



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Trandate (labetalol)**

**we wskazaniu:**

nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.7.2021

(Aneks do opracowania nr: AOTM-OT-431-13/2013)

Data ukończenia: 17.02.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców „nie dotyczy”.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** „nie dotyczy”.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>7</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	7
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	7
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	10
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	15
3.5. Podsumowanie .....	15
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>18</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>21</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>22</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	22

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr AOTM-OT-431-13/2013. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2013 (nr w BIP 080/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 63/2013 (nr w BIP 080/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej labetalol (postać: doustna) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.

W 2017 roku Agencja przeprowadziła aktualizację danych zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-431-13/2013 w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; wytycznych refundacyjnych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Na podstawie aktualizacji przeprowadzonej w 2017 roku (opracowanie nr OT.431.8.2017) wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2017 (nr w BIP 123/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 94/2017 (nr BIP 123/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej labetalol (postać: doustna) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

Wobec powyższego niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu z 2017 roku (OT.431.8.2017) w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 03.02.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk/>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza Pubmed.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *hypertension, hypertensive, pregnant, pregnancy, trandate, labetalol*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																	
PTNT/PTK/PTGiP 2019 (Polska)	<p style="text-align: center;"><b>Wytyczne dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży</b></p> <p>Wytyczne wskazują m.in. że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży są: metyldopa, <b>labetalol</b> i nifedypina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu [Poziom B, kolor zielony].</li> <li>• U kobiet w ciąży w przypadku wskazań do stosowania kardioselektywnych b-adrenolityków należy rozważyć zastosowanie metoprololu. [Poziom C, kolor żółty]</li> <li>• Nie zaleca się stosowania w terapii hipotensyjnej w ciąży diuretyków i spironolaktonu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych) [Poziom C, kolor żółty]</li> <li>• Nie zaleca się stosowania w ciąży inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów reniny oraz diltiazemu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych) [Poziom C, kolor czerwony]</li> <li>• Leki zalecane w ciąży do leczenia NT ze wskazań nagłych to: labetalol i.v., nifedypina p.o. i hydralazylna i.v. [Poziom C, kolor zielony]</li> <li>• Zarówno postać dożylna, jak i doustna labetalolu nie jest zarejestrowana w Polsce. Lek jest dostępny tylko na import docelowy. Zalecamy wcześniejsze zabezpieczenie leku na doraźne potrzeby oddziału, na przykład w ilości niezbędnej do leczenia 1–2 chorych [Poziom C, kolor zielony]</li> </ul>																	
	<p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i opinie ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów:</b>  <i>Poziom A Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i>  <i>Poziom B Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i>  <i>Poziom C Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i>  <b>Klasa dowodów:</b>  <i>W celu uproszczenia przekazu przy prezentowaniu poszczególnych rekomendacji pominięto podawanie klasy zaleceń, uznając za równoważne użycie sformułowań: zaleca się/wskazane jest (klasa I); należy rozważyć (klasa IIa); można rozważyć (klasa IIb); nie zaleca się (klasa III).</i>  <i>Dodatkowo w tabelach zastosowano kolory do oznaczenia klasy zaleceń: zielonego (klasa I), żółtego (klasa IIa i IIb) oraz czerwonego (klasa III).</i></p>																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 1742 496 1794">Klasa zaleceń</th> <th data-bbox="496 1742 1214 1794">Definicja</th> <th data-bbox="1214 1742 1445 1794">Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 1794 496 1845">Klasa I</td> <td data-bbox="496 1794 1214 1845">Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td data-bbox="1214 1794 1445 1845">Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1845 496 1897">Klasa II</td> <td data-bbox="496 1845 1214 1897">Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td data-bbox="1214 1845 1445 1897"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1897 496 1948">Klasa IIa</td> <td data-bbox="496 1897 1214 1948">Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td data-bbox="1214 1897 1445 1948">Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1948 496 2000">Klasa IIb</td> <td data-bbox="496 1948 1214 2000">Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td data-bbox="1214 1948 1445 2000">Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 2000 496 2040">Klasa III</td> <td data-bbox="496 2000 1214 2040">Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td data-bbox="1214 2000 1445 2040">Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu		Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/jest wskazane																
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu																	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rabi 2020 (Kanada)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą zapobiegania, diagnozowania, oceny ryzyka i leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych i dzieci</u></b></p> <p><i>Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży</i></p> <p>Leki (doustne) stosowane w ramach I linii leczenia (Poziom dowodów C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>labetalol</b>,</li> <li>• metyldopa,</li> <li>• nifedypina o przedłużonym działaniu,</li> <li>• inne <math>\beta</math>-blokery (acebutolol, metoprolol, pindolol i propranolol)</li> </ul> <p>Leki (doustne) stosowane w ramach II linii leczenia (Poziom dowodów D):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klonidyna,</li> <li>• hydralazyna,</li> <li>• diuretyki tiazydowe.</li> </ul> <p>Leki przeciwwskazane do zastosowania (poziom dowodów C):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),</li> <li>• Antagoniści receptora angiotensyny II (ARBs).</li> </ul> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> Hypertension Canada  <b>Poziom dowodów:</b>  <i>Poziom dowodów zależy od siły i jakości dowodów naukowych.</i>  <i>Poziom A – na podstawie badań RCT lub przeglądów systematycznych badań RCT o wysokiej jakości;</i>  <i>Poziom B – na podstawie badań RCT lub przeglądów systematycznych badań RCT o niższej jakości;</i>  <i>Poziom C – na podstawie badań o niższej jakości lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych;</i>  <i>Poziom D – na podstawie opinii ekspertów.</i></p>
WHO 2020 (ŚWIATOWE)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą leczenia farmakologicznego łagodnego nadciśnienia tętniczego w ciąży</u></b></p> <p>Wytyczne WHO wskazują, że metyldopa i <b><math>\beta</math>-blokery</b> należy rozważyć jako skuteczne opcje leczenia łagodnego nadciśnienia tętniczego w ciąży.</p> <p>Dodatkowo w rekomendacji zawarto informację, że w ciąży można stosować następujące <math>\beta</math>-blokery: acebutolol, <b>labetalol</b>, mepindolol metoprolol, oksprendolol, pindolol i propranolol w różnych dawkach. W związku z powyższym nie jest możliwe określenie optymalnej opcji <math>\beta</math>-adrenolityku lub schematu dawkowania w ciąży.</p> <p>Ponadto, wytyczne wskazują, że w ciąży należy unikać stosowania inhibitorów angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny i nitroprusydku sodu.</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> the United States Agency for International Development, the Bill &amp; Melinda Gates Foundation and the Department of Sexual and Reproductive Health and Research  <b>Poziom dowodów:</b> na podstawie GRADE</p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży</u></b></p> <p>Wytyczne wskazują, że w leczeniu nadciśnienia w ciąży również w stanie przedrzucawkowym, w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie <b>labetalolu</b>, następnie gdy labetalol nie jest odpowiedni należy rozważyć zastosowanie nifedypiny, a w kolejnym kroku metyldopy. Wybór terapii należy oprzeć na profilach bezpieczeństwa, ryzyku (w tym skutków dla płodu) i preferencjach kobiety.</p> <p>W przypadku kobiet z ciężkim nadciśnieniem tętniczym w ciąży należy zastosować jeden z poniższych leków: <b>labetalol</b> (doustny lub dożylny), doustną nifedypinę lub dożylną hydralazynę.</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Poziom dowodów:</b> nie wskazano</p>
NZGG 2018 (Nowa Zelandia)	<p><b><u>Wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia nadciśnienia i stanu przedrzucawkowego w ciąży</u></b></p> <p>Wytyczne m. in. wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie kobiety z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (dBp<math>\geq</math>110 lub sBP<math>\geq</math>160) należy pilnie leczyć lekami przeciwnadciśnieniowymi w celu ostrego obniżenia ciśnienia krwi [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości]</li> <li>• Lekami I linii leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży są: <b>labetalol</b>, nifedypina i metyldopa. [silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]</li> </ul> <p>Dodatkowo, w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży wytyczne zalecają zastosowanie: doustnej nifedypiny, dożylnego labetalolu, dożylną hydralazynę.</p> <p>Ponadto, wytyczne wskazują, że w ciąży należy unikać stosowania inhibitorów angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny.</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury i panel ekspertów  <b>Źródło finansowania:</b> The Ministry of Health  <b>Poziom dowodów:</b> na podstawie GRADE</p>
Skróty: PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, NZGG - New Zealand Guidelines Group	

Odnaleziono 5 nowych wytycznych względem poprzedniego opracowania z 2017 roku. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w ramach pierwszej linii leczenia.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analicyści Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających **labetalol** w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.02.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odciążenia przyjęto 20.12-21.12.2017 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.431.8.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** kobiety w ciąży z nadciśnieniem tętniczym.

