



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.4211.26.2024

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

Data ukończenia: 21.11.2024 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 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
ARB	blokerzy receptora angiotensynowego (ang. angiotensin receptor blockers)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BP	ciśnienie krwi (ang. blood pressure)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HTA	ocena technologii medycznych
IUD	wewnątrzmaciczne obumarcie (ang. intrauterine demise)
IUGR	zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego (ang. intrauterine growth restriction)
IHD	choroba niedokrwienne serca (ang. ischaemic heart disease)
IV	podanie dożylnie (łac. Intravenosa)
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. mean arterial pressure)
MZ	Minister Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	iloraz szans (ang.
PIH	nadciśnienie wywołane ciążą (ang. pregnancy-induced hypertension)
RCT	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RoB 2	Cochrane Risk-of-Bias
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SGA	małe w stosunku do wieku ciążowego niemowlęta (ang. small for gestational age)
SOMANZ	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
SUCRA	skumulowana krzywa rankingu (ang. surface under the cumulative ranking curve)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	9
3.2. Opis badań włączonych do analizy	9
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.3.1. Badania wtórne	10
3.3.1.1. Bhat 2023	10
3.3.1.2. Bone 2022	14
3.3.2. Badania pierwotne	20
3.3.2.1. Harshitha 2024	20
3.3.2.2. Nimbark 2024	21
3.3.2.3. Rauf 2021	23
3.3.2.4. Sultana 2021	23
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25
4. Opinie ekspertów klinicznych	26
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	27
6. Podsumowanie	28
7. Źródła	32
8. Załączniki	33
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	33

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2021 roku Agencja przeprowadziła ostatnią aktualizację raportu 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 2021 roku (opracowanie nr OT.4211.7.2021) wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2021¹ oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 25/2021² 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 2021 roku (OT.4211.7.2021) w zakresie:

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

1.1. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak pisma: PLD.45340.1503.2024.1.KB dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów leczniczych zawierających labetalol w 2023 roku. W piśmie MZ zawarto także informacje dotyczące cen, iż są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportów z ZSMOPL).

Minister Zdrowia informuje, iż w przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach importu docelowego wydano:

- 4 zgody na refundację ww. produktu leczniczego o mocy 100 mg (podmiot odpowiedzialny: Aspen Pharma) dla 4 pacjentek na łączną liczbę 33 opakowań,
- 1 zgodę na refundację ww. produktu leczniczego o mocy 100 mg (podmiot odpowiedzialny: Glaxo Smith Kline) dla 1 pacjentki na liczbę 6 opakowań,
- 3 zgody na refundację ww. produktu leczniczego o mocy 200 mg (podmiot odpowiedzialny: Aspen Pharma) dla 2 pacjentek na łączną liczbę 8 opakowań,
- 4 zgody na refundację ww. produktu leczniczego o mocy 200 mg (podmiot odpowiedzialny: Kern Pharma) dla 4 pacjentek na łączną liczbę 39 opakowań.

Ceny ww. produktów leczniczych wyniosły:

- 100 mg, Aspen Pharma – 80,00 zł za 75 tabletek,
- 200 mg, Aspen Pharma – 130,00 zł za 75 tabletek,
- 200 mg, Kern Pharma – 75,98 zł za 30 tabletek.

¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/017/SRP/U_9_61_23022020_s_25_Trandate.pdf [Data dostępu: 08.11.2024 r.]

² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/017/REK/2021_03_04_BP_Rekomendacja_25-2021_Trandate_BIP_REOPTR.pdf [Data dostępu: 08.11.2024 r.]

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 15.11.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 r. przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG/>);
- National Guideline Clearinghouse, (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.

Odnaleziono 6 nowych dokumentów względem poprzedniego opracowania z 2021 roku. Większość wytycznych zaleca stosowanie doustnego labetalolu jako opcji terapeutycznej obok metyldopy oraz nifedypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w ramach pierwszej linii leczenia stanów nieostrych.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>AHA 2022 (USA)</p>	<p><u>Dokument stanowi oświadczenie naukowe AHA dotyczące nadciśnienia w ciąży: diagnozy, docelowego ciśnienia krwi i farmakoterapii.</u></p> <p>Powszechnie przyjętą metodą początkowego leczenia przeciwnadciśnieniowego jest monoterapia przy użyciu uznanego leku pierwszego rzutu: labetalolu lub metyldopy. Niektóre, ale nie wszystkie, towarzystwa popierają stosowanie nifedypiny jako terapii początkowej. W krajach, w których labetalol jest niedostępny (np. w Niemczech), można rozważyć alternatywne β-blokery, takie jak metoprolol lub oksprenolol. Stosowanie wskazanych powyżej opcji terapeutycznych opiera się na małych badaniach i są zalecane przez krajowe i międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej. Nie ma wyraźnych dowodów na to, że jeden lek jest lepszy od drugiego, zgodnie z systematycznym przeglądem badań randomizowanych dla wszystkich typów nadciśnienia ciążowego rozpatrywanych łącznie, dla wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych rozpatrywanych łącznie lub dla β-blokerów (w tym labetalolu) rozpatrywanych oddzielnie. Jednak w oddzielnej metaanalizie sieciowej, w szczególności w leczeniu przewlekłego nadciśnienia, atenolol był związany z ograniczeniem wzrostu płodu, zwłaszcza gdy był podawany przez dłuższy czas. Dane te są sprzeczne z niektórymi badaniami obserwacyjnymi, które powiązały leczenie β-blokerami (w tym labetalolem) z nadmiernym występowaniem zmniejszonej masy ciała noworodków w stosunku do wieku, chociaż autorzy niekoniecznie dostosowali wyniki do wskazań do leczenia i ciężkości choroby matki. Te sprzeczne dane podkreślają potrzebę uzyskania większej ilości danych dotyczących płodów i noworodków oraz bezpieczeństwa obecnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych w czasie ciąży.</p> <p>Liczne badania kliniczne porównywały różne krótko działające leki przeciwnadciśnieniowe w kontekście ostrego, ciężkiego nadciśnienia w ciąży. Najczęściej badanymi lekami są parenteralna hydrałazyna, parenteralny labetalol i doustna nifedypina (krótko, średnio lub długo działająca). Przegląd Cochrane wykazał, że leki te są porównywalne pod względem bezpieczeństwa oraz skuteczności i zalecił, aby specjaliści dokonywali wyboru na podstawie doświadczenia i znajomości konkretnego leku.</p> <hr/> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
<p>ESC 2024 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia podwyższonego ciśnienia krwi i nadciśnienia.</u></p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecanymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi w pierwszej linii w leczeniu nadciśnienia w ciąży są dihydropirydyna CCB (najlepiej nifedypina o przedłużonym uwalnianiu), labetalol i metyldopa [I, C]; • Blokery układu renina-angiotensyna nie są zalecane w czasie ciąży. [III, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Zalecenia dotyczące doraźnego leczenia ciśnienia tętniczego u pacjentek z ciężkim nadciśnieniem tętniczym w ciąży i stanem przedzrzucawkowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stanu przedzrzucawkowego lub rzucawki z kryzysem nadciśnieniowym zaleca się leczenie farmakologiczne dożylnym labetalolem lub nikardypiną i magnezem [I, C]; • W przypadku ciężkiego nadciśnienia w ciąży: zaleca się leczenie farmakologiczne dożylnym labetalolem, doustną metyldopą lub doustną nifedypiną. Dożylna hydralazyna jest opcją drugiego rzutu [I, C]. <hr/> <p>Źródło finansowania: ESC. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>ESH 2023 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</u> Ciąża, leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet z zaburzeniami związanymi z nadciśnieniem tętniczym (NT) w ciąży zaleca się rozpoczęcie lub intensyfikację leczenia farmakologicznego, jeśli SBP wynosi ≥ 140 mm Hg i/lub DBP ≥ 90 mm Hg [I/C]; • U kobiet z istniejącym wcześniej NT (z towarzyszącym stanem przedzrzucawkowym lub bez niego) ciśnienie krwi (ang. blood pressure, BP) należy obniżyć do wartości docelowej $< 140/90$ mm Hg [I/A], tak samo jak u kobiet z NT ciążowym (ze stanem przedzrzucawkowym lub bez niego) [I/C]. Należy natomiast unikać zbyt znacznego obniżenia BP i utrzymywania DBP < 80 mm Hg podczas leczenia [III/C]; • Lekami hipotensyjnymi pierwszego wyboru w zaburzeniach nadciśnieniowych w ciąży są labetalol (w Polsce dostępny w ramach importu docelowego - przyp. red.) i metyldopa, o ile nie są przeciwwskazane [I/B]. Lekiem alternatywnym jest nifedypina o przedłużonym uwalnianiu (nieдоступna w Polsce - przyp. red.) [I/B]; • Zanim wdroży się leczenie skojarzone, należy w pierwszej kolejności zwiększyć dawkę pojedynczego leku [II/C]; • Leczenie skojarzone labetalolem, nifedypiną o przedłużonym uwalnianiu lub metyldopą może być uzasadnione w ramach terapii ukierunkowanej na osiągnięcie docelowego BP po niepowodzeniu monoterapii ze stopniowym zwiększaniem dawki [II/C]; • Nie zaleca się stosowania podczas ciąży ACEI, ARB ani bezpośrednich inhibitorów reniny [III/C]; • Ciężkie NT ($\geq 160/110$ mm Hg [lub niepokojące objawy - przyp. red.]) u kobiety w ciąży wymaga natychmiastowego przyjęcia do szpitala [I/C]; • W stanie przedzrzucawkowym o ciężkim przebiegu należy niezwłocznie podać siarczan magnezu [I/C]. <hr/> <p>Źródło finansowania: ESH. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>ISSHP 2021 (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego w ciąży.</u> Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze o łagodnym przebiegu należy leczyć doustnymi lekami pierwszego rzutu: metyldopą, labetalolem lub nifedypiną [Silna rekomendacja]; • Ciężkie nadciśnienie tętnicze należy leczyć lekami pierwszego rzutu, takimi jak doustna nifedypina, doustny labetalol, dożylny (IV) labetalol lub dożylna hydralazyna [Silna rekomendacja]. <hr/> <p>Źródło finansowania: wskazano na brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>NICE 2023 (Anglia)</p>	<p><u>Dokument dotyczy nadciśnienia tętniczego w ciąży: diagnostyki i leczenia.</u> Leczenie przewlekłego nadciśnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć labetalol w leczeniu przewlekłego nadciśnienia u kobiet w ciąży. Należy rozważyć nifedypinę w przypadku kobiet, u których labetalol nie jest odpowiedni, lub metyldopę, jeśli zarówno labetalol, jak i nifedypina nie są odpowiednie. Należy podjąć decyzję na podstawie wszelkich wcześniej stosowanych metod leczenia, profili działań niepożądanych, ryzyka (w tym wpływu na płód) i preferencji kobiety; • W momencie publikacji (czerwiec 2019 r.) niektóre produkty lecznicze zawierające nifedypinę były przeciwwskazane w czasie ciąży zgodnie z ich charakterystyką produktu leczniczego. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z poszczególnymi ChPL dla każdego preparatu nifedypiny. <p>Leczenie stanu przedzrzucawkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować labetalol w leczeniu stanu przedzrzucawkowego. Należy zaproponować nifedypinę kobietom, u których labetalol nie jest odpowiedni, a metyldopę, jeśli labetalol lub nifedypina nie są odpowiednie. Podejmij decyzję na podstawie wszelkich wcześniej stosowanych metod leczenia, profili działań niepożądanych, ryzyka (w tym wpływu na płód) i preferencji kobiety. <hr/> <p>Źródło finansowania: NICE. Nie przedstawiono konfliktów interesów autorów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>SOMANZ 2023 (Australia i Nowa Zelandia)</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczą leczenia nadciśnienia w ciąży.</u></p> <p>Leki przeciwnadciśnieniowe w leczeniu stabilnego nadciśnienia tętniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne środki, takie jak labetalol, metyldopa i/lub nifedypina, mogą być stosowane w leczeniu stabilnego nadciśnienia (nadciśnienia ciążowego, przewlekłego nadciśnienia, łagodnego nadciśnienia w stanie przedrzucawkowym) [2C]. Wybór środka powinien być dokonywany indywidualnie na podstawie dostępności, historii klinicznej kobiety i poprzez wspólny, świadomy proces podejmowania decyzji; • Oprócz powyższych środków, doustna hydrałazyna może być stosowana w leczeniu stabilnego nadciśnienia w ciąży [Punkt praktyczny (ang. Practice point)]. <p>Leki przeciwnadciśnieniowe w leczeniu stabilnego nadciśnienia w stanie przedrzucawkowym</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne środki, takie jak labetalol, metyldopa i/lub nifedypina, mogą być stosowane w leczeniu stabilnego nadciśnienia (nadciśnienia ciążowego, przewlekłego nadciśnienia, łagodnego nadciśnienia w stanie przedrzucawkowym) [2C]. Wybór środka powinien być dokonywany indywidualnie na podstawie dostępności, historii klinicznej kobiety i poprzez wspólny, świadomy proces podejmowania decyzji; <p>Leczenie ostrego nadciśnienia ($\geq 160/110$ mm Hg) w stanie przedrzucawkowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu ostrego nadciśnienia należy stosować leki krótko działające, takie jak hydrałazyna IV, labetalol IV, doustna nifedypina o natychmiastowym uwalnianiu lub diazoksyd IV. Wybór krótko działającego leku przeciwnadciśnieniowego powinien opierać się na dostępie jednostki i znajomości wybranego środka [2C]. <hr/> <p><i>Źródło finansowania: SOMANZ.</i></p> <p><i>Nie przedstawiono konfliktów interesów autorów.</i></p>

AHA - American Heart Association; **ESC** - European Society of Cardiology; **ESH** - European Society of Hypertension; **ISSHP** - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **SOMANZ** - Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 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 08.11.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto 01.02.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu raport OT.4211.7.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: kobiety w ciąży z nadciśnieniem tętniczym.

