

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

## Clinical efficacy and safety profile of labetalol hydrochloride in the treatment of hypertension in pregnancy — systematic review

### Summary

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

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

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

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

**key words:** hypertension, pregnancy, labetalol hydrochloride, efficacy, safety profile

*Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 6, strony: 415–421*


### Wstęp

#### Nadciśnienie tętnicze w ciąży

Według *European Society of Cardiology* (ESC) oraz *European Society of Hypertension* (ESH), nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*)  $\geq 140$  mm Hg lub rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*)  $\geq 90$  mm Hg, stwierdzonego podczas dwóch niezależnych pomiarów (tab. I) [1].

Termin stan przedzucawkowy/rzucawka stosuje się w przypadku kobiet, u których pojawia się podwyższone ciśnienie tętnicze połączone z białkomoczem i jest stanem, który może wystąpić po 20. tygodniu ciąży. Szczególnie niebezpieczne objawy, które potwierdzają rozpoznanie stanu przedzucawkowego/rzucawki, obejmują SBP wynoszące 160 mm Hg lub więcej i/lub

Adres do korespondencji: dr n. o zdr. Tomasz Tatar  
Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego,  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Banacha 1a, blok F, 02–097 Warszawa  
tel. kom.: 606 788 969  
e-mail: ttatara@wum.edu.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

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

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

**Tabela II.** Zasady postępowania hipotensyjnego u kobiet w ciąży według PTNT**Table II.** Rules of hypotensive procedure in pregnant women by PTNT

<ul style="list-style-type: none"> <li>• U kobiet w ciąży z BP wynoszącym 140–149 mm Hg lub 90–95 mm Hg należy zalecić zmodyfikowane postępowanie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ścisły nadzór i ograniczenie aktywności fizycznej; nie należy zalecać ograniczenia spożycia soli)</li> <li>• W nadciśnieniu wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez niego) farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP wynosi <math>\geq 140/90</math> mm Hg</li> <li>• W nadciśnieniu stwierdzanym przed ciążą farmakoterapia jest wskazana, jeżeli BP jest <math>\geq 150/95</math> mm Hg</li> <li>• Wartości SBP <math>\geq 170</math> mm Hg lub DBP <math>\geq 110</math> mm Hg, należy traktować jako wskazanie do hospitalizacji</li> <li>• W nadciśnieniu u kobiet w ciąży lekami z wyboru podawanymi doustnie są: metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia (nifedipina i werapamil)</li> </ul>
---

BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

DBP wynoszące 110 mm Hg lub więcej, białkomocz większy niż 2,0 g/dobę, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, liczbę płytek krwi poniżej 100 tys. i/lub objawy niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej mikroangiopatią oraz podwyższoną aktywność AspAT lub AlAT. Etiologia stanu przedzucawkowego/rzucawki jest nieznaną. Jest to choroba układowa, która wiąże się z istotnie zwiększoną chorobowością i śmiertelnością matki i płodu. Stan przedzucawkowy może nasilać się do rzucawki, która zagraża życiu. Udar mózgu i krwotoki są przyczyną większości zgonów w stanie przedzucawkowym/rzucawce [2, 3].

### Epidemiologia

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

### Leczenie farmakologiczne

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

Według *American Society of Hypertension* (ASH) wskazaniem do farmakoterapii jest: w przejściowym nad-

ciśnieniu tętniczym w ciąży DBP powyżej 105 mm Hg; w przewlekłym nadciśnieniu tętniczym ciśnienie powyżej 150–160/100–110 mm Hg. Decyzja o farmakoterapii wymaga uwzględnienia kontekstu klinicznego (tempo wzrostu ciśnienia, objawy narządowe, powikłania narządowe). Zaleca się preparaty najbezpieczniejsze dla dziecka (kolejno: metyldopę, labetalol, nifedipinę). Ciężkie nadciśnienie tętnicze ( $> 170/110$  mm Hg) wymaga hospitalizacji, a lekami z wyboru są podawane parenteralnie labetalol, doustnie metyldopa, nifedipina, w ostateczności nitrogliceryna lub nitroprusydek sodu (toksyczny dla płodu) [5].

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

**Chlorowodorek labetalolu (labetalol)** jest wskazany w leczeniu wszystkich postaci nadciśnienia, również nadciśnienia w ciąży i wszystkich stopni nadciśnienia (łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego), gdy wskazane jest stosowanie terapii doustnej. Labetalol obniża ciśnienie tętnicze poprzez blokowanie receptorów alfa-adrenergicznych w tętniczkach obwodowych, zmniejszając opór obwodowy. Występująca jednocześnie blokada receptorów beta chroni serce przed odruchem współczulnym wywołanym przez rozszerzenie naczyń obwodowych [6].