**Interwencja:** labetalol (postać: doustna).

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania labetalolu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7.1.

#### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 badania oceniające skuteczność kliniczną:

- Rezk 2020 (randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne bez zaślepienia porównujące metyldopę, labetalol i placebo);
- Easterling 2019 (otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne bez zaślepienia porównujące nifedypinę, labetalol i metyldopę);
- Akhtar 2018 (randomizowane, jednoośrodkowe badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem porównujące metyldopę i labetalol).

Charakterystykę ww. badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Charakterystyka odnalezionych badań pierwotnych**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Rezk 2020</b>  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wieloośrodkowe badanie randomizowane</li> <li>• randomizacja: 1:1:1</li> <li>• zaślepienie: brak</li> <li>• okres obserwacji: do końca połogu (wizyty przed porodem odbywały się w odstępach 2-4 tygodniowych – odstęp uzależniony był od uprzednich wartości ciśnienia tętniczego)</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gr. 1: metyldopa (1-2 g/dobę w dawkach podzielonych)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniej nieleczone pacjentki w ciąży z łagodnym lub umiarkowanym przewlekłym nadciśnieniem tętniczym</li> <li>• ciśnienie skurczowe 140-159 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 90-109 mmHg na początku ciąży (między 6, a 10 t.c.)</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża mnoga</li> <li>• wcześniejsze występowanie białkomoczu</li> </ul>	<p><u>Ocena matki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie nadciśnienie tętnicze w jakimkolwiek momencie ciąży (ciśnienie skurczowe <math>\geq 160</math> mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 110</math> mmHg)</li> <li>• rozwój stanu przedrzucawkowego (wystąpienie proteinurii po 20 t.c.: <math>\geq 0,3</math> g białka w próbce moczu dobowego)</li> <li>• rozwinięcie rzucawki (uogólnione drgawki)</li> <li>• rozwinięcie zaburzenia czynności nerek (podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi, <math>&gt;1,1</math> mg/dl)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>✓ gr. 2: labetalol (100-300 mg/dobę w dawkach podzielonych)</p> <p>✓ gr. 3: placebo (witamina C w tabletkach)</p> <p>Pacjentki w każdej z grup otrzymywały również małe dawki aspiryny (81 mg) od 12 do 36 t.c. w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia stanu przedzucawkowego.</p> <p>Dawki leków były dostosowywane zgodnie z odczytami pomiarów ciśnienia tętniczego krwi, uwzględniając działania niepożądane. W przypadku wystąpienia ciężkiego nadciśnienia tętniczego, gdy zastosowano już maksymalną dawkę leku przeciwnadciśnieniowego stosowanego w badaniu, do terapii dodawano inny lek przeciwnadciśnieniowy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniej występujące choroby współistniejące (np. cukrzyca, astma),</li> <li>ciąża powikłana wadami rozwojowymi płodu</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>gr. 1: metyldopa: 164 os.</li> <li>gr. 2: labetalol: 160 os.</li> <li>gr. 3: placebo: 162 os.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozwinięcie zaburzenia czynności wątroby (2-krotny wzrost poziomu enzymów wątrobowych względem ich normalnych wartości)</li> <li>obecność zmian w EKG związanych z nadciśnieniem</li> <li>krwotok przedporodowy (odklejenie łożyska)</li> <li>metoda porodu</li> <li>hospitalizacja <math>\geq 2</math> razy podczas ciąży, związana z kontrolą ciśnienia tętniczego</li> <li>żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</li> <li>umieralność matczyzna</li> </ul> <p><b>Ocena płodu/norowodka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niska masa urodzeniowa (&lt;10 percentyla)</li> <li>poród przedwczesny (poród przed zakończeniem 37 t.c.)</li> <li>niedociśnienie u noworodka (średnie ciśnienie tętnicze krwi w ciągu pierwszych 24 godzin życia &lt;10 percentyla dla wagi urodzeniowej)</li> <li>hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu krwi &lt;30 mg/dl w pierwszych 24 godzinach życia)</li> <li>hiperbilirubinemia (podwyższony poziom bilirubiny w surowicy krwi <math>\geq 2</math> mg/dl)</li> <li>wewnątrzmaciczna śmierć płodu (ang. intrauterine fetal demise, IUFD)</li> <li>przyjęcie na noworodkowy oddział intensywnej terapii</li> <li>zgon (w ciągu pierwszych 4 tygodni od porodu)</li> </ul>
<p><b>Easterling 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>PREEMPT (University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; grantee of Bill &amp; Melinda Gates Foundation)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe,</li> <li>randomizowane,</li> <li>otwarte,</li> <li>bez zaślepienia,</li> <li>trzyramienne,</li> <li>okres obserwacji: 24 godziny po rozpoczęciu leczenia</li> <li><u>interwencje:</u></li> </ul> <p><b>Grupa A (nifedypina):</b></p> <p>10 mg p.o. dawki inicjującej, następnie jeśli ciśnienie skurczowe przekraczało 155mmHg lub rozkurczowe ciśnienie przekroczyło 105 mmHg po 1h można było podać dodatkową dawkę 10 mg p.o. co godzinę w przypadku dwóch dodatkowych dawek (łącznie 30 mg p.o.).</p> <p><b>Grupa B (labetalol):</b></p> <p>200 mg p.o. dawki inicjującej, następnie jeśli ciśnienie skurczowe przekraczało 155mmHg lub rozkurczowe ciśnienie przekroczyło 105 mmHg po 1h można było podać dodatkową dawkę 200 mg p.o. co godzinę (łącznie 600 mg p.o.)</p> <p><b>Grupa C (metyldopa):</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety powyżej 18 r. ż. w ciąży w co najmniej 28 tygodniu</li> <li>kobiety z ciężkim nadciśnieniem tętniczym (definiowanym jako skurczowe ciśnienie co najmniej 160 mmHg lub rozkurczowe co najmniej 160 mmHg – przy dwukrotnym pomiarze w odstępie 15 min., gdy kobieta siedzi spokojnie przez kilka minut z mankietem na wysokości serca) wymagające farmakologicznej kontroli ciśnienia krwi</li> <li>kobiety będące w stanie połykać doustne leki</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia m. in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pilne wskazanie do cesarskiego cięcia lub anomalia płodu</li> <li>otrzymywanie leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu ostatnich 12 godzin</li> <li>powikłania astmy</li> <li>rozpoznana choroba wieńcowa</li> <li>cukrzyca typu 1 z powikłaniami mikronaczyniowymi</li> <li>objawy niewydolności serca lub kliniczne rozwarstwienie aorty</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p>	<p><b>Pierwszorządowy punkt końcowy:</b></p> <p>Kontrola ciśnienia tętniczego (definiowana jako skurczowe ciśnienie tętnicze 120-150 mmHg i rozkurczowe ciśnienie krwi 70-700 mmHg) w ciągu 6 godzin bez żadnych działań niepożądanych, które obejmowały niedociśnienie (skurczowe ciśnienie krwi &lt;120 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi &lt;70 mmHg lub jedno i drugie oraz rozstrój płodu), cesarskie cięcie z powodu niewydolności płodu do 2 godzin po zakończeniu badania, silny ból głowy, silny ból głowy wymagający odstawienia leku oraz rzucawka.</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana schematu leczenia lub otrzymanie dodatkowych leków</li> <li>oderwanie łożyska</li> <li>skutki uboczne u matki związane z nasileniem stanu przedzucawkowego (w tym ból w klatce piersiowej, duszność, ból głowy który spowodował zmianę leczenia, objawy wzrokowe, takie jak błyski lub podwójne widzenie, ból w nadbrzuszu lub w prawym górnym kwadrancie brzucha oraz nudności lub wymioty)</li> <li>zachorowalność matek (rzucawka lub napad padaczkowy, niekorzystne skutki dla OUN, takie</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Pojedyncza dawka 1000 mg p.o., bez zwiększania dawki w 6-godzinny okresie badania</p>	<p>Łącznie – 894 pacjentów            Grupa A (nifedypina): 298 pacjentów            Grupa B (labetalol): 295 pacjentów            Grupa C (metyldopa): 301 pacjentów</p>	<p>jak udar lub ślepota korowa, zespół HELLP, obrzęk płuc [wskazane przez wysycenie tlenem &lt;90% i nieprawidłowe zdjęcie RTG klatki piersiowej], skąpomocz [&lt;25ml/h przez 2h] i uogólnione wykrzepianie wewnątrznaczyniowe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• śmierć matki</li> <li>• cesarskie cięcie</li> <li>• interwał rejestracji do porodu</li> </ul> <p><b>PK z góry określone dla matki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas pobytu w szpitalu</li> <li>• przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej</li> <li>• dializowanie lub wentylacja mechaniczna</li> </ul> <p><b>Ocena płodu/novorodka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobowość noworodków (zespół niewydolności oddechowej wymagający podania tlenu)</li> <li>• suplementacja</li> <li>• nieprawidłowe USG mózgu</li> <li>• drgawki</li> <li>• bradykardia (utrzymująca się częstość serca &lt;100 bpm) poza resuscytacją i wymagająca interwencji</li> <li>• przyjęcie noworodka na oddział intensywnej terapii,</li> <li>• zużycie tlenu i wentylacja mechaniczna</li> <li>• poronienie</li> <li>• śmierć noworodków</li> </ul>
<p><b>Akhtar 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jednoosobowe badanie randomizowane</li> <li>• zaślepienie: pojedyncze</li> <li>• okres obserwacji: 48 godzin po rozpoczęciu leczenia</li> <li>• interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gr. 1: labetalol (os. z ciśnieniem rozkurczowym 90-109 mmHg: 100 mg jednorazowo, następnie 100 mg/dobę w dawkach podzielonych; os. z ciśnieniem rozkurczowym &gt;110 mmHg: 200 mg jednorazowo, następnie 200 mg/dobę w dawkach podzielonych)</li> <li>✓ gr. 2: metyldopa (os. z ciśnieniem rozkurczowym 90-109 mmHg: 250 mg jednorazowo, następnie 250 mg co 8 godz.; os. z ciśnieniem rozkurczowym &gt;110 mmHg: 500 mg jednorazowo, następnie 500 mg co 8 godz.)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety ze stanem przedrzucawkowym</li> <li>• ciąża pojedyncza - 20-37 t.c.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotne nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• osoby już przyjmujące leczenie przeciwnadciśnieniowe,</li> <li>• choroby współistniejące takie jak: depresja, wrodzone wady serca, blok serca, astma,</li> <li>• ciąża mnoga</li> <li>• stan przedrzucawkowy o piorunującym przebiegu</li> <li>• rzucawka</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gr. 1: labetalol: 150 os.</li> <li>• gr. 2: metyldopa: 150 os.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wartość rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi</li> </ul>
<p><b>Skróty:</b> p.o. – doustnie, PK – punkt końcowy, t. c. – tydzień ciąży</p>			

