

# Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących u ciężarnych chorych na cukrzycę ciążową lub cukrzycę typu 2

Carol A. Major, MD w imieniu Society For Maternal-Fetal Medicine

**Pytanie.** Dwudziestoosmioletnia kobieta zgłosiła się w 6 tygodniu drugiej ciąży. W 21 roku życia rozpoznano u niej cukrzycę typu 2, która od momentu zakończenia pierwszej ciąży była leczona glibenklamidem. Oznaczona wartość  $HbA_{1c}$  u pacjentki wynosiła 8%. Czy leczenie doustnym lekiem hipoglikemizującym jest w czasie ciąży bezpieczne dla matki i płodu? Jeżeli tak, który z leków należy zastosować?

**Odpowiedź.** Doustne leki hipoglikemizujące mają potwierdzone bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2, która typowo kojarzy się ze współistnieniem insulinooporności. Chociaż wiele danych wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo doustnych leków hipoglikemizujących w leczeniu cukrzycy ciążowej, brakuje informacji o ich podawaniu w czasie ciąży u kobiet z wcześniej rozpoznaną cukrzycą.

W pierwszym trymestrze ciąży za akceptowane uznaje się wartości  $HbA_{1c} < 7\%$ , co minimalizuje prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, wliczając w to wady płodu i poronienia.<sup>1</sup>

Wartości  $HbA_{1c}$  7,2-9,1% wiążą się z 14% częstością występowania wad płodu. U omawianej pacjentki stwierdza się nieprawidłową kontrolę metabolizmu glukozy. Ponieważ jej bieżąca kontrola glikemii jest suboptymalna i brakuje danych dotyczących leczenia lekami doustnymi ciężarnej z uprzed-

nio rozpoznaną cukrzycą, należy zmienić u pacjentki sposób dotychczasowego leczenia na insulinoterapię połączoną z modyfikacją diety i odpowiednim planem ćwiczeń.<sup>2</sup>

Glibenklamid jest pochodną sulfonylomocznika drugiej generacji, bezpośrednio stymulującym wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$ . Do chwili obecnej uważano, że przechodzenie tego leku przez łożysko jest bez znaczenia.<sup>3</sup> Ostatnie badania wskazują jednak na niewielki przełożyskowy transport glibenklamidu i jego aktywnych metabolitów do krążenia płodu.<sup>4</sup>

Metformina – lek z grupy biguanidów – zwiększa wrażliwość wątroby i tkanek obwodowych na działanie insuliny, hamując wydzielanie glukozy przez wątrobę i zwiększając jej zużycie przez tkankę mięśniową i tłuszczową. Niestety metformina łatwo przenika przez barierę łożyskową.<sup>5</sup>

Ostatnio przeprowadzone metaanalizy nie potwierdziły częstszego występowania zgonów noworodków i działania teratogennego doustnych leków przeciwcukrzycowych podawanych w I trymestrze ciąży.<sup>6,7</sup>

Pomimo tych zachęcających doniesień brakuje długofalowych badań poświęconych temu zagadnieniu. Z powodu braku informacji z długotrwałych badań i ograniczonej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa podawania glibenklamidu w I trymestrze ciąży omawianej pacjentce należy zalecić zmianę leczenia z glibenklamidu na insulinę nawet wówczas, gdyby oznaczone wartości  $HbA_{1c}$  mieściły się w granicach normy.

Terapia insuliną w związku z kosztami, niewygodą i wielokrotnymi wstrzyknięciami stanowi dla pacjen-

tów barierę utrudniającą akceptację i przestrzeganie zasad leczenia tą metodą. Leczenie glibenklamidem można kontynuować wtedy, gdy pacjentka lub inny chory z dostateczną kontrolą glikemii odmówi leczenia insuliną, pamiętając o możliwości zwiększenia dawki (jeżeli nie osiągnięto maksymalnej wynoszącej do 20 mg/24 h) w celu osiągnięcia udowodnionych korzyści z uzyskania euglikemii. Alternatywnie można rozważyć podawanie metforminy. Pacjentkę należy jednak poinformować o ograniczonej liczbie danych na temat bezpieczeństwa i długotrwałych skutków doustnych leków hipoglikemizujących na płód.