Interwencja: labetalol (postać: doustna).

Komparator: leki wymieniane w wytycznych klinicznych (patrz. rozdz. 2. „Rekomendacje kliniczne”). Wykluczono cząsteczki niezarejestrowane - na etapie badań klinicznych).

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

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA³.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 8.1. niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- dwa przeglądy systematyczne:
 - **Bhat 2023** - dotyczący oceny leczenia nadciśnienia tętniczego o ostrym początku w ciąży, w ramach którego wykonano metaanalizę sieciową randomizowanych badań kontrolowanych porównujących leki przeciwnadciśnieniowe i drogę podawania;
 - **Bone 2022** - gdzie oceniono doustne leki przeciwnadciśnieniowe w leczeniu łagodnego nadciśnienia ciążowego: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa;
- cztery badania RCT, które nie zostały włączone do ww. przeglądów:
 - **Harshitha 2024** - porównanie labetalolu i nifedypiny w leczeniu zaburzeń nadciśnieniowych u ciąży;
 - **Nimbark 2024** - porównanie skuteczności labetalolu i nifedypiny w przypadku stanu przedzucawkowego: prospektywne badanie interwencyjne;
 - **Rauf 2021** – porównanie doustnego labetalolu vs doustnej metyldopy w leczeniu nadciśnienia wywołanego ciążą;
 - **Sultana 2021** - porównanie skuteczności labetalolu i metyldopy w nadciśnieniu ciążowym.

³ Uwzględniono: Metaanalizy na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; Systematyczne przeglądy RCT bez metaanalizy; Poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT).

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.3.1. Badania wtórne

3.3.1.1. Bhat 2023

Cel: Przeprowadzono metaanalizę sieciową (ang. network meta-analysis, NMA), aby zebrać i przeanalizować wszystkie dostępne dane, porównując skuteczność leczenia różnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, celem stworzenia rankingu leków przeciwnadciśnieniowych, aby pomóc w podejmowaniu decyzji.

Metodyka: Przeprowadzono przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) dotyczącymi raportowania metaanaliz. Przeszukano bazy: MEDLINE, Embase, PubMed, Web of Science, Scopus, CINAHL, ICTRP, The Cochrane Central Register of Controlled Trials i clinicaltrials.gov pod kątem abstraktów w języku angielskim i artykułów pełnotekstowych, wykorzystując kombinację znormalizowanych terminów i słów kluczowych, w tym: randomized control trial, hypertension, antihypertensive, pregnancy, blood pressure, therapy i maternal bez ograniczeń czasowych.

Włączono recenzowane badania RCT porównujące środki farmakologiczne stosowane w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży. Dwóch badaczy niezależnie przejrzało i oceniło kwalifikowalność badań i abstraktów. Wszelkie rozbieżności dotyczące zostały rozwiązane poprzez dyskusję z doświadczonym badaczem.

W analizie uwzględniono badania oceniające grupy leczone przydzielone do otrzymywania dożylnego labetalolu (BBIV), dożylną hydralazynę (DIV), dożylną nitroglicerynę (NTG), dożylnego blokera kanału wapniowego (niespecyficznego) (CCBIV), dożylną ketanserynę (5HT2B), dożylnego diazoksydu (BZO), dożylnego urapidylu (ABIV), **doustnego labetalolu (BBPO)**, doustnej nifedypiny (CCBPO), doustnej metyldopy (AAG), doustnej nifedypiny + metyldopy (CCBAG), doustnej prazosyny (ABPO) lub podjęzykowej nifedypiny (CCBSL). W analizie uwzględniono również infuzję epoprostenolu (PRO), zauważając, że jest on przede wszystkim stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego i istnieją ograniczone dane dotyczące jego stosowania w ciąży.

Wykluczono badania, w których zastosowano kombinacje grup leków (doustne + dożylne) lub w których pominięto dane dla analizy ITT.

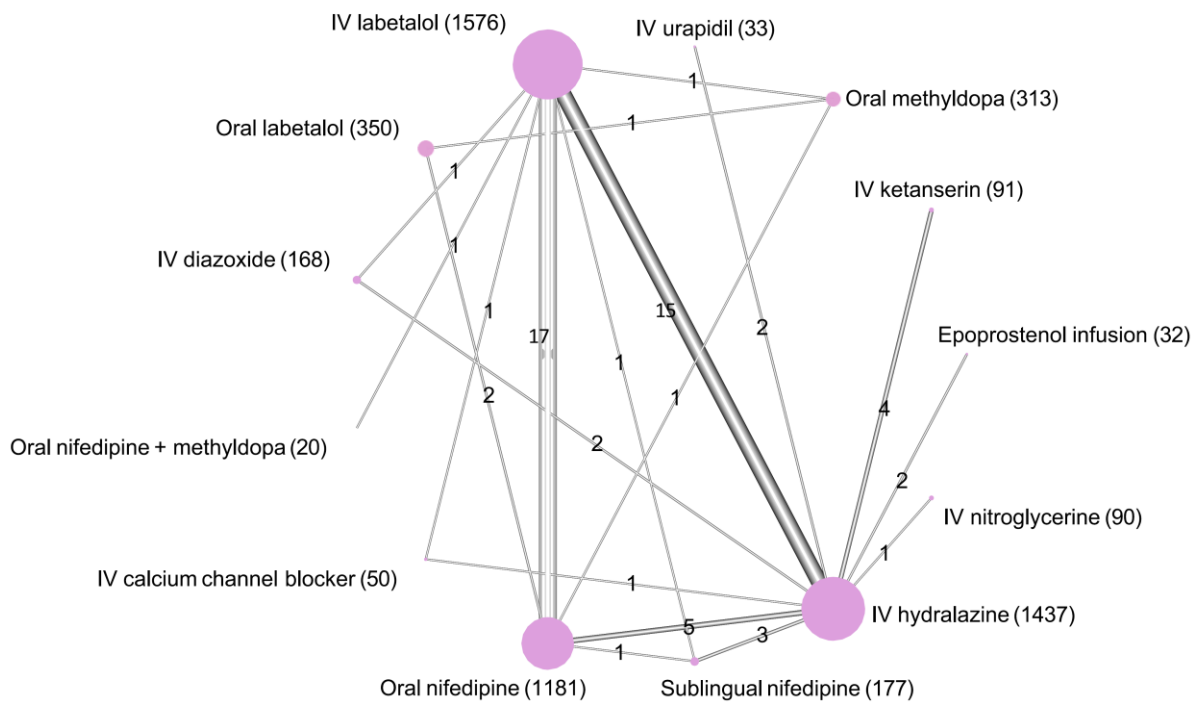
Jakość dowodów oceniono wykorzystując narzędzie Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Ponadto, wykorzystano zrewidowane narzędzie Cochrane Risk-of-Bias dla badań randomizowanych (RoB 2) do oceny błędu systematycznego poszczególnych badań.

Wykonano NMA z podejściem Bayesa (model efektów losowych) uzupełnioną o metodę symulacji Monte Carlo przy użyciu łańcuchów Markowa (ang. Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Przeprowadzono 5 000 adaptacji i 20 000 iteracji. Grupy leczone zostały ocenione od najlepszej do najgorszej przez analizę dla danego wyniku. Opierało się to na analizie powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) powiązaną z każdym leczeniem dla pożądanego wyniku (wyższe wartości oznaczają lepszy efekt).

Wybrano ocenę liczby pacjentów osiągających docelowe ciśnienie krwi, zdefiniowane w badaniu, jako główny punkt końcowy. Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi (minuty) i przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków (NICU). Przeprowadzono analizę wrażliwości dla głównego wyniku, stratyfikując badania według liczbą włączonych pacjentów z stanem przedrzucawkowym.

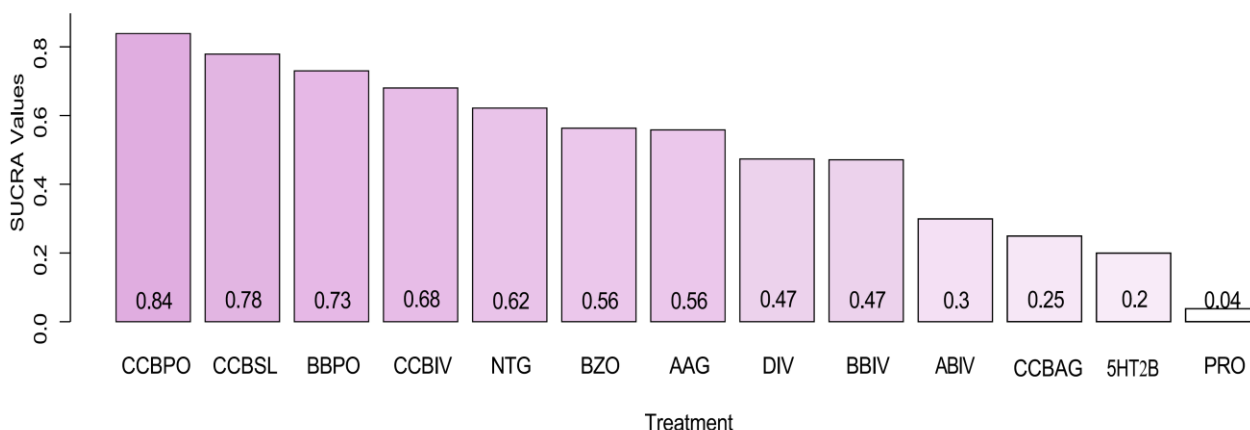
Wyniki: Łącznie w NMA uwzględniono 74 badania z udziałem 8 324 pacjentek. Dla analizy głównego punktu końcowego uwzględniono 55 badań z udziałem 5 518 pacjentek. W ramach włączonych badań najczęściej porównywano labetalol *i.v.* i nifedypinę *p.o.*, a następnie labetalol *i.v.* i hydralazynę *i.v.*. Średnia wielkość próby badawczej wynosiła 102 osoby.

Zgodnie z otrzymanym rankingiem najlepszym podejściem terapeutycznym w ramach głównego punktu końcowego był CCBPO (0,84), a następnie CCBSL (0,78). Kolejność rangi prawdopodobieństwa z powiązanym wynikiem SUCRA dla wszystkich innych interwencji to **BBPO (0,73)**, CCB IV (0,63), NTG (0,62), BZO (0,56), AAG (0,56), DIV (0,47), BBIV (0,47), AB IV (0,3), CCBAG (0,25), 5HT2B (0,2) i PRO (0,04). Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.



Rycina 1. Schemat sieci dla głównego punktu końcowego [Bhat 2023]

Rozmiar węzła odpowiada rozmiarowi próby grupy leczonej (wartości w nawiasach). Linie łączące węzły wskazują liczbę prób porównujących połączone węzły. Liczba ta jest proporcjonalna do grubości linii.

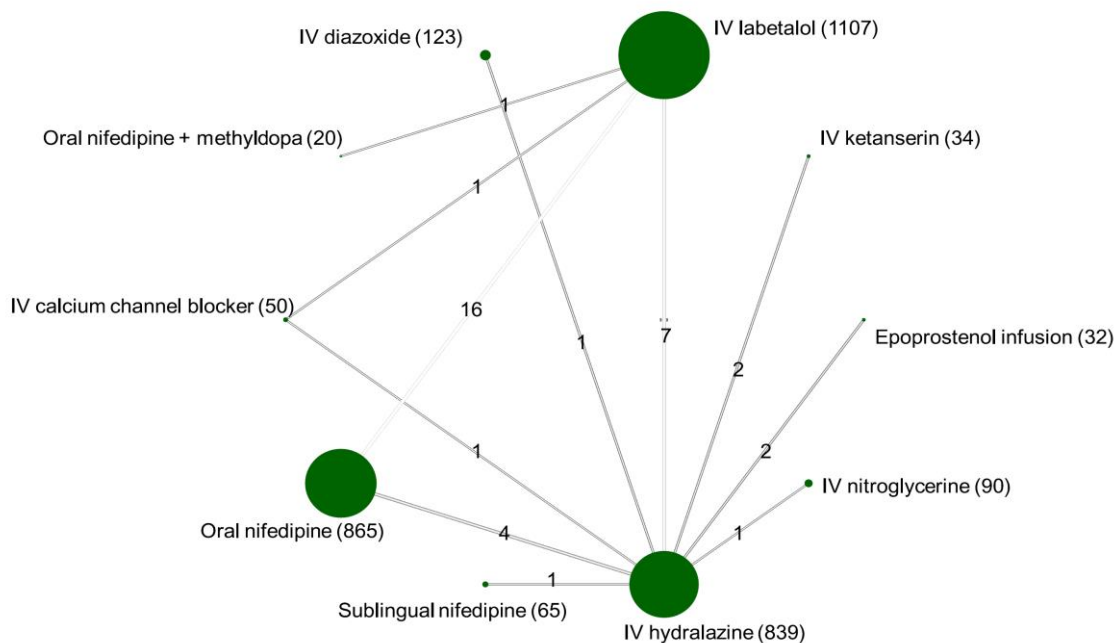


Rycina 2. Wynik SUCRA dla głównego punktu końcowego [Bhat 2023]