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Analiza skuteczności

##### ❖ Rezk 2020

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema porównywanymi grupami pod względem danych demograficznych (wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w momencie włączenia do badania, wiek ciążowy w momencie włączenia do badania, czas trwania przewlekłego nadciśnienia tętniczego oraz historia niekorzystnych zdarzeń związanych z ciążą [szczegóły w publikacji Rezk 2020]).

#### Punkty końcowe dotyczące matki

Zdarzeniami, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej ( $p < 0,001$ ) w grupie labetalolu i metyldopy w porównaniu do placebo były: rozwinięcia ciężkiego nadciśnienia u matki, rozwinięcia stanu przedzrzucaawkowego, rozwinięcia zaburzeń czynności nerek, zmian w EKG, odklejenie łożyska oraz powtarzającymi się hospitalizacjami.

Zdarzeniami, co do których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami były: rozwinięcie zaburzeń czynności wątroby, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, poród poprzez cesarskie cięcie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Matczyne punkty końcowe (Rezk 2020)

Punkt końcowy	METYLDOPA (N=164 os.) n (%)	LABETALOL (N=160 os.) n (%)	PLACEBO (N=162 os.) n (%)	Test Ch- kwadrat	p-wartość	OR [95%]
Ciężkie nadciśnienie tętnicze	38 (23,2%)	34 (21,3%)	86 (53,1%)	47,03	<0,001	0,27 [0,17; 0,43] * 0,24 [0,15; 0,39] ** 1,12 [0,66; 1,89] ***
Stan przedzrzucaawkowy	50 (30,5%)	48 (30%)	78 (48,1%)	14,99	<0,001	0,47 [0,30; 0,74] * 0,46 [0,29; 0,73] ** 1,02 [0,64; 1,64] ***
Zaburzenie czynności nerek	34 (20,7%)	36 (22,5%)	88 (54,3%)	52,80	<0,001	0,22 [0,14; 0,36] * 0,24 [0,15; 0,40] ** 0,90 [0,53; 1,53] ***
Zaburzenia czynności wątroby	40 (24,4%)	38 (23,7%)	46 (28,4%)	1,40	0,495	-
Zmiany w EKG	42 (25,6%)	40 (25%)	90 (55,5%)	43,22	<0,001	0,28 [0,17; 0,44] * 0,27 [0,17; 0,43] ** 1,03 [0,63; 1,70] ***
Odklejenie łożyska	10 (6,1%)	12 (7,5%)	38 (23,5%)	27,87	<0,001	0,21 [0,10; 0,44] * 0,26 [0,13; 0,53] ** 0,80 [0,34; 1,91] ***
Przyjęcie do szpitala	44 (26,8%)	28 (17,5%)	76 (46,9%)	34,42	<0,001	0,41 [0,26; 0,66] * 0,24 [0,14; 0,40] ** 1,73 [1,01; 2,95] ***
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	4 (2,4%)	4 (2,5%)	6 (3,7%)	0,59	0,74	-
Poród poprzez cesarskie cięcie	50 (30,5%)	48 (30%)	52 (32,1%)	0,18	0,912	-
Umieralność matczyzna	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-	-

\* metyldopa vs placebo  
\*\* labetalol vs placebo  
\*\*\* metyldopa vs labetalol

#### Punkty końcowe dotyczące płodu i noworodka

U noworodków matek przyjmujących labetalol w porównaniu z noworodkami matek przyjmujących placebo zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ( $p < 0,001$ ): małej masy urodzeniowej (OR 2,85 [95%CI: 1,73; 4,70]), niedociśnienia (OR 7,66 [95%CI: 2,61; 22,51]), hiperbilirubinemii (OR 2,94 [95%CI: 1,65; 5,23]) oraz przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OR 2,24 [95%CI: 1,31; 3,84]).

U noworodków matek przyjmujących metyldopę w porównaniu z noworodkami matek przyjmujących labetalol zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść labetalolu wystąpienia: małej masy urodzeniowej (OR 0,37 [95%CI: 0,23; 0,61]), hiperbilirubinemii (OR 0,36 [95%CI: 0,21; 0,61]) oraz przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka (0,40 [95%CI: 0,23; 0,69]). Na korzyść labetalolu zaobserwowano różnicę wystąpienia niedociśnienia (OR 2,03 [95%CI: 0,60; 6,86]).

Ryzyko wcześniactwa było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) w grupie placebo, w porównaniu do grup przyjmujących aktywne leczenie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia: wewnątrzmacicznej śmierci płodu, hipoglikemii noworodka oraz umieralności noworodków.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Punkty końcowe dotyczące płodu / noworodka (Rezk 2020)**

Punkt końcowy	METYLDOPA (N=164 os.) n (%)	LABETALOL (N=160 os.) n (%)	PLACEBO (N=162 os.) n (%)	Test Ch- kwadrat	p-wartość	OR [95% CI]
<b>Mała masa urodzeniowa</b>	34 (20,7%)	66 (41,3%)	32 (19,7%)	23,97	<0,001	1,06 [0,62; 1,82] * 2,85 [1,73; 4,70] ** 0,37 [0,23; 0,61] ***
<b>Wewnątrzmaciczna śmierć płodu</b>	4 (2,4%)	4 (2,5%)	6 (3,7%)	0,59	0,74	-
<b>Wcześniactwo</b>	30 (18,3%)	42 (26,3%)	50 (30,9%)	7,02	0,029	0,50 [0,30; 0,84] * 0,80 [0,49; 1,29] ** 0,63 [0,37; 1,07] ***
<b>Niedociśnienie</b>	8 (4,9%)	26 (16,3%)	4 (2,5%)	24,18	<0,001	0,26 [0,12; 0,60] * 7,66 [2,61; 22,51] ** 2,03 [0,60; 6,86] ***
<b>Hipoglikemia</b>	6 (3,7%)	8 (5%)	4 (2,5%)	1,45	0,48	-
<b>Hiperbilirubinemia</b>	24 (14,6%)	52 (32,5%)	20 (12,3%)	24,72	<0,001	1,05 [0,55; 1,99] * 2,94 [1,65; 5,23] ** 0,36 [0,21; 0,61] ***
<b>Przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodka</b>	24 (14,6%)	48 (30%)	26 (16%)	14,43	<0,001	0,90 [0,49; 1,64] * 2,24 [1,31; 3,84] ** 0,40 [0,23; 0,69] ***
<b>Umieralność noworodków</b>	4 (2,4%)	12 (7,5%)	8 (4,9%)	4,42	0,12	-

\* metyldopa vs placebo  
\*\* labetalol vs placebo  
\*\*\* metyldopa vs labetalol

#### ❖ Easterling 2019

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy trzema porównywanymi grupami pod względem danych demograficznych (m. in. wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w momencie włączenia do badania, wiek ciążowy w momencie włączenia do badania, saturacja, średni puls).

