowy	<i>S Africa 1987</i>	20	0/10	0/10	Brak oszacowania
Utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi	<i>S Africa 1987</i>	20	6/10 (60)	2/10 (20)	3,00 (0,79; 11,44)
Niedociśnienie	<i>N Ireland 1991</i>	50	0/15	0/15	Brak oszacowania
	<i>S Africa 1987</i>		0/10	0/10	Brak oszacowania
Cięcie cesarskie	Metaanaliza 3 badań	69	20/38 (52,6)	22/31 (71)	0,71 (0,40; 1,24)
Skutki uboczne dla kobiety	Metaanaliza 2 badań*	50	6/25 (24)	12/25 (48)	0,52 (0,24; 1,11)
Spowolnienie tętna płodu	Metaanaliza 3 badań	69	3/38 (7,9)	2/31 (6,5)	0,84 (0,01; 54,78)
	<i>N Ireland 1991</i>	69	1/15 (6,6)	2/15 (13)	0,50 (0,05; 4,94)
Śmierć płodu lub noworodka	<i>S Africa 1987</i>		0/10	0/10	Brak oszacowania
	<i>USA 1987</i>		0/13	0/6	Brak oszacowania
Zespół zaburzeń oddechowych	<i>USA 1987</i>	19	3/13 (23)	2/6 (33)	0,69 (0,15; 3,12)
Hipoglikemia noworodkowa	Metaanaliza 2 badań**	39	2/23 (8,7)	1/16 (6)	1,14 (0,19; 6,94)

* *N Ireland 1991, South Africa 1987* ** *South Africa 1987, USA 1987*; Dawkowanie: *N Ireland 1991* – Labetalol: 100 mg iv, Hydralazyna: 10 mg iv; *South Africa 1987* – Labetalol: 200 mg w 200 ml 5% glukozy w dawce 20 mg/godz., wzrost o 20 mg co 20 min/godz. do DBP 90-100 mmHg, max dawka 160 mg/godz., Hydralazyna, 25 mg w 200 ml soli – 3,7 mg/godz. zwiększana co 20 min o 3,7 mg/godz. do DBP 90-100 mmHg, max dawka 15 mg/godz.; *USA 1987* – Labetalol: 20 mg iv następnie 10-50 mg co 10 min do DBP 100 mmHg, następnie powtarzanie dawki 20 mg, 40 mg, 80 mg co 10 min do DBP 100 mmHg; Hydralazyna: 5 mg iv co 10 min do DBP 100 mmHg

Tabela IV. Podsumowanie wyników dla porównania labetalol vs metyldopa
Table IV. Final results of comparison of labetalol vs. methyldopa

Punkt końcowy	Badanie	N	Wynik		
			Labetalol n/N (%)	Metyldopa n/N (%)	RR (95% CI)
Utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi			20/38 (53)	15/34 (44)	1,19 (0,74; 1,94)
Cięcie cesarskie			19/38 (50)	20/34 (58)	0,85 (0,56; 1,30)
Poronienie	<i>England 1982</i>	72	0/38	0/34	Brak oszacowania
Zgon noworodka			2/38 (5)	0/34	4,49 (0,22; 90,30)
Potrzeba specjalnej opieki nad dzieckiem			19/38 (50)	16/34 (47)	1,06 (0,66; 1,71)

Dawkowanie: Labetalol: 100 mg $\times$ 4/dzień; Metyldopa: 250 mg $\times$ 4/dzień.

mózgu, zaburzenia układu krzepnięcia, niewydolność oddechowa); cięcie cesarskie; wykorzystanie zasobów służby zdrowia (np.: dializa, porady lekarskie, intensywna opieka medyczna, długość pobytu w szpitalu; działania niepożądane – DN).

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): Medline (przez PubMed), Embase, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (Central), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), Centre for Reviews and Dissemination. Ostatniego przeszukania baz dokonano w grudniu 2013 roku.

W badaniach z grupą kontrolną przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania (bazują one na danych pierwotnych i z tego względu stanowią wiarygodne źródło informacji). We wszystkich przypadkach analizowano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Wyniki

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 195 publikacji (po eliminacji powtórzeń w programie Reference Manager 11). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 32 publikacje. Ostatecznie kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej spełniły 2 publikacje (*Duley 2007* i *Raheem 2011*).