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

## Material i metody

Badania kliniczne wyszukano na podstawie szczegółowego protokołu opracowanego przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [7]. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Do analizy włączono badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące:

- populacji: pacjentki z nadciśnieniem tętniczym w ciąży;
- interwencji: *Labetaloli hydrochloridum* (labetalol);
- technologii alternatywnych (komparatorów): dowolne;

— metodyki: systematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, badania kliniczne z randomizacją/bez randomizacji, badania kliniczne prowadzone metodą ślepej próby/bez zaślepienia, badania kliniczne z grupą kontrolną/badania jednoramiennie;

— punktów końcowych: utrzymujące się wysokie ciśnienie tętnicze, niedociśnienie (niskie ciśnienie tętnicze), stan przedzucawkowy, drgawki nakładające się na stan przedzucawkowy, poważne powikłania u matki (np. niewydolność nerek, niewydolność serca, udar mózgu, zaburzenia układu krzepnięcia, niewydolność oddechowa), cięcie cesarskie, wykorzystanie zasobów służby zdrowia (np. dializa, porady lekarskie, intensywne opiece medyczne, długość pobytu w szpitalu; działania niepożądane).

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych/wtórnych (przeglądy, metaanalizy): *Medli-*

*ne* (przez *PubMed*), *Embase*, *Biomed Central* (przez *PubMed*), *The Cochrane Library (Central)*, rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*), *Centre for Reviews and Dissemination*. Ostatniego przeszukania baz dokonano w grudniu 2013 roku.

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

## Wyniki

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

### Duley 2007

Publikacja Duley 2007 to przegląd systematyczny 24 badań klinicznych, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leków przeciwnadciśnieniowych (m.in. hydralazyny, nifedipiny, labetalolu, metyldopy, diazoksydu) w terapii nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży (łącznie N = 2949, w większości przypadków DBP > 110 mm Hg) [8]. Poniżej zestawiono wyniki badań, w których lekiem ocenianym lub porównywanym był labetalol.

W 3 badaniach z randomizacją i zaślepieniem (N. Ireland 1991, South Africa 1987, USA 1987, łącznie n = 69) porównywano **labetalol v. hydralazy-na**. Tylko w jednym badaniu (South Africa 1987) odnotowano utrzymujące się wysokie ciśnienie tętnicze, mimo zastosowanego leczenia. W pozostałych przypadkach oba leki okazały się równie skuteczne w leczeniu nadciśnienia u kobiet w ciąży (tab. III) [8–11].

W badaniu z randomizacją (England 1982, n = 74) porównano **labetalol v. metyldopa**. Utrzymujące się wysokie ciśnienie tętnicze mimo zastosowanego leczenia odnotowano u 20 pacjentów (53%) leczonych labetalolem v. 15 przyjmujących metyldopę (44%) — różnice nie były istotne statystycznie. Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowania terapii metyldopą (różnice nie były istotne statystycznie) (tab. IV) [8, 12].

W badaniu z randomizacją (Australia 1986, n = 90) porównywano labetalol v. diazoksyd. Leczenie

**Tabela III.** Podsumowanie wyników 3 badań dla porównania labetalol v. hydralazyna  
**Table III.** Summary of the results from three studies comparing labetalol v. hydralazine

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

\*N. Ireland 1991, S. Africa 1987; \*\*S. Africa 1987, USA 1987

Dawkowanie: N. Ireland 1991 — labetalol: 100 mg *i.v.*, hydralazyna: 10 mg *i.v.*; S. Africa 1987 — labetalol: 200 mg w 200 ml glukozy 5% w dawce 20 mg/h, wzrost o 20 mg co 20 min/h do DBP 90–100 mm Hg, maks. dawka 160 mg/h, hydralazyna, 25 mg w 200 ml soli — 3,7 mg/h zwiększana co 20 min o 3,7 mg/h do DBP 90–100 mm Hg, maks. dawka 15 mg/h; USA 1987 — labetalol: 20 mg *i.v.*, następnie 10–50 mg co 10 min do DBP 100 mm Hg, następnie powtarzanie dawki 20 mg, 40 mg, 80 mg co 10 min do DBP 100 mm Hg, hydralazyna: 5 mg *i.v.* co 10 min do DBP 100 mm Hg

**Tabela IV.** Podsumowanie wyników dla porównania labetalol v. metyldopa  
**Table IV.** Summary of the results for comparison methyldopa v. labetalol

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

Dawkowanie: labetalol — 100 mg × 4/d.; metyldopa — 250 mg × 4/d.

z udziałem labetalolu wiązało się z występowaniem mniejszego niedociśnienia — różnica na granicy istotności statystycznej. Potrzeba cesarskiego cięcia była częstsza w przypadku stosowania terapii diazoksydem — wynik na granicy istotności statystycznej — tabela V. Najczęstsze działania niepożądane labetalolu obejmowały uderzenia gorąca, lekkie zawroty głowy, kołatanie serca oraz mrowienie [8, 13].