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy (dotyczący matki)

Różnice istotne statystycznie w kontroli ciśnienia krwi w 6-godzinym okresie badania, bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaobserwowano jedynie w porównaniu nifedypiny względem metyldopy ( $p=0,03$ ) na korzyść metyldopy. Dla porównania labetalolu z nifedypiną zaobserwowane różnice były na granicy istotności statystycznej ( $p=0,05$ ). Natomiast dla porównania labetalolu względem metyldopy zaobserwowane różnice dla pierwszorzędowego PK nie były istotne statystycznie ( $p=0,80$ ).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego - badanie Easterling 2019

Punkt końcowy	Nifedypina (n=298)	Labetalol (n=295)	Metyldopa (n=301)	Różnica bezwzględna, nifedypina vs labetalol (95%CI)	Różnica bezwzględna, nifedypina vs metyldopa (95%CI)	Różnica bezwzględna, labetalol vs metyldopa (95%CI)
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b>						
Kontrola ciśnienia krwi w 6-godzinym okresie badania, bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych.	249 (84%)	228 (77%)	230 (76%)	6,3 (-0,1;12,6), p=0,05	<b>7,1 (0,8; 13,5), p=0,03</b>	0,9 (-5,9; 7,6), p=0,80
<b>Pozostałe wyniki związane z pierwszorzędowym punktem końcowym</b>						
Osiągnięcie prawidłowego wyniku bez potrzeby dodatkowej terapii przeciwnadciśnieniowej*	247 (83%)	227 (77%)	190 (63%)	6,0 (-0,4; 12,4)	19,8 (12,9; 26,7)	13,8 (6,5; 21,1)
Osiągnięcie docelowego ciśnienia krwi	254 (85%)	231 (78%)	232 (77%)	6,9 (0,7; 13,1)	8,2 (1,9; 14,4)	1,2 (-5,5; 7,9)
Dowolny niepożądany skutek**	7 (2%)	4 (1%)	3 (1%)	1,0 (-1,2; 3,2)	1,4 (-0,7; 3,4)	0,4 (-1,4; 2,1)
Otrzymanie dodatkowych leków przeciwnadciśnieniowych	2 (1%)	9 (3%)	56 (19%)	-2,4 (-4,6; -0,2)	-17,9 (-22,4; -13,4)	-15,6 (-20,4; -10,7)
Osiągnięcie PK po 3 godzinach	219 (74%)	212 (72%)	185 (62%)	1,6 (-5,5; 8,8)	12,0 (4,6; 19,5)	10,4 (2,9; 17,9)
Otrzymanie siarczanu magnezu w czasie badania	31 (10%)	40 (14%)	34 (11%)	-3,2 (-8,4; 2,1)	-0,9 (-5,9; 4,1)	2,3 (-3,0; 7,6)
*Podczas 6-godzinnej obserwacji badania lub na podstawie ostatniego pomiaru ciśnienia krwi przed urodzeniem (jeśli został wykonany)						
**Obejmuje niskie ciśnienie krwi i zaburzenia płodu (nifedypina n=2; labetalol n=2; metyldopa n=2); cesarskie cięcie z powodu niewydolności płodu (nifedypina n = 3; labetalol n = 1; metyldopa n = 1); silny ból głowy (definiowany jako wynik bólu $\geq 5$ w 7-punktowej wizualnej skali analogowej) w czasie lub do 2 godzin po zakończeniu badania, który spowodował zmianę leczenia (nifedypina n = 2; labetalol n = 2; metyldopa n = 2); lub napad padaczkowy w trakcie lub do 2 godzin po zakończeniu okresu badania (nifedypina n = 0; labetalol n = 1; metyldopa n = 0).						

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że kobiety, które otrzymały nifedypinę lub labetalol, miały większe prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego bez zdarzeń niepożądanych po 3 godzinach w porównaniu z kobietami, które otrzymały metyldopę ( $p = 0,002$  i  $p = 0,007$ ). Różnice istotne statystycznie.

### Drugorzędowe punkty końcowe (dla matki)

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że brak jest różnic między badanymi grupami dla drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego porodu. Mediana czasu od randomizacji do czasu porodu wynosiła ok. 24 godzin.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego dot. porodu - badanie Easterling 2019

Punkt końcowy	Nifedypina	Labetalol	Metyldopa	Różnica bezwzględna, nifedypina vs labetalol (95%CI)	Różnica bezwzględna, nifedypina vs metyldopa (95%CI)	Różnica bezwzględna, labetalol vs metyldopa (95%CI)
Sposób porodu	<b>n=295</b>	<b>n=290</b>	<b>n=295</b>			
Poród siłami natury	104 (35%)	104 (36%)	116 (39%)	-0,6 (-8,4; 7,2)	-4,0 (-11,8; 3,8)	-3,4 (-11,2; 4,4)
Poród kleszczowy	1 (<1%)	0	0	0,3 (-0,3; 0,9)	0,3 (-0,3; 0,9)	0 (0;0)
Cesarskie cięcie	190 (64%)	186 (64%)	179 (61%)	0,3 (-7,5; 8,1)	3,7 (-4,1; 11,5)	3,4 (-4,4; 11,2)
Wskazania do cesarskiego cięcia*	<b>n=188</b>	<b>n=179</b>	<b>n=178</b>			
Położenie pośladkowe	1 (1%)	0	2 (1%)	0,5 (-0,5;1,5)	-0,6 (-2,4;1,2)	-1,1 (-2,6;0,4)
Bliźnięta	2 (1%)	0	0	1,1 (-0,4;2,6)	1,1 (-0,4;2,6)	0 (0;0)
Nieprawidłowe tętno płodu	25 (13%)	24 (13%)	22 (12%)	-0,1 (-7,1;6,9)	0,9 (-6,0;7,8)	1,0 (-6,0;8,0)
Inne wskazania dla płodu	3 (2%)	3 (2%)	4 (2%)	-0,1 (-2,7;2,5)	-0,6 (-3,4;2,2)	-0,5 (-3,4;2,4)
Niekontrolowane ciśnienie krwi	4 (2%)	13 (7%)	10 (6%)	-5,2 (-9,5;-0,9)	-3,5 (-7,5;0,5)	1,7 (-3,4;6,8)
Poprzednio cesarskie cięcie	24 (13%)	27 (15%)	21 (12%)	-2,3 (-9,4;4,8)	1,0 (-5,7;7,7)	3,3 (-3,8;10,4)
Niedojrzała szyjka macicy	20 (11%)	29 (16%)	22 (12%)	-5,6 (-12,6;1,4)	-1,8 (-8,3;4,7)	3,8 (-3,4;11,1)
Nieudana indukcja porodu	66 (35%)	61 (34%)	62 (35%)	1,0 (-8,7;10,7)	0,3 (-9,5; 10,1)	-0,7 (-10,6;9,2)
Brak postępu po rozwarciu do 6 cm	14 (7%)	5 (3%)	7 (4%)	4,6 (0,1;9,1)	3,5 (-1,2;8,2)	-1,1 (-4,8;2,6)
Inne	10 (5%)	5 (3%)	10 (6%)	2,5 (-1,5;6,5)	-0,3 (-5,0;4,4)	0,9 (-2,5;4,3)
Mediana od randomizacji do porodu (IQR), h	<b>n=295</b> 24,5 (14,5;49,4)	<b>n=290</b> 23,6 (14,3;44,7)	<b>n=295</b> 22,8 (13,5;46,1)	0,9 (-2,8;4,5)	1,8 (-1,7;5,2)	0,9 (-2,5;4,3)
*Kobieta może mieć więcej niż jedno wskazanie						