Duley 2007. Przegląd systematyczny 24 badań klinicznych, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwnadciśnieniowych (m.in.: hydralazyna, nifedypina, labetalol; metyldopa; diazoksyd) w terapii nadciśnienia tętniczego krwi w okresie ciąży (łącznie $N=2949$, w większości przypadków $DBP>110$ mmHg) [8]. Poniżej zestawiono wyniki badań, w których lekiem ocenianym lub porównywanym był labetalol.

W 3 badaniach z randomizacją i zaślepieniem (*N Ireland 1991*, *South Africa 1987*, *USA 1987* łącznie $n=69$) porównywano labetalol vs hydralazyna. Tylko w 1 badaniu (*South Africa 1987*) odnotowano utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi pomimo zastosowanego leczenia. W pozostałych przypadkach oba leki okazały się być równie skuteczne w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży – tabela III [8-11].

W badaniu z randomizacją (*England 1982*, $n=74$) porównano labetalol vs metyldopa. Utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi pomimo zastosowanego leczenia odnotowano u 20 (53%) pacjentów leczonych labetalolem vs 15 (44%) przyjmujących metyldopę – różnice nie były istotne statystycznie (IS). Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowa-

nia terapii metyldopą (różnice nie były IS) – tabela IV [8, 12].

W badaniu z randomizacją (*Australia 1986*, $n=90$) porównywano labetalol vs diazoksyd. Leczenie z udziałem labetalolu wiązało się z występowaniem mniejszego niedociśnienia – różnica na granicy IS. Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowania terapii diazoksydem – wynik na granicy IS – tabela V. Najczęstsze DN labetalolu: uderzenia gorąca, lekkie zawroty głowy, kołatanie serca, mrowienie [8, 13].

Raheem 2011. Podwójnie zaślepienie RCT porównujące skuteczności i bezpieczeństwo labetalolu vs nifedypiny w kontroli ostrego nadciśnienia tętniczego ($BP \geq 160/110$ mmHg) u kobiet w ciąży. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej labetalol (20, 40, 80, 80 i 80 mg iv – 5 dawek) + placebo (po) – $N=25$ lub nifedypinę (10 mg po – 5 dawek) + placebo (iv) – $N=25$ [14].

Oba leki wydają się być równie skuteczne i szybko działające w obniżaniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi u kobiet w ciąży – po pierwszym podaniu leku w przypadku labetalolu ciśnienie docelowe $\leq 150/100$ mmHg uzyskano u 5 (20%) pacjentów vs 6 (28%) w przypadku stosowania nifedypiny [14].

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego: czas do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego krwi $\leq 150/100$ mmHg – mediana dla labetalolu wyniosła 45 min (zakres 30-60) vs 30 min (zakres 22-67) dla nifedypiny, różnica nie była IS ($p=0,59$). Podobnie w przypadku całkowitej liczby dawek leku wymaganych do uzyskania docelowego ciśnienia krwi, nie było różnicy IS. Dodatkowych dawek leku oraz leczenia alternatywnego wymagało 5/25 (20%) kobiet zarówno w grupie labetalolu jak i nifedypiny. Ponadto oba leki charakteryzuje zbliżony profil bezpieczeństwa – tabela VI [14].

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie ciśnienia skurczowego ≥ 140 mmHg lub rozkurczowego ≥ 90 mmHg. Podwyższone ciśnienie i jego powikłania stanowią ważną przyczynę chorobowości i umieralności matki, płodu i noworodka. Ryzyko związane z nadciśnieniem w ciąży ujawnia się głównie w postaci stanu przedrzucawkowego lub rzucawki.

Głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej rzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka. Wybór leków obniżających ciśnienie w ciąży powinien uwzględniać bezpieczeństwo dla matki i dziecka.