### Raheem 2011

Praca Raheem 2011 to podwójnie zaślepienie badanie randomizowane z grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trial*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo labetalolu v. nifedipina w kontroli cięż-

kiego naciśnienia tętniczego (BP ≥ 160/110 mm Hg) u kobiet w ciąży. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy przyjmującej labetalol (20, 40, 80, 80 i 80 mg *i.v.* — 5 dawek) + placebo (*p.o.*) (N = 25) lub nifedipinę (10 mg *p.o.* — 5 dawek) + placebo (*i.v.*) (N = 25) [14].

Oba leki wydają się równie skuteczne i szybko działające w obniżaniu wysokiego ciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży — po pierwszym podaniu leku w przypadku labetalolu ciśnienie docelowe ≤ 150/100 mm Hg uzyskano u 5 pacjentów (20%) v. 6 (28%) w przypadku stosowania nifedipiny [14].

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego: czas do osiągnięcia docelowego ciśnie-

**Tabela V.** Podsumowanie wyników dla porównania labetalolu v. diazoksyd  
**Table V.** Summary of the results for comparison labetalol v. diazoxide

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

Dawkowanie: labetalol — 200 mg w 200 ml roztworu dekstrozy 5%, podawany w dawce 0,5 mg/kg/h, maks. 3 mg/kg/h do DBP 85–90 mm Hg; diazoksyd — 75 mg i.v. co 30 min do kontrolowanego ciśnienia tętniczego (w przypadku 2 leków leczenie trwało do 24 h po porodzie)

**Tabela VI.** Wyniki RCT dla porównania labetalolu v. nifedipina w kontroli ostrego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży  
**Table VI.** The RCT results for comparison labetalol v. nifedipine in the control of severe hypertension in pregnant women

Punkty końcowe	Labetalol n/N (%)	Nifedipina n/N (%)	Wartość p	Ryzyko względne (95% CI)
<b>Pierwszorzędowe</b>				
Czas (min) do osiągnięcia BP ≤ 150/100 mm Hg	45 (30–60)*	30 (22–67)*	0,59	Brak oszacowania
<b>Drugorzędowe</b>				
Liczba dawek do osiągnięcia BP ≤ 150/100 mm Hg	3 (2–4)*	2 (1–4)*	0,60	Brak oszacowania
Rozszerzone leczenie (mimo podania 5 dawek)	5/25 (20)	5/25 (20)	1,00	1,0 (0,3–3,0)
Potrzeba intensywnej opieki nad matką	2/25 (8)	0/25 (0)	0,49	Brak oszacowania
Potrzeba intensywnej opieki noworodkowej	3/25 (12)	3/25 (12)	1,0	1,0 (0,2–4,5)
<b>Drugorzędowe (działania niepożądane)</b>				
Nudności	4 (16)	0/25 (0)	0,11	Brak oszacowania
Wymioty	2 (8)	0/25 (2)	0,49	Brak oszacowania
Zawroty głowy	3 (12)	1/25 (4)	0,61	0,3 (0,03–3,0)
Kołatanie serca	0 (0)	1/25 (4)	1,00	Brak oszacowania
Ból głowy	3 (12)	3/25 (12)	1,00	1,0 (0,2–4,5)
Ból w klatce piersiowej	0/25 (0)	0/25 (0)	Brak oszacowania	Brak oszacowania
Duszności	1/25 (4)	1/25 (4)	1,00	1,0 (0,1–15)

\*mediana (zakres)

nia tętniczego ≤ 150/100 mm Hg — mediana dla labetalolu wyniosła 45 min (zakres 30–60) v. 30 min (zakres 22–67) dla nifedipiny, różnica nie była istotna statystycznie ( $p = 0,59$ ). Podobnie w przypadku całkowitej liczby dawek leku wymaganych do uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego nie było różnicy istotnej statystycznie. Dodatkowych dawek leku oraz leczenia alternatywnego wymagało 5/25 kobiet (20%), zarówno w grupie labetalolu, jak i nifedipiny. Ponadto oba leki charakteryzuje zbliżony profil bezpieczeństwa (tab. VI) [14].

## Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie SBP ≥ 140 mm Hg lub DBP ≥

90 mm Hg. Podwyższone ciśnienie tętnicze i jego powikłania stanowią ważną przyczynę chorobowości i umieralności matki, płodu i noworodka. Ryzyko związane z nadciśnieniem w ciąży ujawnia się głównie w postaci stanu przedrzucawkowego lub rzucawki.