**Drugorzędowe punkty końcowe (dla noworodków)**

Częstość przyjmowania noworodków na oddział intensywnej terapii była istotnie wyższa u dzieci urodzonych przez kobiety, które stosowały nifedypinę w porównaniu z labetalolem ( $p = 0,009$ ) i metyldopą ( $p = 0,004$ ), głównie z powodu małej lub bardzo małej masy urodzeniowej. Średnie czasy pobytu na oddziałach intensywnej terapii (mniej niż co najmniej 24 h) nie różniły się między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 7. Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych dla noworodków - badanie Easterling 2019**

Punkt końcowy	Nifedypina	Labetalol	Metyldopa	Różnica bezwzględna, nifedypina vs labetalol (95%CI)	Różnica bezwzględna, nifedypina vs metyldopa (95%CI)	Różnica bezwzględna, labetalol vs metyldopa (95%CI)
Dziecko przyjęte na oddział intensywnej terapii*, w tym m. in.:	<b>n=298</b>	<b>n=295</b>	<b>n=301</b>			
	54 (18%)	30 (10%)	29 (10%)	7,8 (2,2; 13,4)	8,3 (2,7; 13,8)	0,5 (-4,4; 5,4)
Z powodu małej lub bardzo małej masy urodzeniowej	37 (12%)	17 (6%)	20 (7%)	6,5 (1,9; 11,1)	5,6 (0,9; 10,3)	-0,9 (-4,9; 3,1)
Mediana czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii, h	111,7 (42,9-266,6)	163,9 (64,1-609,5)	112,7 (64,1-262,0)	-52,2 (-154,8; 50,3)	-1,0 (-95,7; 93,7)	51,2 (-58,9; 161,4)
Średni czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, w tym:	<b>n=53</b>	<b>n=29</b>	<b>n=29</b>			
	207,0 (225,5; 0,0-1048,2)	181,7 (171,9; 0,0-609,5)	273,9 (393,9; 0,0- 1329,0)	25,2 (-705;121,0)	-66,9 (-202,8;68,9)	-92,2 (-252,0;67,7)
<24h	6 (11%)	7 (24%)	2 (7%)	-12,8 (-30,6;4,9)	4,4 (-8,1;17,0)	17,2 (-0,9; 35,3)
≥24h	47 (89%)	22 (76%)	27 (93%)	12,8 (-4,9;30,6)	-4,4 (-17,0;8,1)	-17,2 (-35,3; 0,9)
Wentylacja noworodka	<b>n=287</b>	<b>n=281</b>	<b>n=288</b>			
	12 (4%)	14 (5%)	10 (4%)	-0,8 (-4,2; 2,6)	0,7 (-2,4; 3,8)	1,5 (-1,8; 4,8)

\*Można było podać więcej niż jedno wskazanie lub przyczynę

❖ **Akhtar 2018**

Średni wiek badanej populacji (N=300 os.) wyniósł  $32,83 \pm 4,3$  lata (w grupie labetalolu wyniósł  $32,57 \pm 4,3$  lata, a w grupie metyldopy wyniósł  $33,09 \pm 4,2$  lata). Porównanie charakterystyki demograficznej pacjentek z obu badanych grup (wiek oraz fakt pierwszej lub kolejnej ciąży) wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi w tym zakresie.

Średnie wyjściowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło w grupie labetalolu  $100,93 \pm 6,7$  mmHg i po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia zostało zredukowane do  $93,47 \pm 7,23$  mmHg – różnica istotna statystycznie ( $p=0,000$ ).

Średnie wyjściowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło w grupie metyldopy  $99,77 \pm 9,97$  mmHg i po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia zostało zredukowane do  $93,37 \pm 7,89$  mmHg – różnica istotna statystycznie ( $p=0,000$ ).

Różnice pomiędzy labetalolem i metyldopą były nieistotne statystycznie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Rozkurczowe ciśnienie tętnicze – wyjściowe oraz po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia (Akhtar 2018)**

Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	Grupa	n	Średnia	SD	SE	p-wartość
Wyjściowe	labetalol	150	100,93	6,790	0,554	0,237
	metyldopa	150	99,77	9,972	0,814	
Po okresie obserwacji	labetalol	150	93,47	7,234	0,591	0,909
	metyldopa	150	93,37	7,890	0,644	

W publikacji przedstawiono również wyniki rozkurczowego ciśnienia krwi z podziałem na wiek pacjentek oraz na ciążę (pierwsza lub kolejne).

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

**Tabela 9. Średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia – podział ze względu na wiek (Akhtar 2018)**

Grupa wiekowa	Grupa	n	Średnia	SD	SE	p-wartość
Osoby do 25 r.ż.	labetalol	6	90,00	5,477	2,236	0,203
	metildopa	4	95,00	5,774	2,887	
Osoby od 25,01 do 30 r.ż.	labetalol	41	90,37	7,105	1,110	0,605
	metildopa	45	91,11	7,969	1,188	
Osoby od 30,1 do 35 r.ż.	labetalol	63	93,81	6,822	0,860	0,393
	metildopa	58	95,00	8,429	1,107	
Osoby po 35 r.ż.	labetalol	40	96,63	6,923	1,095	0,034
	metildopa	43	93,37	6,789	1,035	

**Tabela 10. Średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia – podział ze względu na ciążę (Akhtar 2018)**

Ciąża	Grupa	n	Średnia	SD	SE	p-wartość
Pierwsza	labetalol	14	91,43	9,693	2,591	0,398
	metildopa	7	87,86	6,986	2,641	
Kolejne	labetalol	136	93,68	6,945	0,596	0,964
	metildopa	143	93,64	7,854	0,657	

## Analiza bezpieczeństwa

### ❖ Rezk 2020

W badaniu nie odniesiono się do bezpieczeństwa badanych interwencji.

### ❖ Easterling 2019

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że podczas badania zgłoszono 7 poważnych zdarzeń niepożądanych (u 1% urodzeń). Przy żadnym z porodów nie odnotowano więcej niż jedno zdarzenie niepożądane.

Ponadto, oprócz jednej kobiety z napadem śródporodowym (w grupie labetalolu), zarejestrowano 6 (1%) martwych urodzeń w ciągu 24 godzin od zakończenia badania (1 [ $<1\%$ ] w grupie nifedypiny, 2 [1%] w grupie labetalolu i 3 [1%] w grupie metildopy). 17 (2%) dodatkowych martwych urodzeń wystąpiło po upływie ponad 24 godzin od zakończenia rekrutacji do badania i nie zostały zgłoszone jako ciężkie zdarzenia niepożądane.

Przyczyny zgonów okołoporodowych nie różniły się między badanymi grupami.

Żadna kobieta nie zmarła w okresie badania.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Zdarzenia niepożądane - badanie Easterling 2019**

Zdarzenie niepożądane	Nifedypina	Labetalol	Metildopa	Różnica bezwzględna, nifedypina vs labetalol (95%CI)	Różnica bezwzględna, nifedypina vs metildopa (95%CI)	Różnica bezwzględna, labetalol vs metildopa (95%CI)
<b>Zdarzenia niepożądane u matki*</b>	<b>n=298</b>	<b>n=295</b>	<b>n=301</b>			
Napad padaczkowy	0	1 ( $<1\%$ )	0	-0,3 (-0,9; 0,3)	0 (0;0)	0,3 (-0,3; 0,9)
Niekorzystne skutki dla OUN (udar lub ślepota korowa)	0	0	0	-	-	-
Obrzęk płuc (wysycenie tlenem $<90\%$ i nieprawidłowe RTG klatki piersiowej)	0	0	0	-	-	-
Skąpomocz (25 cm <sup>3</sup> /h przez 2h) do 2h po zakończeniu badania	0	0	0	-	-	-
Rozsiane wykrzepianie wewnątrzmaciczne	0	0	0	-	-	-
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii	0	0	0	-	-	-
Dializa	0	0	0	-	-	-
Wentylacja mechaniczna	0	0	0	-	-	-