Przedmiotem niniejszej analizy było zbadanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa

Tabela V. Podsumowanie wyników dla porównania labetalol vs diazoksyd
Table V. Final results of comparison of labetalol vs. diazoxide

Punkt końcowy	Badanie	N	Wynik		
			Labetalol n/N (%)	Diazoksyd n/N (%)	RR (95% CI)
Utrzymujące się wysokie ciśnienie krwi	Australia 1986	90	3/45 (6,6)	6/45 (13)	0,50 (0,13; 1,88)
Niskie ciśnienie krwi, wymagające leczenia			0/45	8/45 (17,7)	0,06 (0,00; 0,99)
Cięcie cesarskie			6/45 (13)	14/45 (31)	0,43 (0,18; 1,02)

Dawkowanie: Labetalol, 200 mg w 200 ml 5% roztworu dekstrozy, podawany w dawce 0,5 mg/kg/h, max 3 mg/kg/h do DBP 85-90 mmHg; Diazoksyd, 75 mg iv co 30 min do kontrolowanego BP (w przypadku 2 leków leczenie trwało do 24 godz. po porodzie)

Tabela VI. Wyniki RCT dla porównania labetalol vs nifedypina w kontroli ostrego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży
Table VI. RCT results of comparison of labetalol vs. nifedipine in controlling acute hypertension in pregnant women

Punkt końcowy	Labetalol n/N (%)	Nifedypina n/N (%)	p	RR (95% CI)
Pierwszorzędowe				
Czas (min) do osiągnięcia BP ≤150/100 mmHg	45 (30-60)*	30 (22-67)*	0,59	Brak oszacowania
Drugorzędowe				
Liczba dawek do osiągnięcia BP ≤150/100 mmHg	3 (2-4)*	2 (1-4)*	0,60	Brak oszacowania
Rozszerzone leczenie (pomimo podaniu 5 dawek)	5/25 (20%)	5/25 (20%)	1,00	1,0 (0,3-3,0)
Potrzeba intensywnej opieki nad matką	2/25 (8%)	0/25 (0%)	0,49	Brak oszacowania
Potrzeba intensywnej opieki noworodkowej	3/25 (12%)	3/25 (12%)	1,0	1,0 (0,2;4,5)
Drugorzędowe (działania niepożądane)				
Nudności	4 (16%)	0/25 (0%)	0,11	Brak oszacowania
Wymioty	2 (8%)	0/25 (2)	0,49	Brak oszacowania
Zawroty głowy	3 (12%)	1/25 (4%)	0,61	0,3 (0,03-3,0)
Kołatanie serca	0 (0%)	1/25 (4%)	1,00	Brak oszacowania
Ból głowy	3 (12)	3/25 (12)	1,00	1,0 (0,2-4,5)
Ból w klatce piersiowej	0/25 (0%)	0/25 (0%)	Brak oszacowania	Brak oszacowania
Duszności	1/25 (4%)	1/25 (4%)	1,00	1,0 (0,1-15)

* mediana (zakres)

produktu leczniczego chlorowodorek labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

W oparciu o przegląd systematyczny dostępnych dowodów naukowych wykazano, że podawanie labetalolu w ramach leczenia farmakologicznego w przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży powoduje obniżenie wartości ciśnienia krwi w przeciągu około 30 min po padaniu leku. Ponadto leczenie labetalolem było rzadziej związane z niedociśnieniem lub potrzebą cesarskiego cięcia w porównaniu do terapii alternatywnych (np. diazoksydem).

Towarzystwa naukowe zajmujące się problematyką leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży wśród najczęściej rekomendowanych terapii wymieniają labetalol, nifedypinę, metyldopę, hydralazynę oraz werapamil [3, 4, 15].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w nadciśnieniu u kobiet w ciąży lekami z wyboru podawanymi doustnie są (w kolejności): metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia (nifedypina i werapamil). W sytuacjach zagrożenia życia preferowanym środkiem jest labetalol (parenteralnie), metyldopa lub nifedypina (doustnie). W przypadku braku ich skuteczności w nadciśnieniu nagłym można zalecić krótkotrwałe stosowanie nitroprusydku sodu we wlewie dożylnym

0,5-10 µg/kg/min (jednakże przedłużone podawanie nitroprusydku sodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia płodu cyjankami). Może być również stosowana parenteralnie hydralazyna, choć istnieją doniesienia o wzroście częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym [3, 4, 15].

Analiza własna wykazała, że labetalol charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa. Najczęściej raportowanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem labetalolu były: nudności, wymioty uderzenia gorąca, lekkie zawroty głowy, kołatanie serca, duszności oraz mrowienie po ciele – zwykle o łagodnym/umiarkowanym nasileniu.