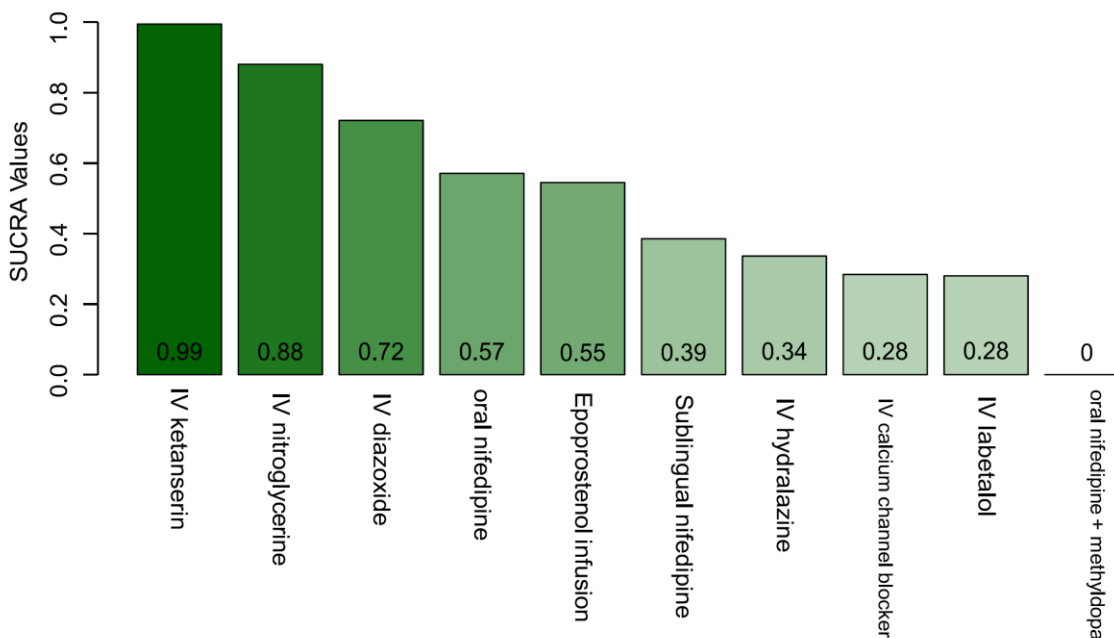
Im wyższa wartość SUCRA, tym lepsze leczenie. Doustna nifedypina (CCBPO), podjęzykowa nitrogliceryna (CCBSL), doustny labetalol (BBPO), dożylny bloker kanału wapniowego (niespecyficzny) (CCBIV), dożylna nitrogliceryna (NTG), dożylny diazoksyd (BZO), doustna metyldopa (AAG), dożylna hydralazylna (DIV), dożylny labetalol (BBIV), dożylny urapidyl (ABIV), doustna nifedypina + metyldopa (CCBAG), dożylna ketanseryna (5HT2B) i wlew epoprostenolu (PRO).

Wynik dla drugorzędowego punktu końcowego, tj. czasu do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi, raportowano w 38 badaniach. Zgodnie z otrzymanym rankingiem najlepszym podejściem terapeutycznym dla czasu do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi to 5HT2B (0,99), a następnie NTG (0,88), BZO (0,72), CCBPO (0,57), PRO (0,55), CCBSL (0,39), DIV (0,34), CCBIV (0,28), BBIV (0,28) i CCBAG (0).

Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.

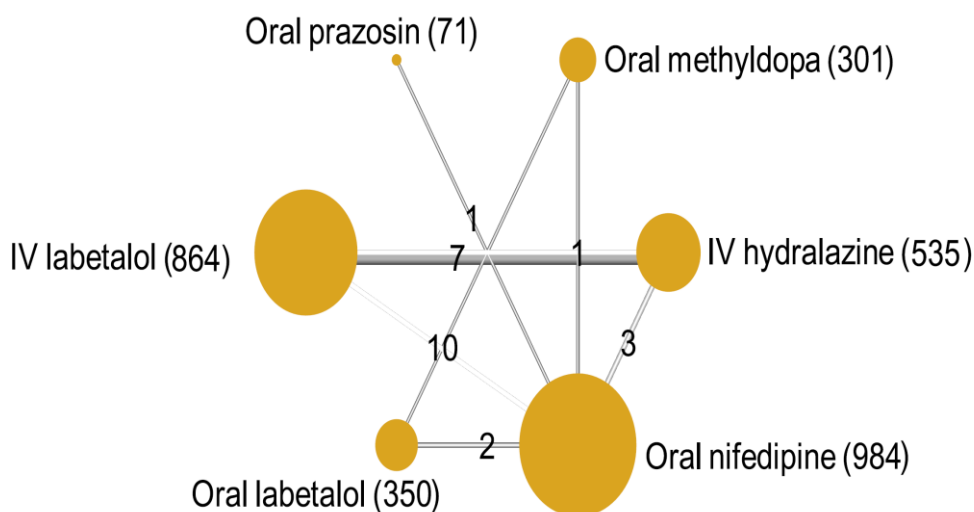


Rycina 3. Schemat sieci dla czasu do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi [Bhat 2023]

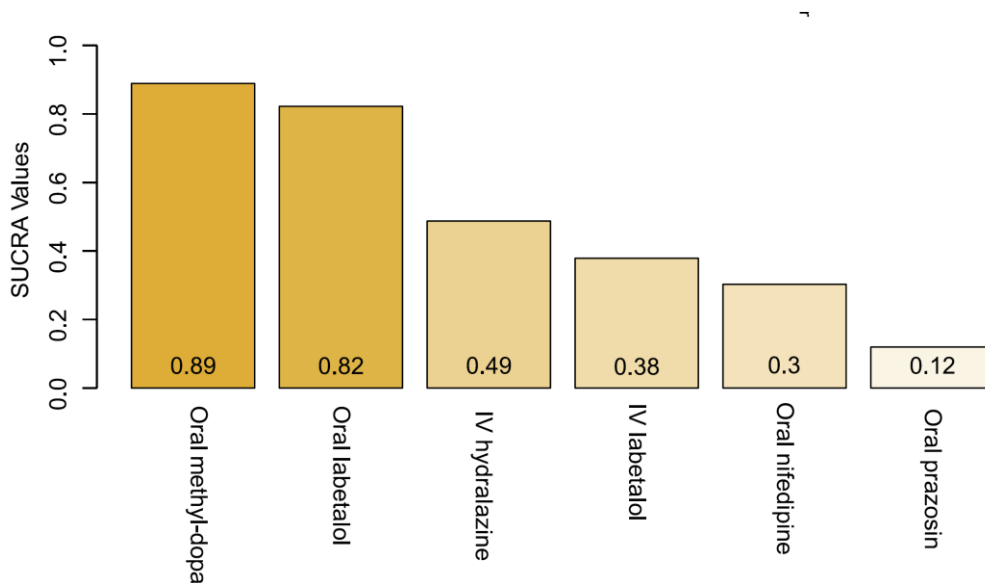


Rycina 4. Wynik SUCRA dla czasu do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi [Bhat 2023]

Wynik dla kolejnego drugorzędowego punktu końcowego, tj. przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka, raportowano w 33 badaniach. Zgodnie z otrzymanym rankingiem najlepszym podejściem terapeutycznym dla ww. punktu końcowego to AAG (0,89), następnie **BBPO (0,82)**, DIV (0,49), BBIV (0,38), CCBPO (0,3) i ABPO (0,12). Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.



Rycina 5. Schemat sieci dla przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka [Bhat 2023]



Rycina 6. Wynik SUCRA dla przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka [Bhat 2023]

Wnioski Autorów: Na podstawie skuteczności leczenia i czasu potrzebnego do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi, dane potwierdzają klasyfikację nifedypiny o natychmiastowym uwalnianiu jako terapii pierwszego rzutu wraz z dożylnym labetalolem i hydralazyną. Dane te identyfikują również ketanserynę jako środek przeciwnadciśnieniowy o potencjalnie unikalnym działaniu farmakologicznym, co uzasadnia dalsze badania w tej populacji pacjentów.

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych znanych im konfliktów interesów finansowych ani powiązań osobistych, które mogłyby mieć wpływ na pracę przedstawioną w niniejszym artykule. Brak zewnętrznych źródeł finansowania.

3.3.1.2. Bone 2022

Cel: Określenie, które doustne leki przeciwnadciśnieniowe są lepsze od placebo/braku terapii lub innego leku przeciwnadciśnieniowego w obniżaniu łagodnego nadciśnienia ciążowego, bez zwiększania ryzyka powikłań u płodu/novorodka; a w przypadku gdy nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących głównych wyników, oszacować dodatkową liczbę uczestników badania potrzebną do wyciągnięcia klinicznie istotnych wniosków i ukierunkowania praktyki klinicznej.

Metodyka: Przegląd systematyczny, metaanaliza sieciowa i sekwencyjna analiza prób. W celu odnalezienia randomizowanych badań dot. oceny leków przeciwnadciśnieniowych w łagodnym nadciśnieniu ciążowym przeprowadzono wyszukiwanie w internetowych bazach danych elektronicznych od 1 stycznia 2017 r. do 28 lutego 2021 r. Za terapię przeciwnadciśnieniową uznano każdą interwencję farmakologiczną mającą na celu obniżenie ciśnienia tętniczego, niezależnie od drogi podania lub miejsca opieki. Leki porównawcze to placebo, brak leku przeciwnadciśnieniowego lub inny lek przeciwnadciśnieniowy, w tym środki z tej samej klasy leków i podejścia wielolekowe. Analiza skupiała się na lekach przeciwnadciśnieniowych, które są konsekwentnie zalecane w wytycznych klinicznych i powszechnie stosowane: labetalol, β -bloker, metyldopa, bloker kanału wapniowego (w tym nifedypina) i grupa leków wielolekowych.

Badania wykluczono, jeśli: włączano do nich kobiety po porodzie lub >50% kobiet miało ciężkie nadciśnienie tętnicze w momencie włączenia do badania (tj. skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 110 mmHg), chyba że kobiety z niepoważnym nadciśnieniem tętniczym zostały zgłoszone osobno; interwencja miała na celu zmniejszenie ryzyka stanu przedzręczawkowego (nie ciśnienia tętniczego); lub istniały nierozwiązane problemy z integralnością danych.

Wyniki obejmowały ciężkie nadciśnienie, białkomocz/stan przedzręczawkowy, śmierć płodu/novorodka, liczbę małych w stosunku do wieku ciążowego niemowlęta (ang. small for gestational age, SGA), poród przedwczesny i przyjęcie na oddział neonatologiczny. Drugorzędowymi punktami końcowymi dla kobiety były konieczność dodatkowego leczenia przeciwnadciśnieniowego (jeśli nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego), zmiana/przerwanie podawania leku z powodu działań niepożądanych u matki, odklejenie łożyska i cesarskie cięcie. Drugorzędnymi wynikami dla dziecka były okołoporodowe (śmierć płodu/novorodka, w tym poronienie), zespół zaburzeń oddechowych (lub wspomaganie oddychania) i drgawki noworodkowe.

W przypadku dostępności badań typu „head-to-head”, zastosowano metaanalizę bayesowską, aby porównać każdy lek przeciwnadciśnieniowy z placebo/brakiem terapii lub innym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Wyniki podsumowano za pomocą ilorazów szans (OR) i 95% przedziałów wiarygodności (CI). Heterogeniczność podsumowano za pomocą statystyki I^2 i sklasyfikowano jako: może nie być istotna ($I^2 < 40\%$), może reprezentować umiarkowaną heterogeniczność (30%–60%), może reprezentować znaczną heterogeniczność (50%–90%) i znaczną ($\geq 75\%$). W przypadku NMA zastosowano bayesowski model efektów losowych, aby wygenerować szacunki bezpośrednich i pośrednich porównań leczenia. Heterogeniczność została skwantyfikowana dla każdego głównego wyniku za pomocą ogólnego wskaźnika niespójności między bezpośrednimi i pośrednimi OR, bayesowskiej wersji NMA I^2 . $P < 0,05$ uznano za statystycznie istotne.

Wyniki: Spośród 1 247 zidentyfikowanych publikacji uwzględniono 72 badania, w tym 61 badań (6 923 kobiet), które zgłosiły jeden lub więcej wyników, 11 badań nie miało żadnych wyników klinicznych i nie przyczyniło się do żadnych analiz dlatego nie zostały one omówionych dalej. W przypadku zdecydowanej większości badań ryzyko błędu systematycznego było niejasne; 3 badania różnicowe ciśnienia tętniczego były obarczone niskim ryzykiem. Większość kobiet rekrutowano w drugim, a szczególnie w trzecim trymestrze, najczęściej na podstawie poziomu ciśnienia tętniczego, bez określania rodzaju zaburzenia nadciśnieniowego. Najczęściej badanym lekiem przeciwnadciśnieniowym była metyldopa (szczególnie w porównaniu z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym), a następnie beta-bloker, bloker kanału wapniowego i labetalol oraz terapia wielolekowa lub inna (np. sildenafil, ketanseryna lub diazotan glicerolu).