Powikłania podczas porodu	Oderwanie łożyska	0	1 (<1%)	0	-0,3 (-0,9; 0,3)	0 (0;0)	0,2 (-0,5; 0,9)
	Krwotok poporodowy	2 (1%)	1 (<1%)	0	0,4 (-0,7; 1,5)	0,7 (-0,2; 1,6)	0,2 (-0,5; 0,9)
	Otrzymane produkty krwiopochodne po wejściu do badania	10 (3%)	5 (2%)	3 (1%)	1,7 (-0,8; 4,2)	2,4 (0,1; 4,7)	0,7 (-1,2; 2,6)
Śmierć matki	0	0	0	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
<b>Zdarzenia niepożądane u noworodków**</b>							
Śmierć noworodka przed wypisem, w tym:	16/287 (6%)	12/283 (4%)	13/288 (5%)	1,3 (-2,2; 4,9)	1,1 (-2,5; 4,6)	-0,3 (-3,6; 3,1)	
z powodu wrodzonej wady rozwojowej	0/299	0/290	0/295	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
z powodu asf ksji	2/299 (1%)	0/290	3/295 (1%)	0,7 (-0,2; 1,6)	-0,3 (-1,8; 1,2)	-1,0 (-2,1; 0,1)	
z powodu posocznicy	4/299 (1%)	9/290 (3%)	4/295 (1%)	-1,8 (-4,2; 0,6)	-0,1 (-2,0; -1,8)	1,7 (-0,7; 4,1)	
z powodu wcześniactwa	12/299 (4%)	7/290 (2%)	10/295 (3%)	1,6 (-1,2; 4,4)	0,6 (-2,4; 3,6)	-1,0 (-3,7; 1,7)	
z powodu małej masy urodzeniowej	2/299 (1%)	1/290 (<1%)	2/295 (1%)	0,4 (-0,7; 1,5)	0,0 (-1,3; 1,3)	-0,4 (-1,5; 0,7)	
z innego powodu	7/299 (2%)	1/290 (<1%)	4/295 (1%)	2,0 (0,2; 3,8)	0,9 (-1,3; 3,1)	-1,1 (-2,6; 0,4)	
*Między rozpoczęciem badania a wypisem, chyba, że wskazano inaczej.							
** Można podać więcej niż jedno wskazanie lub przyczynę							

### ❖ Akhtar 2018

W badaniu nie odniesiono się do bezpieczeństwa badanych interwencji.

## 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje na podstawie SPC

Efekty uboczne przy stosowaniu produktu leczniczego Trandate pojawiają się podczas pierwszych tygodni leczenia i zwykle ustępują. Do efektów ubocznych wymienionych w Podsumowaniu Charakterystyki Produktu (SPC) m. in. należą: hiperkaliemia, trombocytopenia, przygnębienie i ospałość, halucynacje, psychozy, dezorientacja, zaburzenia snu, koszmary senne, bóle i zawroty głowy, zmęczenie, drżenie, upośledzone widzenie, suchość oczu, bradykardia, blok serca, niewydolność serca, niedociśnienie, obrzęk stawu skokowego, wzrost istniejącego chromania przestankowego, niedociśnienie ortostatyczne, zimne lub cyjanotyczne kończyny, zjawisko Raynauada, parestezje kończyn, skurcz oskrzeli, przekrwienie błony śluzowej nosa, śródmiąższowa choroba płuc, bóle w nadbrzuchu, nudności wymioty, biegunka, podwyższone testy czynności wątroby, żółtaczką, zapalenie i martwica wątroby, pocenie się, uczucie mrowienia w skórze głowy, wysypka w przebiegu liszajowicy, toczень rumieniowaty układowy, zaostrenie łuszczycy, skurcze, toksyczna miopatia, ostre zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wytrysku, nadwrażliwość (wysypka, świąd, obrzęk naczyń ruchomy i duszność), gorączka lekowa, maskowanie objawów tyreotoksykozy lub hipoglikemii, odwracalne łysienie.

## 3.5. Podsumowanie

Główne ograniczenia analizy klinicznej:

- Wszystkie odnalezione badania dotyczyły populacji innych niż europejska (badanie Akhtar 2018 obejmowało populację azjatycką, badanie Easterling 2019 obejmowało populację hinduską, badanie Rezk 2020 obejmowało populację egipską).
- W badaniu Easterling 2019 oraz Rezk 2020 nie było zaślepienia.

W poprzednich przeglądach Agencji odnalezione dowody naukowe także wskazywały na skuteczność  $\beta$ -blokerów, w tym labetalolu, w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Zidentyfikowane działania niepożądane  $\beta$ -blokerów były zgodne z tymi wskazanymi w odnalezionym Podsumowaniu Charakterystyki Produktu.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 1 opinię.

Opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

**Tabela 12. Opinia eksperta klinicznego dotycząca leku Trandate i jego finansowania**

	<b>Dr n. med. Anna Szymańska-Chabowska</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dz. hipertensjologii</b>
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	<p>„Z powodu dowiedzionej lub podejrzewanej teratogenności większości stosowanych powszechnie i rekomendowanych przez ekspertów leków hipotensyjnych możliwości skutecznego leczenia hipotensyjnego kobiet w ciąży są niezwykle ograniczone.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi PTNT, ESH oraz PTG w leczeniu NT u kobiet w ciąży stosowane mogą być następujące substancje czynne: metyldopa, labetalol, nifedypina o przedłużonym uwalnianiu (z powodu braku dostępności alternatywnie można rozważyć stosowanie nitrendypiny) oraz werapamil. W wielu przypadkach w celu optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego konieczne jest zastosowanie terapii skojarzonej.</p> <p>Na polskim rynku farmaceutycznym od lat nie jest dostępna zarówno nifedypina o przedłużonym uwalnianiu, jak i labetalol w formie tabletek. Szczególnie niezrozumiałą jest dla mnie fakt braku dostępu polskich pacjentek do labetalolu, który jest jedną z podstawowych substancji hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania w ciąży.</p> <p>Prezes AOTMiT w rekomendacji nr 94/2017 z dnia 4.01.2018 roku, zalecał wydawanie zgód na refundację Trandate (labetalolu) w postaci tabletek a 100 i 200 mg w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. Labetalol stosowany w postaci pozajelitowej jest także — obok nitrogliceryny, hydralazyny, nifedypiny oraz alternatywnie urapidylu — podstawowym lekiem hipotensyjnym w stanach nagłych związanych z nadciśnieniem tętniczym. Zgodnie z opinią zawartą w rekomendacji labetalol, jako jedyny przedstawiciel beta-blokerów posiada badania dowodzące skuteczności i bezpieczeństwa w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych co znajduje swoje odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych.</p> <p>W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów hipotensyjnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy labetalolem a metyldopą czy też nifedypiną. Wyniki badania Sibai 1990 wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność labetalolu w porównaniu z brakiem leczenia w zakresie ciśnienia krwi w okresie całej ciąży. Analiza skuteczności labetalolu w porównaniu z nifedypiną na podstawie badania Jhansi 2015 wykazała, że stosowanie labetalolu wiąże się z istotnie statystycznie krótszym czasem niezbędnym do unormowania ciśnienia oraz większą jego redukcją. Labetalol był lekiem pierwszego wyboru w badaniu CHIPS, w którym stwierdzono, że mniej restrykcyjna kontrola nadciśnienia wiąże się z większym ryzykiem rozwoju ciężkiego NT oraz stanu przedzrzuawkowego, a tym samym z częstszym rozwojem powikłań dla matki i płodu (porody przedwczesne, zespół HELLP).</p> <p>Stosowanie beta-adrenolityków w ciąży, zwłaszcza w jej pierwszych tygodniach może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem bradykardii, hipoglikemii lub zahamowania rozwoju u płodu. W analizach Duana, Clarka, Yakooba i Meidahla labetalol nie jest całkowicie pozbawiony działań ubocznych, ale oceniany jest jako lek najbezpieczniejszy z całej grupy.”</p>
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	<i>„nie wskazano”</i>
<b>Własne stanowisko</b>	<p>„Nadciśnienie tętnicze (NT) podczas ciąży to istotny problem kliniczny, który występuje w ok. 6-10% wszystkich ciąż w Europie oraz Stanach Zjednoczonych i nadal stanowi jedną z głównych przyczyn śmiertelności matek i płodów. Dodatkowo w ostatnich 2 dekadach odnotowano aż 25% wzrost częstości występowania nadciśnienia w ciąży, spowodowany obserwowanym trendem w kierunku późniejszego macierzyństwa (na nadciśnienie tętnicze choruje tyko 1-2% kobiet w wieku 18-29 lat, ale już 5-22% kobiet w wieku 30-39 lat), zastosowaniem technik wspomaganego rozrodu, nakładaniem się środowiskowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jak otyłość, brak wysiłku fizycznego, zła dieta. (...)</p> <p>Coraz więcej kobiet zachodzi w ciążę, chorując na nadciśnienie tętnicze, i wymaga zarówno poradnictwa dotyczącego ryzyka związanego z przewlekłym nadciśnieniem w czasie ciąży, jak i modyfikacji leczenia hipotensyjnego przed oraz podczas ciąży. U większości kobiet z przewlekłym nadciśnieniem wyniki ciąży są dobre, ale ryzyko powikłań ciąży jest u nich zwiększone w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko niepomyślnych następstw zwiększa się wraz z ciężkością nadciśnienia i jego powikłań narządowych. Co więcej, niektóre leki hipotensyjne stwarzają zagrożenie dla płodu i ich stosowanie powinno zostać przerwane przed planowanym zajściem w ciążę.</p> <p>U większości kobiet z przewlekłym nadciśnieniem podczas ciąży dochodzi początkowo do obniżenia ciśnienia tętniczego. Zjawisko to jest podobne do obserwowanego u kobiet z prawidłowym ciśnieniem: ciśnienie spada aż do końca pierwszego trymestru, a następnie w ciągu trzeciego trymestru wzrasta do wartości sprzed ciąży. W rezultacie w czasie I i na początku II trymestru ciąży można często zmniejszyć intensywność farmakoterapii hipotensyjnej, jednak trymestr III przynosi zazwyczaj nagłe pogorszenie kontroli ciśnienia i konieczność stosowania farmakoterapii skojarzonej. Oprócz podgrupy kobiet z przewlekłym nadciśnieniem, u których rozwija się stan przedzrzuawkowy, u kolejnych 7-20% takich kobiet podczas ciąży dochodzi do podwyższenia ciśnienia bez cech stanu przedzrzuawkowego. Ta grupa pacjentek najczęściej także wymaga politerapii, bowiem utrzymywanie się podwyższonych wartości ciśnienia w końcowych tygodniach ciąży stanowi bezpośrednie zagrożenie dla życia matki</p>