**Pytanie.** Czy doustne leki przeciwcukrzycowe mogą być stosowane w leczeniu cukrzycy ciążowej?

**Odpowiedź.** Chociaż leczenie insuliną, jeśli jest wymagane w związku z hiperglikemią w czasie ciąży, jest preferowanym leczeniem wstępnym, to część ekspertów zaakceptowała dla wybranych kobiet leczenie glibenklamidem.<sup>8,9</sup> Ponieważ w cukrzycy ciążowej mamy do czynienia z niedostateczną odpowiedzią na wzrastającą w czasie ciąży insulinooporność, doustne leki hipoglikemizujące mogą być alternatywą, jeżeli dieta i aktywność fizyczna są niewystarczające dla kontroli metabolizmu glukozy. Ponieważ cukrzyca ciążowa jest z reguły rozpoznawana powyżej 20 tygodnia ciąży, ryzyko uszkodzenia płodu przy stosowaniu tych leków wydaje się małe.

Przeprowadzono kilka badań klinicznych nad zastosowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych u kobiet z rozpoznaną cukrzycą ciążową

Dr Major, director of medical education, University of California Irvine Medical Center, director of perinatal services, Fountain Valley Regional Hospital, Fountain Valley, Kalifornia.

## TABELA

## Docelowe stężenia glukozy w czasie ciąży

Na czczo	60-90 mg/dl
Przed posiłkiem	60-105 mg/dl
1 h po posiłku	<140 mg/dl
2 h po posiłku	<120 mg/dl

wą. Langer i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym stwierdzili, że glibenklamid można uważać w cukrzycy ciąży za lek alternatywny w stosunku do insuliny i jego podawanie nie zwiększa liczby powikłań u noworodka.<sup>10</sup> Tylko 4% kobiet wymaga przejścia na insulinę z powodu braku skuteczności leków doustnych. Makrosomia, dziecko zbyt duże w stosunku do wieku ciążowego, zgon perinatalny, hipoglikemia noworodka występowały z równą częstością w obu grupach. Badanie to nie miało jednak wystarczającej mocy do oceny tych powikłań.

Ostatnio przeprowadzona metaanaliza, do której włączono 745 kobiet leczonych glibenklamidem i 637 insuliną w 9 badaniach klinicznych potwierdza, że podawanie glibenklamidu nie łączyło się z makrosomią płodu, zbyt dużą jego wielkością w odniesieniu do wieku ciążowego, hospitalizacją noworodka na oddziale intensywnej opieki neonatologicznej lub hipoglikemią noworodkową.<sup>11</sup>

W badaniu 137 kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) kontynuacja terapii metforminą w czasie ciąży znacząco zmniejszyła częstość poronień, cukrzycy ciążowej wymagającej leczenia insuliną oraz zahamowania wzrostu płodu.<sup>12</sup> Bolton i wsp. porównali 66 kobiet z PCOS, którym w pierwszym trymestrze ciąży podawano metforminę, z 66 odpowiednio dobranymi pod względem wieku i rodności nieleczonymi kobietami w ciąży. Autorzy stwierdzili istotnie częstsze występowanie cukrzycy ciążowej u kobiet leczonych metforminą (9 vs 0%,  $p=0,012$ ), ale podobną częstość występowania takich powikłań, jak: zbyt małe (13,6 vs 19,7%) i zbyt duże płody w odniesieniu do wieku ciążowego

(9,1 vs 15,2%) oraz podobną częstość wad wrodzonych.<sup>13</sup> Badacze podają również rzadsze występowanie hipoglikemii noworodkowej (18,5 vs 24,5%) i mniejszą konieczność wlewu glukozy (6,3 vs 12,0%) w grupie metforminy. Nie przedstawiono jednak pełnej analizy statystycznej.