W przypadku najczęściej stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych i każdego głównego wyniku liczba badań w każdej analizie wahała się od 16 do 34 (mediana 25), z 2 818 do 4 840 uczestnikami (mediana 3 758). Badania obejmowały 2 ramiona leczenia, z wyjątkiem 3 badań, w których każde miało 3 ramiona. Dla każdego wyniku można było wykonać 15 porównań parami, z 12 do 15 bezpośrednimi porównaniami parami, z wyjątkiem zgonu płodu/novorodka, dla którego było możliwych tylko 9. Każdy wynik wystąpił w <20% ciąż, w szczególności w przypadku zgonu płodu/novorodka (3,0%). Większość badań miała co najmniej jedno zdarzenie w każdym ramieniu badania, z wyjątkiem zgonu płodu/novorodka, dla którego 14 z 23 badań nie wykazało zdarzenia w jednym ramieniu, a 7 z 23 badań nie zgłosiło żadnego zdarzenia w żadnym ramieniu. W przypadku wszystkich wyników większość informacji pochodziła z porównań placebo/braku terapii z labetalolem (N=7 badań, 4 448 kobiet), metyldopą (N=5 badań, 2 981 kobiet), blokerami kanału wapniowego (N=5 badań, 4 262 kobiet) i beta-blokerami (N=5 badań, 1 342 kobiet).

Metaanaliza nie wykazała dowodów na istotną heterogeniczność między badaniami, w oparciu o $I^2 < 40\%$ dla większości porównań parami. W NMA było niewiele porównań, dla których widoczna była istotna niespójność między dowodami bezpośrednimi i pośrednimi, i tylko dla wyniku ciężkiego nadciśnienia; wielkość efektu (a nie jego kierunek) różniła się dla każdego z blokerów kanału wapniowego metyldopy i wapnia w porównaniu z placebo/brakiem terapii. Podczas gdy kierunki efektu blokerów kanału wapniowego w porównaniu z metyldopą nie były spójne, 95% CI były szerokie i nie było ogólnego efektu. Ogólne wyniki sieci były zgodne z metaanalizą, ale z węższymi przedziałami ufności.

Wyniki dotyczące matek:

Wszystkie powszechnie przepisywane leki przeciwnadciśnieniowe (labetalol, inne β -blokery, metyldopa, blokery kanału wapniowego i terapia mieszana/wielolekowa) w porównaniu z placebo/brakiem terapii zmniejszyły ryzyko ciężkiego, szacunkowe wyniki wahały się od 68% redukcji ryzyka w przypadku terapii wielolekowej (OR, 0,32 [95% CI, 0,12–0,80]) i 67% redukcji w przypadku labetalolu (OR, 0,33 [95% CI, 0,20–0,52]), do 37% redukcji w przypadku blokerów kanału wapniowego (OR, 0,63 [95% CI, 0,39–0,93]). W porównaniu z placebo/brakiem terapii labetalol zmniejszył również częstość występowania białkomoczu (OR, 0,73 [95% CI, 0,53–0,98]); nie zaobserwowano istotnego efektu w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, ale szacunki punktowe były $< 1,0$ dla beta-blokerów i terapii wielolekowej oraz $> 1,0$ dla metyldopy i blokerów kanału wapniowego. Ponadto labetalol zmniejszył częstość występowania ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z metyldopą (OR, 0,51 [95% CI, 0,27–0,95]) i białkomoczu w porównaniu z metyldopą (OR, 0,66 [95% CI, 0,44–0,99]) lub blokerami kanału wapniowego (OR, 0,66 [95% CI, 0,41–0,96]). Nie zidentyfikowano żadnych innych różnic w przypadku wyników dla matek, ale przedziały ufności były szerokie i spójne, z różnicą nawet 5-krotną w ryzyku wystąpienia ciężkiego nadciśnienia lub 2-krotną różnicą w ryzyku białkomoczu. Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.

A

		Treatment					
		Labetalol	Multi-drug	Beta-Blockers	CCB	Methyldopa	Placebo/no-therapy
Comparator	Labetalol		1.05 (0.33, 3.07)	1.70 (0.89, 3.26)	1.91 (0.96, 3.69)	**1.95** (1.05, 3.75)	**3.24** (1.96, 5.62)
	Multi-drug	0.95 (0.33, 3.04)		1.61 (0.58, 4.99)	1.82 (0.65, 5.54)	1.85 (0.67, 5.88)	**3.68** (1.24, 8.81)
	Beta-Blockers	0.59 (0.31, 1.12)	0.62 (0.20, 1.74)		1.12 (0.64, 1.91)	1.15 (0.79, 1.74)	**1.90** (1.26, 3.00)
	CCB	0.52 (0.27, 1.05)	0.55 (0.18, 1.54)	0.89 (0.52, 1.57)		1.03 (0.59, 1.85)	**1.70** (1.13, 2.73)
	Methyldopa	**0.51** (0.27, 0.95)	0.54 (0.17, 1.49)	0.87 (0.58, 1.27)	0.97 (0.54, 1.69)		**1.66** (1.09, 2.53)
	Placebo/no-therapy	**0.31** (0.18, 0.51)	**0.32** (0.11, 0.81)	**0.52** (0.33, 0.79)	**0.59** (0.37, 0.89)	**0.60** (0.39, 0.91)	

Rycina 7. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. występowania ciężkiego nadciśnienia [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR $> 1,0$, a pomarańczowy OR $< 1,0$, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy $P < 0,05$) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

B

		Treatment					
		Labetalol	Multi-drug	Beta-Blockers	Placebo/no-therapy	Methyldopa	CCB
Comparator	Labetalol		1.12 (0.60, 2.17)	1.21 (0.71, 2.04)	**1.36** (1.01, 1.85)	**1.52** (1.01, 2.28)	**1.60** (1.04, 2.42)
	Multi-drug	0.89 (0.46, 1.67)		1.07 (0.52, 2.24)	1.21 (0.69, 2.09)	1.35 (0.70, 2.65)	1.41 (0.74, 2.68)
	Beta-Blockers	0.83 (0.49, 1.41)	0.93 (0.45, 1.93)		1.13 (0.69, 1.81)	1.26 (0.80, 2.03)	1.32 (0.76, 2.27)
	Placebo/no-therapy	**0.73** (0.54, 0.99)	0.83 (0.48, 1.45)	0.89 (0.55, 1.45)		1.12 (0.77, 1.61)	1.17 (0.82, 1.64)
	Methyldopa	**0.66** (0.44, 0.99)	0.74 (0.38, 1.43)	0.79 (0.49, 1.26)	0.89 (0.62, 1.30)		1.05 (0.67, 1.65)
	CCB	**0.63** (0.41, 0.96)	0.71 (0.37, 1.35)	0.76 (0.44, 1.31)	0.85 (0.61, 1.22)	0.96 (0.61, 1.50)	

Rycina 8. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. występowania białkomoczu [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

Wyniki dotyczące płodów:

Labetalol zmniejszył częstotliwość zgonów płodu/novorodka (iloraz szans 0,54 [0,30–0,98]) w porównaniu z placebo/brak terapii, bez innego istotnego wpływu terapii przeciwnadciśnieniowej na inne wyniki, ale przedziały ufności były szerokie, szczególnie w przypadku zgonów okołoporodowych i niemowląt SGA. Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.

C

		Labetalol	Methyldopa	CCB	Beta-Blockers	Multi-drug	Placebo/no-therapy
Comparator	Labetalol		1.20 (0.73, 2.05)	1.35 (0.79, 2.24)	1.40 (0.61, 3.15)	1.93 (0.64, 5.52)	**1.85** (1.02, 3.38)
	Methyldopa	0.83 (0.49, 1.37)		1.12 (0.61, 1.98)	1.14 (0.57, 2.34)	1.62 (0.55, 4.34)	1.54 (0.86, 2.70)
	CCB	0.74 (0.45, 1.27)	0.89 (0.50, 1.63)		1.02 (0.44, 2.51)	1.43 (0.48, 4.26)	1.36 (0.73, 2.70)
	Beta-Blockers	0.72 (0.32, 1.64)	0.87 (0.43, 1.74)	0.96 (0.40, 2.26)		1.40 (0.44, 4.36)	1.34 (0.60, 2.93)
	Multi-drug	0.52 (0.18, 1.56)	0.82 (0.23, 1.81)	0.70 (0.23, 2.09)	0.71 (0.23, 2.28)		0.96 (0.40, 2.27)
	Placebo/no-therapy	**0.54** (0.30, 0.98)	0.85 (0.37, 1.17)	0.74 (0.37, 1.37)	0.74 (0.34, 1.68)	1.05 (0.44, 2.49)	

Rycina 9. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. występowania śmierci okołoporodowej [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

D

		CCB	Multi-drug	Methyldopa	Labetalol	Placebo/no-therapy	Beta-Blockers
Comparator	CCB		1.10 (0.45, 2.62)	1.17 (0.68, 2.09)	1.17 (0.72, 1.95)	1.18 (0.78, 1.80)	1.48 (0.68, 3.40)
	Multi-drug	0.91 (0.38, 2.23)		1.07 (0.45, 2.61)	1.06 (0.47, 2.52)	1.07 (0.50, 2.33)	1.35 (0.50, 3.84)
	Methyldopa	0.86 (0.48, 1.47)	0.93 (0.38, 2.23)		1.00 (0.64, 1.56)	1.00 (0.65, 1.52)	1.26 (0.60, 2.70)
	Labetalol	0.85 (0.51, 1.38)	0.94 (0.40, 2.13)	1.00 (0.64, 1.57)		1.00 (0.70, 1.43)	1.26 (0.60, 2.72)
	Placebo/no-therapy	0.85 (0.55, 1.29)	0.93 (0.43, 2.00)	1.00 (0.66, 1.54)	1.00 (0.70, 1.43)		1.26 (0.64, 2.54)
	Beta-Blockers	0.68 (0.29, 1.46)	0.74 (0.26, 2.01)	0.79 (0.37, 1.67)	0.80 (0.37, 1.67)	0.80 (0.39, 1.56)	

Rycina 10. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. niemowląt SGA [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

E

		Treatment					
		Labetalol	Beta-Blockers	Multi-drug	Placebo/no-therapy	Methyldopa	CCB
Comparator	Labetalol		1.05 (0.58, 1.90)	1.12 (0.59, 2.12)	1.17 (0.87, 1.59)	1.17 (0.82, 1.69)	1.22 (0.83, 1.80)
	Beta-Blockers	0.95 (0.53, 1.72)		1.05 (0.48, 2.33)	1.10 (0.64, 1.98)	1.11 (0.65, 1.93)	1.15 (0.63, 2.18)
	Multi-drug	0.90 (0.47, 1.71)	0.95 (0.43, 2.07)		1.04 (0.60, 1.86)	1.05 (0.55, 2.06)	1.09 (0.58, 2.03)
	Placebo/no-therapy	0.86 (0.63, 1.16)	0.91 (0.51, 1.55)	0.96 (0.54, 1.68)		1.00 (0.71, 1.41)	1.04 (0.78, 1.37)
	Methyldopa	0.86 (0.59, 1.22)	0.90 (0.52, 1.55)	0.95 (0.49, 1.83)	1.00 (0.71, 1.40)		1.04 (0.67, 1.58)
	CCB	0.82 (0.56, 1.21)	0.87 (0.46, 1.59)	0.91 (0.49, 1.72)	0.96 (0.73, 1.28)	0.96 (0.63, 1.49)	

Rycina 11. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. występowania przedwczesnego porodu [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

F

		Treatment					
		Multi-drug	Labetalol	Placebo/no-therapy	Beta-Blockers	CCB	Methyldopa
Comparator	Multi-drug		1.48 (0.54, 4.02)	1.54 (0.62, 3.90)	1.59 (0.47, 5.79)	1.62 (0.56, 4.47)	1.52 (0.71, 5.44)
	Labetalol	0.66 (0.25, 1.86)		1.05 (0.70, 1.58)	1.09 (0.46, 2.70)	1.09 (0.63, 1.85)	1.29 (0.84, 2.12)
	Placebo/no-therapy	0.65 (0.26, 1.61)	0.96 (0.63, 1.43)		1.04 (0.45, 2.50)	1.05 (0.63, 1.64)	1.24 (0.81, 1.94)
	Beta-Blockers	0.63 (0.17, 2.12)	0.92 (0.37, 2.16)	0.96 (0.40, 2.23)		1.00 (0.40, 2.28)	1.19 (0.54, 2.64)
	CCB	0.62 (0.22, 1.78)	0.91 (0.54, 1.59)	0.95 (0.61, 1.58)	1.00 (0.44, 2.49)		1.19 (0.69, 2.17)
	Methyldopa	0.52 (0.18, 1.40)	0.77 (0.47, 1.19)	0.80 (0.52, 1.23)	0.84 (0.38, 1.85)	0.84 (0.46, 1.45)	

Rycina 12. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. przyjęć na oddział neonatologiczny [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

Drugorzędowe punkty końcowe:

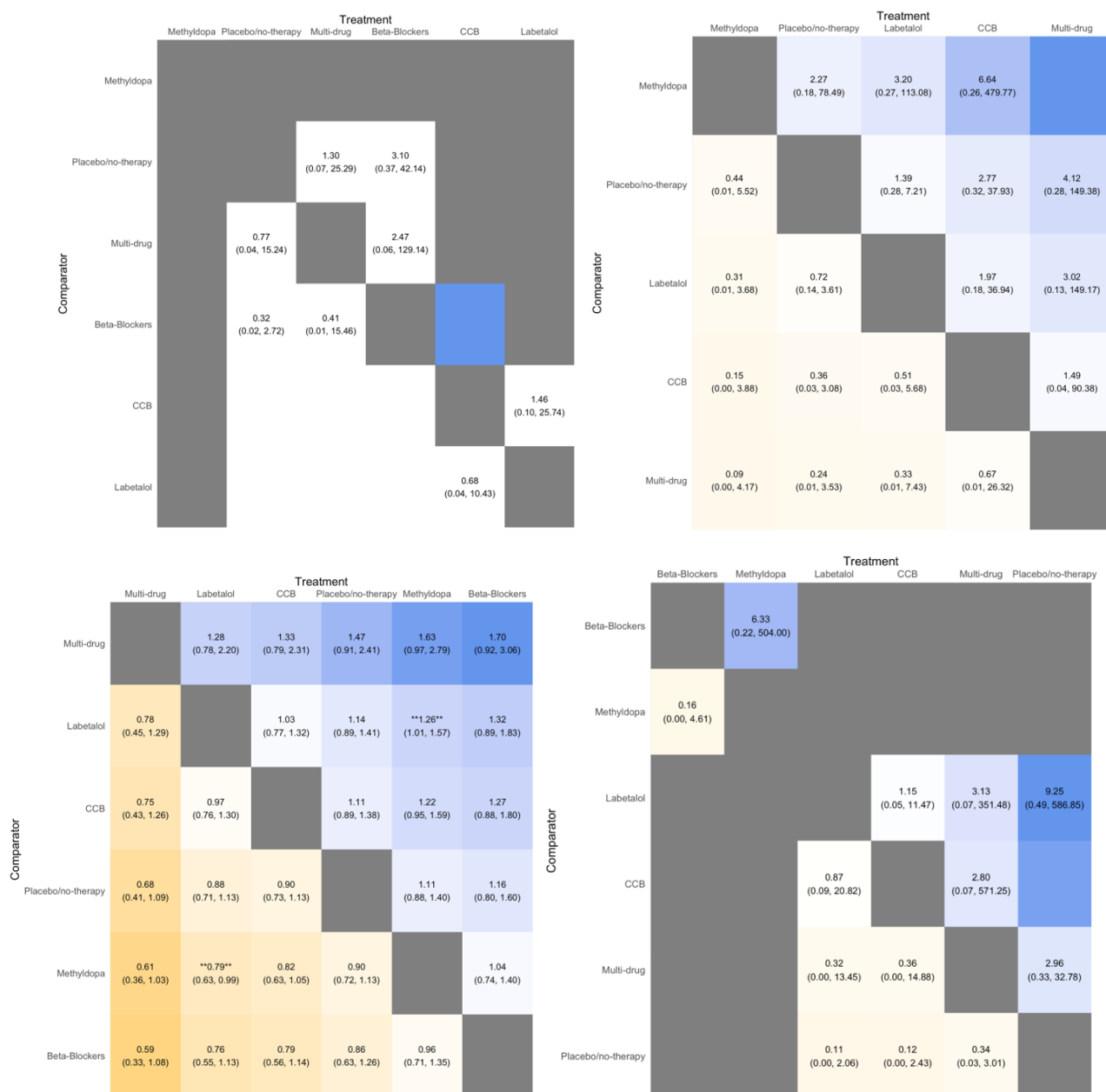
Wiele leków przeciwnadciśnieniowych (w porównaniu z placebo/brakiem terapii) zmniejszyło potrzebę dodatkowej terapii przeciwnadciśnieniowej: terapia wielolekowa (OR, 0,29 [95% CI, 0,11–0,66]), labetalol (OR, 0,38 [95% CI, 0,21–0,66]) i blokery kanału wapniowego (OR, 0,44 [95% CI, 0,22–0,88]); nie zaobserwowano istotnego efektu w przypadku metyldopy (OR, 0,66 [95% CI, 0,34–1,21]) ani beta-blokerów (0,65 [95% CI, 0,32–1,25]). Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

		Treatment					
		Multi-drug	Labetalol	CCB	Beta-Blockers	Methyldopa	Placebo/no-therapy
Comparator	Multi-drug		1.31 (0.49, 3.97)	1.53 (0.52, 4.83)	2.29 (0.74, 7.09)	2.29 (0.77, 7.04)	**3.42** (1.51, 8.98)
	Labetalol	0.76 (0.25, 2.06)		1.18 (0.60, 2.12)	1.72 (0.85, 3.33)	1.71 (0.97, 3.24)	**2.63** (1.50, 4.67)
	CCB	0.65 (0.21, 1.94)	0.85 (0.47, 1.66)		1.46 (0.75, 2.83)	1.46 (0.80, 2.94)	**2.26** (1.14, 4.60)
	Beta-Blockers	0.44 (0.14, 1.36)	0.58 (0.30, 1.17)	0.68 (0.35, 1.34)		1.00 (0.65, 1.66)	1.53 (0.80, 3.15)
	Methyldopa	0.44 (0.14, 1.29)	0.59 (0.31, 1.03)	0.68 (0.34, 1.25)	1.00 (0.60, 1.53)		1.52 (0.82, 2.91)
	Placebo/no-therapy	**0.29** (0.11, 0.66)	**0.38** (0.21, 0.66)	**0.44** (0.22, 0.88)	0.65 (0.32, 1.25)	0.66 (0.34, 1.21)	

Rycina 13. Tabela ligowa porównująca leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki dot. potrzeby dodatkowej terapii przeciwnadciśnieniowej [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

Kobiety nie były bardziej skłonne do zmiany/przerwania przyjmowania leków z powodu działań niepożądanych u matki, ale 95% przedziały ufności były bardzo szerokie. Dodatkowo, leki przeciwnadciśnieniowe (w porównaniu z placebo/brak terapii) nie miały wpływu na odklejenie się łożyska, cesarskie cięcie ani na zespół niewydolności oddechowej noworodka, ale istniały niezwykle szerokie zakresy niepewności dla wszystkich oprócz cesarskiego cięcia. Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.



Rycina 14. Tabele ligowe porównujące leki przeciwnadciśnieniowe między sobą i z placebo/bez terapii, wyniki to (od lewego górnego rogu do prawego dolnego rogu): zmiana/przerwanie przyjmowania leku z powodu skutków ubocznych u matki; odklejenie łożyska; cesarskie cięcie; zespół zaburzeń oddechowych [Bone 2022]

*Niebieski oznacza OR >1,0, a pomarańczowy OR <1,0, silniejsze efekty są zilustrowane ciemniejszymi kolorami, leki o korzystniejszych efektach znajdują się w kolumnach po lewej stronie, a statystycznie istotne wyniki (przy P <0,05) są oznaczone podwójnymi gwiazdkami

Analiza sekwencyjna

Analiza sekwencyjna badań wykazała, że w celu dostarczenia ostatecznych dowodów na przewagę danej terapii wymagana wielkość próby musiałaby wynosić od 2 500 do 10 000 kobiet/ramię (ciężkie nadciśnienie lub wyniki dotyczące bezpieczeństwa) do >15 000/ramię (śmierć płodu/novorodka). Wielkość próby była największa dla metyldopy w porównaniu z labetalolem, a najmniejsza dla β-blokerów (nie wliczając labetalolu) w porównaniu z blokerami kanału wapniowego lub metyldopy w porównaniu z β-blokerami. Dane nie były dostępne do obliczeń dla labetalolu w porównaniu z innymi β-blokerami lub blokerami kanału wapniowego.

Wnioski autorów: Wszystkie powszechnie przepisywane leki przeciwnadciśnieniowe w ciąży zmniejszają ryzyko ciężkiego nadciśnienia, ale labetalol może również zmniejszać białkomocz/stan przedrzucawkowy i śmierć płodu/novorodka. Brakuje dowodów na wiele innych wyników bezpieczeństwa. Aby uzyskać ostateczne dowody, konieczne są zmiany rozmiaru próby. Do indywidualizacji opieki potrzebne są dane z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Źródła finansowania: Nagroda UK Research and Innovation Grand Challenges Research Fund GROW (MRC/P027938/1), nie określono występowania konfliktu interesów autorów publikacji.

3.3.2. Badania pierwotne

3.3.2.1. Harshitha 2024

Cel: Celem badania była ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii nifedypiną i labetalolem u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w ciąży.

Metodyka: Prospektywne porównawcze badanie kliniczne w szpitalu uniwersyteckim opieki trzeciorzędowej (Indie). Okres badania: od stycznia 2014 r. do grudnia 2014 r. Liczebność próby: 100 pacjentek przedporodowych, po 50 osób przydzielonych losowo do każdej z grup. Grupa badawcza składa się ze 100 kobiet w ciąży zgłaszających się do kliniki przedporodowej z poniższymi kryteriami włączenia: ciąża ze skurczowym ciśnieniem krwi powyżej 140 mm Hg i rozkurczowym ciśnieniem krwi powyżej 90 mm Hg zbadanym dwukrotnie w odstępie czterech godzin po 20 tygodniu ciąży wraz z/bez białkomoczem przyjętych do szpitala w okresie badania. Kryteria wykluczenia: pacjentki z ciężkim PIH (nadciśnienie wywołane ciążą, ang. pregnancy-induced hypertension) z zagrażającą rzucawką, chorobami serca, w tym IHD (choroba niedokrwienna serca, ang. ischaemic heart disease), zaburzeniami hematologicznymi, chorobami wątroby i astmą oskrzelową. Leki przeciwnadciśnieniowe stosowane w badaniu: tabletki labetalolu: Lobet-100 mg (Samarth Pharma Pvt Ltd), Gravidol-100 mg, (Mercury Laboratory Pvt Ltd) i kapsułki nifedypiny: Depin-10 mg, (Zydus Cadila). Pacjentki z grupy A otrzymywały nifedypinę 10-60 mg na dobę. Grupa B otrzymywała lek labetalol 100-200 mg 2 razy dziennie. Obserwowano początkową dawkę leku przeciwnadciśnieniowego i maksymalną dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, odnotowano działania niepożądane, jeśli takie wystąpiły, związane z przyjmowaniem leku. Odnotowano i przeanalizowano wyniki dotyczące matek (w tym powikłania stanu przedrzucawkowego i sposób porodu) oraz wyniki dotyczące płodów (wcześniactwo, martwy poród lub śmierć noworodka oraz konieczność przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków).

Wyniki:

Wyniki dotyczące matek:

Średni wiek pacjentek w grupie A (nifedypina) wyniósł 23,74 lat a w grupie B (labetalol) 23,76 lat, 31 (62%) przypadków nadciśnienia w grupie A i 38 (76%) przypadków w grupie B występuje między 30 a 35 tygodniem ciąży. Średni wiek ciążowy w grupie A wynosi 36,18 tygodnia, a w grupie B 36,52 tygodnia, 24 (48%) przypadków w grupie A i 20 (40%) przypadków w grupie B miało albuminurię, co wskazuje na odsetek przypadków z stanem przedrzucawkowym.

W niniejszym badaniu odnotowano, że zmiana średniego ciśnienia tętniczego (ang. mean arterial pressure, MAP) od momentu przyjęcia do 72 godz. wystąpiła zarówno w grupie, która otrzymała nifedypinę (132,34 vs 96,74) jak i labetalol (132,07 vs 93,51). W grupie nifedypiny odnotowano istotny statystycznie spadek średniego ciśnienia tętniczego po 6 godz., natomiast w grupie labetalolu odnotowano spadek MAP po 48 godz. i 72 godz., co było statystycznie istotne. Badanie wykazało, że w grupie nifedypiny nastąpił nagły spadek MAP, ale labetalol miał płynny i trwały spadek MAP. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Średnie ciśnienie tętnicze przed i po leczeniu [Harshitha 2024]

Table 6: Mean arterial pressure before and after treatment

Time	Group	N	Mean	SD	T	df	p	Inference
0h	Nifedipine	50	132.34	5.11	.273	98	.786	Not significant
	Labetol	50	132.07	4.48				
6h	Nifedipine	50	118.59	6.59	-4.679	98	.0001	Highly significant
	Labetol	50	123.89	4.56				
12h	Nifedipine	50	113.30	6.82	-.277	98	.782	Not significant
	Labetol	50	113.62	4.88				
24h	Nifedipine	50	108.61	5.90	.502	98	.040	Significant
	Labetol	50	107.02	4.11				
48h	Nifedipine	50	102.84	5.25	1.984	98	.043	Significant
	Labetol	50	100.93	4.32				
72h	Nifedipine	50	96.72	3.46	3.795	98	.0001	Highly significant
	Labetol	50	93.51	4.88				

Maksymalna dawka leku stosowana w grupie A wyniosła 30 mg w 38% przypadków, a w grupie B 300 mg w 8% przypadków.

W grupie A 84% pacjentów nie miało skutków ubocznych, ból głowy był najczęstszym skutkiem ubocznym w tej grupie i został zaobserwowany u 16% pacjentów. W grupie B 90% pacjentów w tej grupie nie miało żadnych skutków ubocznych, 10% miało niedociśnienie ortostatyczne.

W grupie A 50% pacjentek miało poród naturalny, samoistny lub indukowany, a 50% miało cesarskie cięcie. W grupie B 58% miało poród naturalny, a 42% miało cesarskie cięcie.