	<p>i płodu. Wg szacunków WHO nadciśnienie i jego powikłania są najczęstszą przyczyną zgonów ciężarnych kobiet w krajach rozwiniętych (ok. 16%).</p> <p>W metaanalizie randomizowanych prób klinicznych, w których porównywano stosowanie różnych leków hipotensyjnych u kobiet w ciąży, stosowanie niektórych <math>\beta</math>-adrenolityków wiązało się z mniejszą liczbą epizodów ciężkiego nadciśnienia niż stosowanie metyldopy. Labetalol, nieselektywny antagonist receptorów <math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-adrenergicznych, często zalecany jest jako alternatywny do metyldopy i skuteczniejszy lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w czasie ciąży. Można go również stosować podczas karmienia piersią.”</p>
<b>Inne uwagi</b>	<p>„Częstość występowania różnych form nadciśnienia tętniczego (NT) u kobiet w okresie ciąży wg dostępnej bibliografii wynosi ok. 6-10%. Obserwacje własne wskazują na jeszcze większy odsetek chorych w tej grupie (ok. 15-20%). Ponad połowa tej populacji wymaga leczenia skojarzonego, którego efektywność istotnie zmniejsza ograniczona liczba leków hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania w okresie ciąży i karmienia.</p> <p>Trandate może być lekiem pierwszego wyboru (zamiast metyldopy) i jest bezsprzecznie lekiem drugiego wyboru (w skojarzeniu z metyldopą) u wszystkich ciężarnych z NT, zatem w przypadku braku przeciwwskazań medycznych mogłby być stosowany z identyczną częstością po objęciu refundacją. U kobiet z NT w okresie rozrodczym można rozważyć zastąpienie przewlekłe stosowanego leczenia farmakologicznego lekami typowo stosowanymi w ciąży — już na etapie jej planowania (zwłaszcza labetalolem i nifedypiną o przedłużonym uwalnianiu).”</p>

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr AOTM-OT-431-13/2013. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2013 (nr w BIP 080/2013) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 63/2013 (nr w BIP 080/2013) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej labetalol (postać: doustna) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży.

W 2017 roku Agencja przeprowadziła aktualizację danych zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-431-13/2013 w zakresie: istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej; wytycznych refundacyjnych oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Na podstawie aktualizacji przeprowadzonej w 2017 roku (opracowanie nr OT.431.8.2017) wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2017 (nr w BIP 123/2017) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 94/2017 (nr BIP 123/2017) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej labetalol (postać: doustna) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży.

Wobec powyższego niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu z 2017 roku (OT.431.8.2017) w zakresie:

- opublikowania nowych wytycznych praktyki klinicznej;

istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 nowych wytycznych względem poprzedniego opracowania z 2017 roku. Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w ramach pierwszej linii leczenia.

### Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy włączono 3 badania oceniające skuteczność kliniczną:

- Rezk 2020 (randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne bez zaślepienia porównujące metyldopę, labetalol i placebo);
- Easterling 2019 (otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne bez zaślepienia porównujące nifedypinę, labetalol i metyldopę);
- Akhtar 2018 (randomizowane, jednoośrodkowe badanie kliniczne z pojedynczym zaślepieniem porównujące metyldopę i labetalol).

### Skuteczność kliniczna

#### Rezk 2020

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy trzema porównywanymi grupami pod względem danych demograficznych (wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w momencie włączenia do badania, wiek ciążowy w momencie włączenia do badania, czas trwania przewlekłego nadciśnienia tętniczego oraz historia niekorzystnych zdarzeń związanych z ciążą [szczegóły w publikacji Rezk 2020]).

#### Punkty końcowe dotyczące matki

Zdarzeniami, które wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej ( $p < 0,001$ ) w grupie labetalolu i metyldopy w porównaniu do placebo były: rozwinięcia ciężkiego nadciśnienia u matki, rozwinięcia stanu przedzucawkowego, rozwinięcia zaburzeń czynności nerek, zmian w EKG, odklejenie łożyska oraz powtarzającymi się hospitalizacjami.

Zdarzeniami, co do których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami były: rozwinięcie zaburzeń czynności wątroby, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, poród poprzez cesarskie cięcie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

### Punkty końcowe dotyczące płodu i noworodka

U noworodków matek przyjmujących labetalol w porównaniu z noworodkami matek przyjmujących placebo zaobserwowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ( $p < 0,001$ ): małej masy urodzeniowej (OR 2,85 [95%CI: 1,73; 4,70]), niedociśnienia (OR 7,66 [95%CI: 2,61; 22,51]), hiperbilirubinemii (OR 2,94 [95%CI: 1,65; 5,23]) oraz przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OR 2,24 [95%CI: 1,31; 3,84]).

U noworodków matek przyjmujących metyldopę w porównaniu z noworodkami matek przyjmujących labetalol zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść labetalolu wystąpienia: małej masy urodzeniowej (OR 0,37 [95%CI: 0,23; 0,61]), hiperbilirubinemii (OR 0,36 [95%CI: 0,21; 0,61]) oraz przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka (0,40 [95%CI: 0,23; 0,69]). Na korzyść labetalolu zaobserwowano różnicę wystąpienia niedociśnienia (OR 2,03 [95%CI: 0,60; 6,86]).

Ryzyko wcześniactwa było istotnie statystycznie wyższe ( $p < 0,05$ ) w grupie placebo, w porównaniu do grup przyjmujących aktywne leczenie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wystąpienia: wewnątrzmacicznej śmierci płodu, hipoglikemii noworodka oraz umieralności noworodków.

### **Easterling 2019**

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy trzema porównywanymi grupami pod względem danych demograficznych (m. in. wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała, skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi w momencie włączenia do badania, wiek ciążowy w momencie włączenia do badania, saturacja, średni puls).

#### Pierwszorzędowy punkt końcowy (dotyczący matki)

Różnice istotne statystycznie w kontroli ciśnienia krwi w 6-godzinym okresie badania, bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaobserwowano jedynie w porównaniu nifedypiny względem metyldopy ( $p = 0,03$ ) na korzyść metyldopy. Dla porównania labetalolu z nifedypiną zaobserwowane różnice były na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ). Natomiast dla porównania labetalol względem metyldopy zaobserwowane różnice dla pierwszorzędowego PK nie były istotne statystycznie ( $p = 0,80$ ).