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

Przedmiotem niniejszej analizy było zbadanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego chlorowodorek labetalolu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Na podstawie przeglądu systematycznego dostępnych dowodów naukowych wykazano, że podawa-

nie labetalolu w ramach leczenia farmakologicznego w przypadku stwierdzenia nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w ciągu około 30 min po podaniu leku. Ponadto leczenie labetalolem rzadziej wiązało się z niedociśnieniem lub potrzebą cesarskiego cięcia w porównaniu z terapiami alternatywnymi (np. diazoksydem).

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

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w nadciśnieniu u kobiet w ciąży lekami z wyboru podawanymi doustnie są (w kolejności): metyldopa, labetalol, antagonisty wapnia (nifedipina i werapamil). W sytuacjach zagrożenia życia preferowanymi środkami są labetalol (parenteralnie), metyldopa lub nifedipina (doustnie). W przypadku braku ich skuteczności w nagłych przypadkach wzrostu ciśnienia tętniczego można zalecić krótkotrwałe stosowanie nitroprusydku sodu we wlewie dożylnym 0,5–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (jednakże przedłużone podawanie nitroprusydku sodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zatrucia płodu cyjankami). Może być również stosowana parenteralnie hydralazyna, choć istnieją doniesienia o wzroście częstości występowania działań niepożądanych w okresie okołoporodowym [3, 4, 15].

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

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

Z kolei w zaleceniach brytyjskich podkreślono, że stosowanie labetalolu, jako opcja terapeutyczna u kobiet z nadciśnieniem ciążowym, nie jest uznane za szkodliwe, z wyjątkiem I trymestru ciąży i okresu karmienia niemowlęcia piersią. Stosowanie labetalolu w tym czasie powinno być monitorowane, gdyż istnieje ryzyko toksyczności ze względu na podawanie alfa- i beta-adrenolityków. W takich sytuacjach

należy uzyskać i udokumentować świadomą zgodę na wykorzystanie labetalolu [16].

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

Należy podkreślić, że utrudniona dostępność odpowiedniego preparatu na rynku krajowym często uniemożliwia właściwe (zgodne ze światowymi standardami medycznymi i *evidence based medicine*) prowadzenie ciężarnych pacjentek z nadciśnieniem tętniczym.

## Wnioski

1. Na podstawie dokonanego przeglądu systematycznego można stwierdzić, że labetalol wykazuje udowodnioną skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży przy stosunkowo korzystnym profilu bezpieczeństwa.

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

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

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

## Streszczenie

**Wstęp** Zgodnie z wytycznymi ESC/ESH, nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży rozpoznaje się na podstawie bezwzględnych wartości ciśnienia tętniczego (SBP  $\geq$  140 mm Hg lub DBP  $\geq$  90 mm Hg). Głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka progresji do pełnoobjawowej zrzucawki i minimalizacja działań niepożądanych leczenia u dziecka.

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

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

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

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, ciążą, chlorowodorek labetalolu, skuteczność, profil bezpieczeństwa

*Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 6, pages: 415–421*

## Piśmiennictwo

1. Mancia G., Backer G., Dominiczak A. i wsp. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NCCWCH, RCOG, London 2011.
3. Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, De-

tection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, USA 2004.

4. Adamczak M., Chrostowska M., Czarnecka D. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
5. Marshall D., Lindheimer M.D., Sandra J. i wsp. Hypertension in pregnancy. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 484–494.
6. Food and Drug Administration. Labetalol hydrochloride. Product Information. FDA, USA 2010.
7. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, London 2011.
8. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). *The Cochrane Collaboration* 2007; 4: 1–82.
9. Harper A., Murnaghan G.A. Maternal and fetal haemodynamics in hypertensive pregnancies during maternal treatment with intravenous hydralazine or labetalol. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1991; 98: 453–459.
10. Ashe R.G., Moodley J., Richards A.M. i wsp. Comparison of labetalol and dihydralazine in hypertensive emergencies of pregnancy. *S. Afr. Med. J.* 1987; 71: 354–356.
11. Mabie W.C., Gonzalez A.R., Amon E. i wsp. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Proceedings of 6th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians*, 1986; San Antonio, USA 1986; 221.
12. Moore M.P., Redman C.W.G. The treatment of hypertension in pregnancy. *Curr. Med. Res. Opin.* 1982; 8: 39–46.
13. Michael C.A. Intravenous labetalol and intravenous diazoxide in severe hypertension complicating pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1986; 26: 26–29.
14. Raheem I., Saaid R., Omar S. i wsp. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 1–8.
15. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom Lundqvist C., Borghi C. i wsp. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 3147–3197.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: Evidence Update May 2012. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 107 'The management of hypertensive disorders during pregnancy' (2010). NIHCE, Manchester 2012.