Wyniki dotyczące płodów:

Średnia masa urodzeniowa (w kg) w grupie A wyniosła 2,49, a w grupie B 2,57. W badaniu zaobserwowano, że wynik płodowy pod względem żywych urodzeń (96% vs 84%) był wyższy w grupie labetalolu, a potrzeba przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków i porodów przedwczesnych (18% vs 10%) była większa w grupie nifedypiny. Średni czas przedłużenia ciąży w grupie A wynosił 14,58 dni, a w grupie B 11,76 dni.

Wnioski autorów: Niniejsze badanie wykazało, że doustny labetalol zapewnia lepszą i trwalszą kontrolę nadciśnienia w ciąży w porównaniu z doustną nifedypiną.

3.3.2.2. Nimbark 2024

Cel: Porównanie działań niepożądanych leków, powikłań położniczych i sposobu porodu pomiędzy grupą A (labetalol) i grupą B (nifedypina) u kobiet z zaburzeniami nadciśnieniowymi w ciąży.

Metodyka: Prospektywne badanie interwencyjne przeprowadzone w Departamencie Położnictwa i Ginekologii, Szpitalu Dhiraj i Instytucie Medycznym i Centrum Badawczym (Indie). Okres badania: od grudnia 2022 r. do maja 2023 r. Liczebność próby: 200 kobiet w ciąży z nadciśnieniem z następującymi pomiarami: ciśnienie krwi (BP) ≥ 140 mmHg, ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure, SBP) lub ≥ 90 mmHg ciśnienia rozkurczowego (ang. diastolic blood pressure, DBP) po 20 tygodniu ciąży. Wykluczono kobiety z rzucawką, przewlekłym nadciśnieniem tętniczym i chorobami współistniejącymi, takimi jak choroby serca, cukrzyca, astma oskrzelowa, cukrzyca ciążowa i choroby nerek. Pacjentki podzielono losowo na dwie grupy: grupa A (n=100) z podawanym labetalolem i grupa B (n=100) z nifedypiną. Leczenie labetalolem rozpoczęto od dawki początkowej 100 mg (tabletki). Ciśnienie krwi mierzono co dwie godziny, a dawkę zwiększano o 100 mg co sześć godzin, aż do uzyskania odpowiedniej kontroli. Następnego dnia całkowitą wymaganą dawkę podzielono i podawano jako dawkę dwa razy dziennie, którą kontynuowano od drugiego dnia leczenia. Leczenie nifedypiną rozpoczęto od dawki 10 mg, a ciśnienie krwi mierzono co dwie godziny. Dawkę leku zwiększano o 10 mg co sześć godzin, aż do uzyskania odpowiedniej kontroli. Całkowitą dawkę podzielono i podawano jako dawkę trzy razy dziennie od drugiego dnia. Dwie grupy porównano pod kątem takich zmiennych, jak wiek, skutki uboczne poszczególnych leków, powikłania ciąży i wyniki, w tym poród drogami natury lub cesarskie cięcie. Do porównania zmiennych między dwiema grupami zastosowano test chi-kwadrat i test t.

Wyniki: Średni wiek w grupie A wynosił $25,52 \pm 4,10$ lat, a w grupie B $25,95 \pm 4,47$ lat. W grupie A (labetalol) większość przypadków, tj. 34 (34%), wymagała dawki 200 mg, a następnie 300 mg w 26 (26%) przypadkach, 22 przypadki (22%) wymagały dawki 400 mg. W grupie B (nifedypina) większość przypadków, tj. 48 (48%), wymagała dawki 30 mg, a następnie 20 mg w 28 (28%) i 40 mg w 24 (24%) przypadkach.

W grupie A nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych, natomiast w grupie B 1 przypadek (0,5%) doświadczył zawrotów głowy, 2 przypadki (1%) miały kołatanie serca, a 3 przypadki (1,5%) cierpiały na bóle głowy. Labetalol wykazywał lepszą tolerancję w porównaniu z nifedypiną.

W grupie A 2 (1%) przypadki miały zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego (ang. intrauterine growth restriction, IUGR), 4 (2%) miało małowodzie, a 2 (1%) miało wewnątrzmaciczne obumarcie (ang. intrauterine demise, IUD). W grupie B (T. nifedipine) 6 (3%) przypadków miało IUGR, a 6 (3%) miało małowodzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami A i B ($p=0,213$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Występowanie powikłań położniczych [Nimbark 2024]

Complication	Group A n (%)	Group B n (%)	Total n (%)	Chi-square	p-value
IUGR	2 (1%)	6 (3%)	8 (4%)	4.48	0.213 (NS)
Oligohydramnios	4 (2%)	6 (3%)	10 (5%)		
IUD	2 (1%)	0	2 (1%)		
None	92 (46%)	88 (44%)	180 (90%)		
Total n (%)	100 (50%)	100 (50%)	200 (100%)	-	-

W grupie A 76 (38%) przypadków miało poród naturalny, 14 (7%) miało cesarskie cięcie w trybie nagłym, a 10 (5%) miało planowe cesarskie cięcie. W grupie B 70 (35%) przypadków miało poród naturalny, 18 (9%) miało cesarskie cięcie w trybie nagłym, a 12 (6%) miało planowe cesarskie cięcie. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami A i B ($p=0,628$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rodzaj porodu [Nimbark 2024]

Outcome	Group A n (%)	Group B n (%)	Total n (%)	Chi-square	p-value
Vaginal delivery	76 (38%)	70 (35%)	146 (73%)	0.928	0.628 (NS)
Emergency caesarean section	14 (7%)	18 (9%)	32 (16%)		
Elective caesarean section	10 (5%)	12 (6%)	22 (11%)		
Total n (%)	100 (50%)	100 (50%)	200 (100%)	-	-

Wśród porodów naturalnych, 8 przypadków (11%) w grupie A i 10 przypadków (14%) w grupie B miało normalny naturalny poród. Łącznie 56 przypadków (73%) w grupie A i 48 przypadków (68%) w grupie B miało normalny poród z nacięciem krocza. Łącznie 8 przypadków (11%) w Grupie A i 6 przypadków (9%) w Grupie B miało poród kleszczowy. Łącznie 4 przypadki (5%) w Grupie A i 6 przypadków (9%) w Grupie B miało poród próżniowy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Sposób porodu drogami natury [Nimbark 2024]

Mode	Group A n (%)	Group B n (%)	Total n (%)	Chi-square	p-value
Natural labour	8 (11%)	10 (14%)	18 (9%)	1.278	0.734 (NS)
Natural labour with episiotomy	56 (73%)	48 (68%)	104 (52%)		
Outlet forceps delivery	8 (11%)	6 (9%)	14 (7%)		
Vacuum delivery	4 (5%)	6 (9%)	10 (20%)		
Total n (%)	76 (100%)	70 (100%)	146 (100%)	-	-

Po interwencji ciśnienie skurczowe (ang. Systolic Blood Pressure, SBP) w Grupie A wynosiło $126,06 \pm 6,6$ mmHg, a w Grupie B $126,96 \pm 8,17$ mmHg bez statystycznie istotnej różnicy ($p=0,3925$). Po interwencji ciśnienie rozkurczowe (ang. Diastolic Blood Pressure, DBP) w Grupie A wynosiło $80,6 \pm 2,38$ mmHg, a w Grupie B $80,2 \pm 1,40$ mmHg bez statystycznie istotnej różnicy ($p=0,14$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Odczyty ciśnienia krwi (BP) przed i po interwencji [Nimbark 2024]

Parameters	Group A (Labetalol) Mean \pm SD	Group B (Nifedipine) Mean \pm SD	p-value
Pre intervention SBP (mmHg)	152.9 \pm 10.73	151.64 \pm 9.02	0.3698 (NS)
Post intervention SBP (mmHg)	126.06 \pm 6.6	126.96 \pm 8.17	0.3925 (NS)
Pre intervention DBP (mmHg)	89.1 \pm 8.88	87.6 \pm 8.42	0.22 (NS)
Post-intervention DBP (mmHg)	80.6 \pm 2.38	80.2 \pm 1.40	0.14 (NS)

Wnioski autorów: Zarówno doustny labetalol, jak i doustna nifedypina okazały się równie skuteczne. Jednak pod względem działań niepożądanych leku i tolerancji, labetalol okazał się istotnie lepszy w porównaniu z nifedypiną.

3.3.2.3. Rauf 2021

Cel: Porównanie skuteczności doustnego labetalolu i doustnej metyldopy w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą.

Metodologia: Randomizowane badanie kontrolowane zostało przeprowadzone w Katedrze Ginekologii, jednostce dydaktycznej szpitala Maula Buksh (Pakistan). Do badania włączono kobiety (w wieku 18–40 lat) w ciąży pomiędzy 20. a 38. tygodniem (określonym na podstawie ostatniej miesiączki) z nadciśnieniem wywołanym ciążą (>150/100 mmHg) wymagającym leków przeciwnadciśnieniowych. Dwie grupy po 175 kobiet otrzymywały odpowiednio labetalol (w dawce 100 dwa razy dziennie) i metyldopę (w dawce 250 mg dwa razy dziennie). Przeprowadzono ciągły monitoring ciśnienia krwi, a dawki dostosowywano zgodnie z wymaganiami w ciągu pierwszych 24 godzin. Skuteczność leku odnotowano 72 godziny po rozpoczęciu leczenia w zakresie jego zdolności do obniżania ciśnienia krwi poniżej 140/90 mmHg. Zmienne liczbowe przedstawiono jako średnia \pm SD. Osiągnięcie kontroli ciśnienia krwi przedstawiono w postaci częstości i procentów. Test chi kwadrat zastosowano pomiędzy osiągnięciami kontroli ciśnienia krwi za pomocą metyldopy w porównaniu z labetalolem z wartością $p \leq 0,05$ jako istotną.

Wyniki: Parametry w obu grupach, takie jak wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała (BMI) i wiek ciążowy, były zbliżone.

W grupie labetalolu było 148 (84,6%) przypadków, u których kontrolowano ciśnienie krwi, a w grupie metyldopy było ich odpowiednio 123 (70,3%). Sukces w kontrolowaniu ciśnienia krwi był wyższy w grupie labetalolu w porównaniu z grupą metyldopy, gdzie wartość $p < 0,001$. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Skuteczność labetalolu w porównaniu z metyldopą w leczeniu nadciśnienia wywołanego ciążą [Rauf 2021]

Variables	Drugs	Frequency	%age
Blood pressure control after 72hrs	Labetalol	148	84.6%
	Methyldopa	123	77.4%
Test applied	P-value	0.001*	

*Statistically significant

Dane stratyfikowano według wieku, liczby porodów i ciężkości nadciśnienia w momencie zgłoszenia się. W przypadku powyższych czynników stratyfikujących labetalol skuteczniej kontrolował ciśnienie krwi niż metyldopa przy nieistotnej wartości p . w przypadku 1-3 porodów i ciężkiego nadciśnienia. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skuteczność labetalolu w porównaniu z metyldopą w leczeniu nadciśnienia wywołanego ciążą, stratyfikacja według wieku, liczby urodzeń i ciężkości nadciśnienia [Rauf 2021]

Variables	Categories	Labetalol Frequency & Percentage	Methyldopa Frequency & Percentage	P-value
B.P control with respect to age	18-29 years	83 (83.8%)	77 (70.0%)	0.018
	30-40 years	65 (85.5%)	11 (14.5%)	0.033
B.P control with respect to parity	1-3 parity	93 (81.6%)	90 (73.8%)	0.151
	>3 parity	55 (90.20%)	32 (26.2%)	0.001
B.P control with respect to severity of blood pressure	Mild	18 (94.7%)	45 (69.2%)	0.024
	Moderate	52 (86.7%)	42 (71.2%)	0.038
	Severe	78 (81.2%)	36 (70.6%)	0.140

Wnioski autorów: Labetalol doustny wykazał większą skuteczność niż metyldopa doustna w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą.

3.3.2.4. Sultana 2021

Cel: Porównanie kontroli ciśnienia krwi po doustnym podaniu alfa-metyldopy i doustnego labetalolu w leczeniu nadciśnienia ciążowego.

Metodyka: Prospektywne, porównawcze, obserwacyjne badanie. Badanie przeprowadzono w Katedrze Położnictwa i Ginekologii, Central Park Teaching Hospital (Pakistan) przez sześć miesięcy, tj. od 1 maja 2018 r. do 31 października 2018 r. W badaniu wzięło udział łącznie 150 kobiet z nadciśnieniem ciążowym po 20 tyg. ciąży, wykluczono pacjentki z: ciążą mnogą, anemią, łóżyskiem przodu, cukrzycą ciążową lub obecną

przed ciążą, istniejącą wcześniej chorobą nerek, nadciśnieniem białkomocznym i ciężkim stanem przedrzucawkowym. Następnie kobiety podzielono losowo do dwóch grup: w grupie A kobietom podawano doustnie labetalol 100 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, natomiast w grupie B kobietom podawano 250 mg metyldopy 3 razy dziennie przez 7 dni. Po 8 dniach u kobiet oceniano ciśnienie skurczowe (ang. Systolic Blood Pressure, SBP) i rozkurczowe (ang. Diastolic Blood Pressure, DBP). Obie grupy porównano pod kątem średniego ciśnienia krwi, stosując niezależny test t dla próby.