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że kobiety, które otrzymały nifedypinę lub labetalol, miały większe prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego bez zdarzeń niepożądanych po 3 godzinach w porównaniu z kobietami, które otrzymały metyldopę ( $p = 0,002$  i  $p = 0,007$ ). Różnice istotne statystycznie.

#### Drugorzędowe punkty końcowe (dla matki)

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że brak jest różnic między badanymi grupami dla drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego porodu. Mediana czasu od randomizacji do czasu porodu wynosiła ok. 24 godzin.

#### Drugorzędowe punkty końcowe (dla noworodków)

Częstość przyjmowania noworodków na oddział intensywnej terapii była istotnie wyższa u dzieci urodzonych przez kobiety, które stosowały nifedypinę w porównaniu z labetalolem ( $p = 0,009$ ) i metyldopą ( $p = 0,004$ ), głównie z powodu małej lub bardzo małej masy urodzeniowej. Średnie czasy pobytu na oddziałach intensywnej terapii (mniej niż co najmniej 24 h) nie różniły się między badanymi grupami.

### **Akhtar 2018**

Średni wiek badanej populacji ( $N = 300$  os.) wyniósł  $32,83 \pm 4,3$  lata (w grupie labetalolu wyniósł  $32,57 \pm 4,3$  lata, a w grupie metyldopy wyniósł  $33,09 \pm 4,2$  lata). Porównanie charakterystyki demograficznej pacjentek z obu badanych grup (wiek oraz fakt pierwszej lub kolejnej ciąży) wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi w tym zakresie.

Średnie wyjściowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło w grupie labetalolu  $100,93 \pm 6,7$  mmHg i po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia zostało zredukowane do  $93,47 \pm 7,23$  mmHg – różnica istotna statystycznie ( $p = 0,000$ ).

Średnie wyjściowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze wyniosło w grupie metyldopy  $99,77 \pm 9,97$  mmHg i po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia zostało zredukowane do  $93,37 \pm 7,89$  mmHg – różnica istotna statystycznie ( $p = 0,000$ ).

Różnice pomiędzy labetalolem i metyldopą były nieistotne statystycznie.

### **Bezpieczeństwo**

W badaniu Rezk 2020 i Akhtar 2018 nie odniesiono się do bezpieczeństwa badanych interwencji.

Z treści publikacji Easterling 2019 wynika, że podczas badania zgłoszono 7 poważnych zdarzeń niepożądanych (u 1% urodzeń). Przy żadnym z porodów nie odnotowano więcej niż jedno zdarzenie niepożądane.

Ponadto, oprócz jednej kobiety z napadem śródporodowym (w grupie labetalolu), zarejestrowano 6 (1%) martwych urodzeń w ciągu 24 godzin od zakończenia badania (1 [ $<1\%$ ] w grupie nifedypiny, 2 [1%] w grupie labetalolu i 3 [1%] w grupie metyldopy). 17 (2%) dodatkowych martwych urodzeń wystąpiło po upływie ponad 24 godzin od zakończenia rekrutacji do badania i nie zostały zgłoszone jako ciężkie zdarzenia niepożądane.

Przyczyny zgonów okołoporodowych nie różniły się między badanymi grupami.

Żadna kobieta nie zmarła w okresie badania.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

Zdaniem dr n. med. Anny Szymańskiej-Chabowskiej (Konsultanta Wojewódzkiego w dz. hipertensjologii) „labetalol, nieselektywny antagonist receptorów  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznych, często zalecany jest jako alternatywny do metyldopy i skuteczniejszy lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w czasie ciąży. Można go również stosować podczas karmienia piersią.”

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Akhtar 2018 Akhtar N, Hayat Z, Nazim F. Comparison between labetalol and methyldopa in the treatment of pre-eclampsia. *J Postgrad Med Inst* 2018; 32(1): 35-9.
- Easterling 2019 Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, von Dadelszen P, Shochet T, Winikoff B. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1011-1021. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378394; PMCID: PMC6857437.
- Rezk 2020 Rezk M, Emarh M, Masood A, Dawood R, El-Shamy E, Gamal A, Badr H. Methyldopa versus labetalol or no medication for treatment of mild and moderate chronic hypertension during pregnancy: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2020 Nov;39(4):393-398. doi: 10.1080/10641955.2020.1791902. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32697618.

### Rekomendacje kliniczne

- NICE 2019 National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline, Published: 25 June 2019, [www.nice.org.uk/guidance/ng133](http://www.nice.org.uk/guidance/ng133) (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- NZGG 2018 New Zealand Guidelines Group. Diagnosis and Treatment of Hypertension and Pre-eclampsia in Pregnancy in New Zealand. A clinical practice guideline. 2018  
<https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/diagnosis-and-treatment-of-hypertension-and-pre-eclampsia-in-pregnancy-in-new-zealand-v3.pdf> (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- PTNT/PTK/PTGiP 2019 Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2019, tom 4, nr 2, strony 43–111, ISSN 2451–0122
- Rabi 2020 Rabi DM et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086. PMID: 32389335.
- WHO 2020 WHO recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy. World Health Organization; 2020. ISBN-13: 978-92-4-000879-3 ISBN-10: 978-92-4-000880-9

### Pozostałe publikacje

- AOMT-OT-431-13/2013 Trandate (Labetaloli hydrochloridum) tabletki po 100 mg, we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze w ciąży Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: AOTM-OT-431-13/2013. Warszawa, czerwiec 2013. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=905> (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- SPC Trandate Podsumowanie Charakterystyki Produktu Trandate.  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1461908141669.pdf> (dostęp: 15.02.2021)
- OT.431.8.2017 Trandate (labetalol) we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.431.8.2017. Data ukończenia: 22 grudnia 2017 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5130-123-2017-zlc> (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- RPA 63/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/080/REK/RP\\_63\\_2013\\_Trandate.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/080/REK/RP_63_2013_Trandate.pdf) (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- RPA 94/2017 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/123/REK/RP\\_94\\_2017\\_Trandate.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/123/REK/RP_94_2017_Trandate.pdf) (data dostępu: 15.02.2021r.)
- SRP 85/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/080/SRP/U\\_16\\_239\\_130610\\_stanowisko\\_8\\_5\\_Trandate\(labetalol\)\\_nadcisnienie.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/080/SRP/U_16_239_130610_stanowisko_8_5_Trandate(labetalol)_nadcisnienie.pdf) (data dostępu: 15.02.2021 r.)
- SRP 167/2017 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/123/SRP/U\\_51\\_573\\_stanowisko\\_167\\_Trandate\\_labetalol\\_import\\_docelowy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/123/SRP/U_51_573_stanowisko_167_Trandate_labetalol_import_docelowy.pdf) (data dostępu: 15.02.2021 r.)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 20.12-21.12.2017 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(labetalol or trandate).ab,kw,ti.	2016
#2	exp labetalol/	8566
#3	1 or 2	8725
#4	exp pregnancy/	528901
#5	(pregnan* or gestation*).ab,kw,ti.	712341
#6	4 or 5	852551
#7	3 and 6	2046
#8	limit 7 to (human and (english or polish) and yr="2017 -Current")	472
#9	limit 8 to (article or article in press)	240

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Pumbed (data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 20.12.-21.12.2017 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search: #3 and #19 Filters: Humans, English, Polish, from 2017/1/1 - 2021/2/1	63
#23	Search: #3 and #19 Filters: Humans, English, from 2017/1/1 - 2021/2/1	63
#22	Search: #3 and #19 Filters: Humans, from 2017/1/1 - 2021/2/1	65
#21	Search: #3 and #19 Filters: from 2017/1/1 - 2021/2/1	90
#20	Search: #3 and #19	466
#19	Search: #5 or #18	1 088 745
#18	Search: pregnan*[Title/Abstract] OR gestation*[Title/Abstract]	640 741
#5	Search: pregnancy[MeSH Terms]	907 905
#3	Search: #1 or #2	2 556
#2	Search: labetalol[MeSH Terms]	1 839
#1	Search: labetalol[Title/Abstract] OR trandate[Title/Abstract]	2 123

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 20.12.-21.12.2017 r.))**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(labetalol or trandate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	814
#2	MeSH descriptor: [Labetalol] explode all trees	412
#3	#1 or #2	814
#4	(pregnan* or gestation*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75 445
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	22 144
#6	#4 or #5	75 667
#7	#3 and #6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and Feb 2021	94