W jednym z ostatnich randomizowanych badań klinicznych porównującym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia metforminą w porównaniu z leczeniem insuliną w cukrzycy ciążowej nie stwierdzono wzrostu powikłań perinatalnych. Podawania insuliny wymagało jednak 46% kobiet leczonych metforminą.<sup>14</sup>

Ponieważ rozsądek nakazuje unikać narażenia płodu na leki, szczególnie wtedy, gdy dostępne są leki w niewielkim stopniu przenikające przez łożysko, terapię cukrzycy ciążowej należy rozpoczynać raczej od glibenklamidu niż metforminy. Nie przeprowadzono dotychczas badań porównawczych tych leków, dlatego o wyborze jednego z nich mogą decydować indywidualne, właściwe dla danej pacjentki uwarunkowania.

**Pytanie.** *Jaki jest cel terapii i jakie są kryteria rozpoczęcia terapii insuliną?*

**Odpowiedź.** Celem leczenia ciężarnych chorych na cukrzycę jest kontrola stężeń glukozy zapewniająca euglikemię (tabela). Typowo pacjentki powinny kontrolować stężenia glukozy przed posiłkiem, 1 i 2 h po posiłku oraz dodatkowo zgodnie z indywidualnymi wymaganiami.

Glibenklamid stosowany jest w dawce 2,5 mg raz lub dwa na dobę, a dawka dobową jest zwiększana zgodnie z potrzebą do maksymalnej wynoszącej 20 mg, aby osiągnąć eu-

glikemię.<sup>9,10</sup> W jednym z ostatnio zakończonych badań podawanie metforminy rozpoczynano od dawki 500 mg raz lub dwa na dobę i zwiększono ją do maksymalnej 2500 mg.<sup>14</sup>

Jeżeli mimo podawania maksymalnych dawek glibenklamid lub metforminy utrzymuje się hiperglikemia, należy rozpocząć stosowanie insuliny.

Obecnie nie podajemy jednocześnie insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących, z wyjątkiem sytuacji, gdy hiperglikemia występuje mimo stosowania dużych podzielonych dawek insuliny. Ze względu na brak danych nie stosujemy w czasie ciąży terapii łącznej glibenklamidem z metforminą.

**Pytanie.** *Czy doustne leki przeciwcukrzycowe można bezpiecznie stosować u kobiet karmiących?*

**Odpowiedź.** Ekspozycja dziecka na glibenklamid i metforminę podawane kobietom karmiącym jest niewielka. Podobnie jak kobiety leczone insuliną, kobiety leczone doustnymi lekami hipoglikemizującymi są zachęcane do karmienia piersią.

**(Uwaga:** Praktyka kliniczna ciągle się rozwija i poszczególne przypadki mogą się od siebie różnić. Ta opinia jest odzwierciedleniem stanu wiedzy w momencie jej przyjęcia do publikacji i nie została stworzona z zamiarem ustalania standardów opieki perinatalnej. Ta publikacja nie odzwierciedla opinii wszystkich członków Society for Maternal-Fetal Medicine.)

Contemporary OB/GYN Vol. 55, No. 4, April 2010, p. 34. Using oral hypoglycemics in pregnancy to manage type 2 and gestational diabetes.

## PIŚMIENICTWO

- Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):426-431
- Kitzmilller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA.* 1991;265(6):731-736.
- Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 pt 1):807-812.
- Nanovskaya TN, Patrikeeva S, Hemauer S, et al; OPRU Network. Effect of albumin on transplacental transfer and distribution of rosiglitazone and glyburide. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(3):197-207.

5. Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1081-1085.
6. Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol.* 2003;10(4):179-183.
7. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86(3):658-663.
8. Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1229-1234.
9. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):857-868.
10. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1134-1138.
11. Moretti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother.* 2008;42(4):483-490.
12. Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(5):832-837.
13. Bolton S, Cleary B, Walsh J, Dempsey E, Turner MJ. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity. *Eur J Pediatr.* 2009;168(2):203-206.
14. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin *versus* insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19):2003-2015. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008;359(1):106.
15. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia.* 2002;45(11):1509-1514.
16. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care.* 2005;28(8):1851-1855.