Wyniki: Średni wiek w grupie A wynosił $26,73 \pm 4,86$ lat, a w grupie B wynosił $27,32 \pm 4,46$ lat. Średni wiek ciążowy kobiet w grupie A i grupie B wynosił odpowiednio $31,96 \pm 1,94$ i $32,52 \pm 2,06$ tygodnia. W grupie A 22 (29,3%) pacjentki miały prawidłowe BMI, 25 (33,3%) miało nadwagę, a 28 (37,35%) było otyłych. W grupie B 23 (30,7%) kobiety były otyłe, 26 (34,7%) miało nadwagę, a 26 (34,7%) miało prawidłowe BMI.

Na początku badania nie zaobserwowano istotnej różnicy w SBP w obu grupach leczonych. Jednak po 8 dniach SBP kobiet było istotnie niższe u pacjentek z grupy A niż u pacjentek z grupy B (labetalol: $123,41 \pm 7,42$ vs metyldopa: $126,62 \pm 7,33$, wartość $p=0,009$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Porównanie SBP w okresie obserwacji [Sultana 2021]

	Baseline-SBP		After 8 days-SBP	
	Group-A	Group-B	Group-A	Group-B
N	75	75	75	75
Mean	149.65	151.13	123.41	126.62
SD	5.22	7.14	7.42	7.33
Minimum	139	140	110	115
Maximum	160	163	135	138
p-value	0.150		0.009	

Na początku badania nie zaobserwowano istotnej różnicy w DBP w obu grupach leczonych. Jednak w 8. dniu po leczeniu DBP pacjentów było istotnie niższe w grupie A vs grupa B (labetalol: $77,18 \pm 4,39$ vs metyldopa: $79,64 \pm 5,9$, wartość $p=0,005$). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Porównanie DBP w okresie obserwacji [Sultana 2021]

	Baseline-SBP		After 8 days-SBP	
	Group-A	Group-B	Group-A	Group-B
N	75	75	75	75
Mean	102.56	102.51	77.18	79.64
SD	5.29	5.80	4.39	5.9
Minimum	93	93	70	70
Maximum	113	113	85	90
p-value	0.953		0.005	

DBP wśród kobiet w wieku ciążowym 29-32 było wyraźnie niższe u kobiet z grupy A. SBP i DBP nie różniły się znacząco w obu grupach leczonych wśród kobiet w 33-35 tygodniu ciąży. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Porównanie zmian ciśnienia krwi w okresie obserwacji stratyfikowanym według wieku ciążowego [Sultana 2021]

GA	SBP		p-value	DBP		p-value
	Group-A	Group-B		Group-A	Group-B	
	75	75		75	75	
29-32	123.43 ± 7.30	126.50 ± 7.74	0.088	77.20 ± 4.43	80.23 ± 5.85	0.014
33-35	123.38 ± 7.70	126.71 ± 7.14	0.057	77.16 ± 4.41	79.24 ± 6.08	0.107

W przypadku SBP skuteczniejszą kontrolę zaobserwowano u kobiet, których liczba porodów wynosiła 3-4, a w przypadku DBP znaczną różnicę zaobserwowano u kobiet, których liczba porodów wynosiła 1-2. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Porównanie zmian ciśnienia krwi w okresie obserwacji stratyfikowanym pod kątem parzystości [Sultana 2021]

Parity	SBP		P-value	DBP		P-value
	Group-A	Group-B		Group-A	Group-B	
	75	75		75	75	
0	122.94±7.83	125.16±7.81	0.457	76.76±4.93	80.83±5.99	0.055
1-2	123.51±7.65	126.30±7.66	0.144	77.09±3.99	80.54±6.50	0.012
3-4	123.60±7.10	127.56±6.89	0.041	77.60±4.66	78.16±5.18	0.675

Skuteczniejsza kontrola ciśnienia skurczowego była u pacjentów z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała, natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego (DBP) skuteczniejsza kontrola była u pacjentów otyłych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Porównanie zmian ciśnienia krwi w okresie obserwacji stratyfikowanym pod kątem BMI [Sultana 2021]

BMI	SBP		p-value	DBP		P-value
	Group-A	Group-B		Group-A	Group-B	
	75	75		75	75	
Normal	120.45±7.06	125.84±7.04	0.011	76.59±5.01	78.65±6.03	0.209
Overweight	124.96±7.70	128.96±7.86	0.072	77.92±4.16	80.26±5.79	0.102
Obese	124.35±7.00	124.87±6.64	0.791	77.00±4.14	80.04±6.21	0.042

Wnioski autorów: Labetalol doustny jest lepszy niż metyldopa w obniżaniu ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) u kobiet w leczeniu nadciśnienia ciążowego.

3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

4. Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na fakt, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano zmian analizowanych wskazań, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Zleceniu MZ łączny koszt refundacji labetalol w 2023 roku w ramach importu docelowego wyniósł 6 643,22 PLN [nie uwzględniono kosztu 6 opakowań produktu leczniczego o mocy 100 mg (podmiot odpowiedzialny: Glaxo Smith Kline), dla którego nie wskazano ceny]. Średni koszt labetalolu wyniósł 1,1044 PLN / 100 mg. Szacunki oparto na podstawie cen netto sprzedaży produktów do apteki, zawierających marżę hurtową.

6. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2021 roku Agencja przeprowadziła ostatnią aktualizację raportu 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 2021 roku (opracowanie nr OT.4211.7.2021) wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2021 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 25/2021 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 2021 roku (OT.4211.7.2021) w zakresie:

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

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 nowych dokumentów względem poprzedniego opracowania z 2021 roku. Większość wytycznych zaleca stosowanie doustnego labetalolu jako opcji terapeutycznej obok metyldopy oraz nifedypiny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży w ramach pierwszej linii leczenia stanów nieostrych.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- dwa przeglądy systematyczne:
 - **Bhat 2023** - dotyczący oceny leczenia nadciśnienia tętniczego o ostrym początku w ciąży, w ramach którego wykonano metaanalizę sieciową randomizowanych badań kontrolowanych porównujących leki przeciwnadciśnieniowe i drogę podawania;
 - **Bone 2022** - gdzie oceniono doustne leki przeciwnadciśnieniowe w leczeniu łagodnego nadciśnienia ciążowego: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa;
- cztery badania RCT, które nie zostały włączone do ww. przeglądów:
 - **Harshitha 2024** - porównanie labetalolu i nifedypiny w leczeniu zaburzeń nadciśnieniowych u ciąży;
 - **Nimbark 2024** - porównanie skuteczności labetalolu i nifedypiny w przypadku stanu przedrzucawkowego: prospektywne badanie interwencyjne;
 - **Rauf 2021** – porównanie doustnego labetalolu vs doustnej metyldopy w leczeniu nadciśnienia wywołanego ciążą;
 - **Sultana 2021** - porównanie skuteczności labetalolu i metyldopy w nadciśnieniu ciążowym.

Bhat 2023

Łącznie w NMA uwzględniono 74 badania z udziałem 8 324 pacjentek. Dla analizy głównego punktu końcowego uwzględniono 55 badań z udziałem 5 518 pacjentek.

Zgodnie z otrzymanym rankingiem najlepszym podejściem terapeutycznym w ramach głównego punktu końcowego był CCBPO (0,84), a następnie CCBSL (0,78). Kolejność rangi prawdopodobieństwa z powiązanym wynikiem SUCRA dla wszystkich innych interwencji to **BBPO – doustny labetalol (0,73)**, CCB IV (0,63), NTG (0,62), BZO (0,56), AAG (0,56), DIV (0,47), BBIV (0,47), AB IV (0,3), CCBAG (0,25), 5HT2B (0,2) i PRO (0,04).

Wynik dla kolejnego drugorzędowego punktu końcowego, tj. przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodka, raportowano w 33 badaniach. Zgodnie z otrzymanym rankingiem najlepszym podejściem terapeutycznym dla ww. punktu końcowego to AAG (0,89), następnie **BBPO– doustny labetalol (0,82)**, DIV (0,49), BBIV (0,38), CCBPO (0,3) i ABPO (0,12).

Wnioski Autorów: Na podstawie skuteczności leczenia i czasu potrzebnego do osiągnięcia docelowego ciśnienia krwi, dane potwierdzają klasyfikację nifedypiny o natychmiastowym uwalnianiu jako terapii pierwszego rzutu wraz z dożylnym labetalolem i hydralazyną.

Bone 2022

Spośród 1 247 zidentyfikowanych publikacji uwzględniono 72 badania, w tym 61 badań (6 923 kobiet), które zgłosiły jeden lub więcej wyników.

Wszystkie powszechnie przepisywane leki przeciwnadciśnieniowe (labetalol, inne β -blokery, metyldopa, blokery kanału wapniowego i terapia mieszana/wielolekowa) w porównaniu z placebo/brakiem terapii zmniejszyły ryzyko ciężkiego, szacunkowe wyniki wahały się od 68% redukcji ryzyka w przypadku terapii wielolekowej (OR, 0,32 [95% CI, 0,12–0,80]) i 67% redukcji w przypadku labetalolu (OR, 0,33 [95% CI, 0,20–0,52]), do 37% redukcji w przypadku blokerów kanału wapniowego (OR, 0,63 [95% CI, 0,39–0,93]). W porównaniu z placebo/brakiem terapii **labetalol** zmniejszył również częstość występowania białkomoczu (OR, 0,73 [95% CI, 0,53–0,98]); nie zaobserwowano istotnego efektu w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, ale szacunki punktowe były $<1,0$ dla beta-blokerów i terapii wielolekowej oraz $>1,0$ dla metyldopy i blokerów kanału wapniowego. Ponadto **labetalol** zmniejszył częstość występowania ciężkiego nadciśnienia w porównaniu z metyldopą (OR, 0,51 [95% CI, 0,27–0,95]) i białkomoczu w porównaniu z metyldopą (OR, 0,66 [95% CI, 0,44–0,99]) lub blokerami kanału wapniowego (OR, 0,66 [95% CI, 0,41–0,96]). Nie zidentyfikowano żadnych innych różnic w przypadku wyników dla matek, ale przedziały ufności były szerokie i spójne, z różnicą nawet 5-krotną w ryzyku wystąpienia ciężkiego nadciśnienia lub 2-krotną różnicą w ryzyku białkomoczu.

Labetalol zmniejszył częstotliwość zgonów płodu/novorodka (iloraz szans 0,54 [0,30–0,98]) w porównaniu z placebo/brak terapii, bez innego istotnego wpływu terapii przeciwnadciśnieniowej na inne wyniki, ale przedziały ufności były szerokie, szczególnie w przypadku zgonów okołoporodowych i niemowląt SGA.

Wiele leków przeciwnadciśnieniowych (w porównaniu z placebo/brakiem terapii) zmniejszyło potrzebę dodatkowej terapii przeciwnadciśnieniowej: terapia wielolekowa (OR, 0,29 [95% CI, 0,11–0,66]), **labetalol** (OR, 0,38 [95% CI, 0,21–0,66]) i blokery kanału wapniowego (OR, 0,44 [95% CI, 0,22–0,88]); nie zaobserwowano istotnego efektu w przypadku metyldopy (OR, 0,66 [95% CI, 0,34–1,21]) ani beta-blokerów (0,65 [95% CI, 0,32–1,25]).

Kobiety nie były bardziej skłonne do zmiany/przerwania przyjmowania leków z powodu działań niepożądanych u matki, ale 95% przedziały ufności były bardzo szerokie. Dodatkowo, leki przeciwnadciśnieniowe (w porównaniu z placebo/brak terapii) nie miały wpływu na odklejenie się łożyska, cesarskie cięcie ani na zespół niewydolności oddechowej noworodka, ale istniały niezwykle szerokie zakresy niepewności dla wszystkich oprócz cesarskiego cięcia.

Wnioski autorów: Wszystkie powszechnie przepisywane leki przeciwnadciśnieniowe w ciąży zmniejszają ryzyko ciężkiego nadciśnienia, ale labetalol może również zmniejszać białkomocz/stan przedzucawkowy i śmierć płodu/novorodka. Brakuje dowodów na wiele innych wyników bezpieczeństwa.

Harshitha 2024

Średni wiek pacjentek w grupie A (nifedypina) wyniósł 23,74 lat a w grupie B (labetalol) 23,76 lat, 31 (62%) przypadków nadciśnienia w grupie A i 38 (76%) przypadków w grupie B występuje między 30 a 35 tygodniem ciąży. Średni wiek ciążowy w grupie A wynosi 36,18 tygodnia, a w grupie B 36,52 tygodnia, 24 (48%) przypadków w grupie A i 20 (40%) przypadków w grupie B miało albuminurię, co wskazuje na odsetek przypadków z stanem przedzucawkowym.

W niniejszym badaniu odnotowano, że zmiana średniego ciśnienia tętniczego (ang. mean arterial pressure, MAP) od momentu przyjęcia do 72 godz. wystąpiła zarówno w grupie, która otrzymała nifedypinę (132,34 vs 96,74) jak i labetalol (132,07 vs 93,51). W grupie nifedypiny odnotowano istotny statystycznie spadek średniego ciśnienia tętniczego po 6 godz., natomiast w grupie labetalolu odnotowano spadek MAP po 48 godz. i 72 godz., co było statystycznie istotne. Badanie wykazało, że w grupie nifedypiny nastąpił nagły spadek MAP, ale labetalol miał płynny i trwały spadek MAP.

Maksymalna dawka leku stosowana w grupie A wyniosła 30 mg w 38% przypadków, a w grupie B 300 mg w 8% przypadków.