Według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) działania uboczne labetalolu występują w pierwszych tygodniach leczenia i mają charakter przejściowy. Do najczęstszych zalicza się: ból głowy, stany przygnębienia i ospałość, trudność w oddawaniu moczu, bóle w nadbrzuszu, nudności i wymioty, swędzenie skóry głowy oraz liszaj rumieniowaty. Działania niepożądane przy wysokich dawkach leku to hipotonia ortostatyczna [6].

Z kolei w zaleceniach brytyjskich podkreślano, że stosowanie labetalolu, jako opcję terapeutyczną u kobiet z nadciśnieniem ciążowym nie jest uznane za szkodliwe, z wyjątkiem pierwszego trymestru ciąży i okresu karmienia niemowlęcia piersią. Stosowanie labetalolu w tym czasie powinno być monitorowane, gdyż istnieje ryzyko toksyczności ze względu na podawanie alfa- i beta-blokerów. W takich sytuacjach należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę na wykorzystanie labetalolu [16].

Chlorowodorek labetalolu, podobnie jak technologie alternatywne (metyldopa, nifedypina, hydralazyna, dihydralazyna i werapamil), najczęściej rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej leczenia nadciśnienia w okresie ciąży, jednocześnie stanowiące komparatory dla ocenianego produktu leczniczego w większości są sprowadzane z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, gdyż na terenie Polski nie są dopuszczone do obrotu. Z wyżej wymienionych substancji, jedynie chlorowodorek werapamilu jest refundowany ze środków publicznych.

Należy podkreślić, że utrudniona dostępność odpowiedniego preparatu na rynku krajowym często

uniemożliwia właściwe (zgodne ze światowymi standardami medycznymi i EBM) prowadzenie ciężarnych pacjentek z nadciśnieniem tętniczym.

Wnioski

W oparciu o dokonany przegląd systematyczny należy stwierdzić, że labetalol wykazuje udowodnioną skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży przy stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Labetalol okazał się równie skuteczny i szybko działający jak metyldopa, nifedypina i hydralazyna oraz nieco lepszy od diazoksydu w obniżaniu ciężkiego nadciśnienia tętniczego krwi u kobiet w ciąży.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi labetalol powinien być dołączony do terapii jako kolejny lek (po metyldopie) przy braku wystarczającej skuteczności hipotensyjnej w przypadku nadciśnienia umiarkowanego i ciężkiego u kobiet w ciąży.

Brak skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego kobiet ciężarnych jest zagrożeniem życia zarówno dla matki jak i dziecka.

Piśmiennictwo / References

1. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007, 28: 1462-1536.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NCCWCH RCOG, London 2011.
3. Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, USA 2004.
4. Adamczak M, Chrostowska M, Czarnecka D i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011, 15(2): 55-82.
5. Marshall D, Lindheimer MD, Sandra J, et al. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008, 2(6): 484-494.
6. Food and Drug Administration. Labetalol hydrochloride. Product Information. FDA, USA 2010.
7. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Cochrane Collaboration, London 2011.
8. Duley L, et al. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). Cochrane Collaboration 2007, 4: 1-82.
9. Harper A, Murnaghan GA. Maternal and fetal haemodynamics in hypertensive pregnancies during maternal treatment with intravenous hydralazine or labetalol. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, 98: 453-9.
10. Ashe RG, Moodley J, Richards AM, et al. Comparison of labetalol and dihydralazine in hypertensive emergencies of pregnancy. *S Afr Med J* 1987, 71: 354-6.
11. Mabie WC, Gonzalez AR, Amon E, et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Proceedings of 6th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, 1986, San Antonio, USA 1986: 221.
12. Moore MP, Redman CWG. The treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Med Res Opin* 1982, 8: 39-46.
13. Michael CA. Intravenous labetalol and intravenous diazoxide in severe hypertension complicating pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986, 26: 26-9.
14. Raheem I, Saaïd R, Omar S, et al. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *Int J Obstet Gynaecol*, 2011: 1-8.
15. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011, 32: 3147-3197.
16. Hypertension in pregnancy: Evidence Update May 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 107 'The management of hypertensive disorders during pregnancy' (2010). NIHCE, Manchester 2012.