W grupie A 84% pacjentów nie miało skutków ubocznych, ból głowy był najczęstszym skutkiem ubocznym w tej grupie i został zaobserwowany u 16% pacjentów. W grupie B 90% pacjentów w tej grupie nie miało żadnych skutków ubocznych, 10% miało niedociśnienie ortostatyczne.

W grupie A 50% pacjentek miało poród naturalny, samoistny lub indukowany, a 50% miało cesarskie cięcie. W grupie B 58% miało poród naturalny, a 42% miało cesarskie cięcie.

Średnia masa urodzeniowa (w kg) w grupie A wyniosła 2,49, a w grupie B 2,57. W badaniu zaobserwowano, że wynik płodowy pod względem żywych urodzeń (96% vs 84%) był wyższy w grupie labetalolu, a potrzeba przyjęcia na oddział intensywnej terapii noworodków i porodów przedwczesnych (18% vs 10%) była większa w grupie nifedypiny. Średni czas przedłużenia ciąży w grupie A wynosił 14,58 dni, a w grupie B 11,76 dni.

Wnioski autorów: Niniejsze badanie wykazało, że doustny labetalol zapewnia lepszą i trwalszą kontrolę nadciśnienia w ciąży w porównaniu z doustną nifedypiną.

Nimbark 2024

Średni wiek w grupie A wynosił 25,52±4,10 lat, a w grupie B 25,95±4,47 lat. W grupie A (labetalol) większość przypadków, tj. 34 (34%), wymagała dawki 200 mg, a następnie 300 mg w 26 (26%) przypadkach, 22 przypadki (22%) wymagały dawki 400 mg. W grupie B (nifedypina) większość przypadków, tj. 48 (48%), wymagała dawki 30 mg, a następnie 20 mg w 28 (28%) i 40 mg w 24 (24%) przypadkach.

W grupie A nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych, natomiast w grupie B 1 przypadek (0,5%) doświadczył zawrotów głowy, 2 przypadki (1%) miały kołatanie serca, a 3 przypadki (1,5%) cierpiały na bóle głowy. Labetalol wykazywał lepszą tolerancję w porównaniu z nifedypiną.

W grupie A 2 (1%) przypadki miały zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego (ang. intrauterine growth restriction, IUGR), 4 (2%) miało małowodzie, a 2 (1%) miało wewnątrzmaciczne obumarzenie (ang. intrauterine demise, IUD). W grupie B (T. nifedypine) 6 (3%) przypadków miało IUGR, a 6 (3%) miało małowodzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami A i B ($p=0,213$).

W grupie A 76 (38%) przypadków miało poród naturalny, 14 (7%) miało cesarskie cięcie w trybie nagłym, a 10 (5%) miało planowe cesarskie cięcie. W grupie B 70 (35%) przypadków miało poród naturalny, 18 (9%) miało cesarskie cięcie w trybie nagłym, a 12 (6%) miało planowe cesarskie cięcie. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami A i B ($p=0,628$).

Wśród porodów naturalnych, 8 przypadków (11%) w grupie A i 10 przypadków (14%) w grupie B miało normalny naturalny poród. Łącznie 56 przypadków (73%) w grupie A i 48 przypadków (68%) w grupie B miało normalny poród z nacięciem krocza. Łącznie 8 przypadków (11%) w Grupie A i 6 przypadków (9%) w Grupie B miało poród kleszczowy. Łącznie 4 przypadki (5%) w Grupie A i 6 przypadków (9%) w Grupie B miało poród próżniowy.

Po interwencji ciśnienie skurczowe (ang. Systolic Blood Pressure, SBP) w Grupie A wynosiło 126,06±6,6 mmHg, a w Grupie B 126,96±8,17 mmHg bez statystycznie istotnej różnicy ($p=0,3925$). Po interwencji ciśnienie rozkurczowe (ang. Diastolic Blood Pressure, DBP) w Grupie A wynosiło 80,6±2,38 mmHg, a w Grupie B 80,2±1,40 mmHg bez statystycznie istotnej różnicy ($p=0,14$).

Wnioski autorów: Zarówno doustny labetalol, jak i doustna nifedypina okazały się równie skuteczne. Jednak pod względem działań niepożądanych leku i tolerancji, labetalol okazał się istotnie lepszy w porównaniu z nifedypiną.

Rauf 2021

Parametry w obu grupach, takie jak wiek, liczba porodów, wskaźnik masy ciała (BMI) i wiek ciążowy, były zbliżone. W grupie labetalolu było 148 (84,6%) przypadków, u których kontrolowano ciśnienie krwi, a w grupie metyldopy było ich odpowiednio 123 (70,3%). Sukces w kontrolowaniu ciśnienia krwi był wyższy w grupie labetalolu w porównaniu z grupą metyldopy, gdzie wartość $p < 0,001$.

Dane stratyfikowano według wieku, liczby porodów i ciężkości nadciśnienia w momencie zgłoszenia się. W przypadku powyższych czynników stratyfikujących labetalol skuteczniej kontrolował ciśnienie krwi niż metyldopa przy nieistotnej wartości p w przypadku 1-3 porodów i ciężkiego nadciśnienia.

Wnioski autorów: Labetalol doustny wykazał większą skuteczność niż metyldopa doustna w leczeniu nadciśnienia indukowanego ciążą.

Sultana 2021

Średni wiek w grupie A wynosił 26,73±4,86 lat, a w grupie B wynosił 27,32±4,46 lat. Średni wiek ciążowy kobiet w grupie A i grupie B wynosił odpowiednio 31,96±1,94 i 32,52±2,06 tygodnia. W grupie A 22 (29,3%) pacjentki miały prawidłowe BMI, 25 (33,3%) miało nadwagę, a 28 (37,35%) było otyłych. W grupie B 23 (30,7%) kobiety były otyłe, 26 (34,7%) miało nadwagę, a 26 (34,7%) miało prawidłowe BMI.

Na początku badania nie zaobserwowano istotnej różnicy w SBP w obu grupach leczonych. Jednak po 8 dniach SBP kobiet było istotnie niższe u pacjentek z grupy A niż u pacjentek z grupy B (labetalol: 123,41±7,42 vs metyldopa: 126,62±7,33, wartość $p=0,009$).

Na początku badania nie zaobserwowano istotnej różnicy w DBP w obu grupach leczonych. Jednak w 8. dniu po leczeniu DBP pacjentów było istotnie niższe w grupie A vs grupa B (labetalol: $77,18 \pm 4,39$ vs metyldopa: $79,64 \pm 5,9$, wartość $p=0,005$).

DBP wśród kobiet w wieku ciążowym 29-32 było wyraźnie niższe u kobiet z grupy A. SBP i DBP nie różniły się znacząco w obu grupach leczonych wśród kobiet w 33-35 tygodniu ciąży.

W przypadku SBP skuteczniejszą kontrolę zaobserwowano u kobiet, których liczba porodów wynosiła 3-4, a w przypadku DBP znaczną różnicę zaobserwowano u kobiet, których liczba porodów wynosiła 1-2.

Skuteczniejsza kontrola ciśnienia skurczowego była u pacjentów z prawidłowym wskaźnikiem masy ciała, natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego (DBP) skuteczniejsza kontrola była u pacjentów otyłych.

Wnioski autorów: Labetalol doustny jest lepszy niż metyldopa w obniżaniu ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego) u kobiet w leczeniu nadciśnienia ciążowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Zleceniu MZ łączny koszt refundacji labetalol w 2023 roku w ramach importu docelowego wyniósł 6 643,22 PLN [nie uwzględniono kosztu 6 opakowań produktu leczniczego o mocy 100 mg (podmiot odpowiedzialny: Glaxo Smith Kline), dla którego nie wskazano ceny]. Średni koszt labetalolu wyniósł 1,1044 PLN / 100 mg. Szacunki oparto na podstawie cen netto sprzedaży produktów do apteki, zawierających marżę hurtową.

Opinie ekspertów klinicznych

Nie dotyczy.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne

- AHA 2022** Garovic VD, Dechend R, Easterling T et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, Kidney in Heart Disease Science Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2022 Feb;79(2):e21-e41.
- ESC 2024** John William McEvoy, Cian P McCarthy, Rosa Maria Bruno et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), European Heart Journal, Volume 45, Issue 38, 7 October 2024, Pages 3912–4018.
- ESH 2023** Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M et. al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. PMID: 37345492. Tłumaczenie mp.pl: <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/nadcisnienie-tetnicze/328088.postepowanie-w-nadcisnieniu-tetniczym-podsumowanie-wytycznych-european-society-of-hypertension-2023> [dostęp: 15.11.2024 r.]
- ISSHP 2021** Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022 Mar;27:148-169.
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 25 June 2019. Last updated: 17 April 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365> [dostęp: 15.11.2024 r.]
- SOMANZ 2023** Shanmugalingam R, Barrett HL, Beech A et al. A summary of the 2023 Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) hypertension in pregnancy guideline. Med J Aust. 2024 Jun 17;220(11):582-591. https://www.mja.com.au/system/files/issues/220_11/mja252312.pdf [dostęp: 15.11.2024 r.]

Badania pierwotne i wtórne

- Bhat 2023** Bhat AD, Keasler PM, Kolluru L, Dombrowski MM, Palanisamy A, Singh PM. Treatment of acute-onset hypertension in pregnancy: A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing anti-hypertensives and route of administration. Pregnancy Hypertens. 2023 Dec;34:74-82.
- Bone 2022** Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, Khalil A, Singer J, Prasad S, Omar S, Vidler M, Dadelszen P, Magee LA. Oral Antihypertensives for Nonsevere Pregnancy Hypertension: Systematic Review, Network Meta- and Trial Sequential Analyses. Hypertension. 2022;79:614–628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35138877/> [dostęp: 15.11.2024 r.]
- Harshitha 2024** Harshitha K, Pallavi K, Comparative study of labetalol and nifedipine in management of hypertensive disorders of pregnancy, International Journal of Current Pharmaceutical Research, Vol 16, Issue 5, 2024. <https://journals.innovareacademics.in/index.php/ijcpr/article/view/52660> [dostęp: 15.11.2024 r.]
- Nimbark 2024** Nimbark N, Sharma R, Jain S, Comparison of the Efficacy of Labetalol and Nifedipine in Preeclampsia: A Prospective Interventional Study, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2024 Mar, Vol-18(3): QC14-QC17. https://jcd.net/article_abstract.asp?issn=0973-709x&year=2024&volume=18&issue=3&page=QC14&issn=0973-709x&id=19213 [dostęp: 15.11.2024 r.]
- Rauf 2021** Rauf H, Zubair F, Shaheen S, Laique T, Oral Labetalol Versus Oral Methyldopa for the Management Pregnancy Induced Hypertension, P J M H S Vol. 15, No. 4, April 2021. <https://pjmhsonline.com/2021/april/793.pdf> [dostęp: 15.11.2024 r.]
- Sultana 2021** Sultana N, Ali RA, Zia U, Gul S, Riaz A, Majeed T, Mahmood Z, Comparison of Efficacy of Labetalol and Methyldopa in Gestational Hypertension, P J M H S Vol. 15, No.9, Sep 2021. <https://pjmhsonline.com/2021/sep/2282.pdf> [dostęp: 15.11.2024 r.]

Pozostałe publikacje

- Raport nr AOTM-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, maj 2013
- Raport nr OT.4211.7.2021** 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. [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/017/RPT/17_OT.4211.7.2021_Trandate_\[labetalol\]_nadcisnienie_w_ciazy_BIP_REOPTR.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/017/RPT/17_OT.4211.7.2021_Trandate_[labetalol]_nadcisnienie_w_ciazy_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 21.11.2024 r.]

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Labetalol"[Mesh]	1 944
2	labetalol[Title/Abstract]	2 332
3	Trandate[Title/Abstract]	26
4	AH-5158[Title/Abstract]	18
5	AH5158[Title/Abstract]	7
6	AH 5158 [Title/Abstract]	18
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2 786
8	"Pregnancy"[Mesh]	1 044 306
9	pregnan*[Title/Abstract] or gestation*[Title/Abstract]	770 848
10	#8 OR #9	1 259 377
11	#7 AND #10	588
12	#7 AND #10,Publication Date,from 2021/2/1 - 2024/11/8	120

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp labetalol/	12 780
2	labetalol.ab,kw,ti.	3 685
3	Trandate.ab,kw,ti.	39
4	AH-5158.ab,kw,ti.	17
5	AH5158.ab,kw,ti.	4
6	AH 5158.ab,kw,ti.	17
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	13 004
8	exp pregnancy/	816 927
9	"pregnan*".ab,kw,ti.	828 412
10	"gestation*".ab,kw,ti.	373 098
11	#8 OR #9 OR #10	1 243 130
12	#7 AND #11	2 910
13	12 and 2021:2024.(sa_year).	689

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.11.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Labetalol] explode all trees	493
2	(labetalol):ti,ab,kw	970
3	(Trandate):ti,ab,kw	13
4	(AH-5158):ti,ab,kw	4
5	(AH5158):ti,ab,kw	0
6	(AH 5158):ti,ab,kw	4

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	971
8	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	34 622
9	(pregnan*):ti,ab,kw	92 820
10	(gestation*):ti,ab,kw	35 063
11	#8 or #9 or #10	105 129
12	#7 and #11 with Cochrane Library publication date Between Feb 2021 and Nov 2024	78