

## الداء السكري الحملّي تدبيره حبة أم حقنة ؟ A Pill or a Shot

د. محمد عبد الرحمن الطباع

اختصاصي في أمراض النساء و الولادة

بالأنسولين ، كما عانت نسبة هامة من المريضات في مجموعة الأنسولين من حدوث نقص في تركيز سكر الدم إلى ما دون 40 ملغ / دل، هذا ولم يتم تحري الغليبوريد في مصل الحبل السري لدى أي من أجنة المريضات ، وتم تأكيد المعدلات العالية لنقص سكر الدم الوالدي عند المعالجة الأنسولينية بشكل أعلى من المعالجة بالغليبوريد بدراسات تقريرية ارتجاعية أخرى .

تمتاز الدراسة الأخيرة بكونها الدراسة العشوائية الوحيدة حول استخدام خافضات السكر الفموية لتدبير الداء السكري الحملّي GDM التي تم إجراؤها في الولايات المتحدة الأمريكية وتم نشرها بكامل تفاصيلها ، علماً بأن نتائجها تتفق من حيث المضمون مع الدراسات

تم في الأونة الأخيرة إعادة تقييم اجراءات المسح الحالية والمقاربات التدبيرية وبعض أنماط الممارسة المتخذة في الداء السكري الحملّي GDM ، حيث تخضع الحوامل حالياً إلى إجراءات المسح المتخذة لكشف السكري الحملّي وتتلقى النساء ذوات قيم اختبار تحمل الغلوكوز الشاذة نصائح طبية حول طبيعة الحمية الغذائية المطلوبة يعقبها علاج دوائي في حال عدم قدرة الحمية لوحدها على ضبط سكر الدم .

وحتى مؤخراً أقتصر العلاج الدوائي للداء السكري الحملّي GDM في الولايات المتحدة الأمريكية على الأنسولين فقط وكان استخدام خافضات السكر الفموية جد نادر إن لم يكن معدوماً بغض النظر عن استخدامه

دول أخرى في الستينيات من القرن المنصرم. وفي عام 2000 تم إجراء تجربة رائدة في الولايات المتحدة الأمريكية لدراسة وتقييم فائدة خافضات السكر الفموية في هذا الداء ؛ وفيها خضعت 404 امرأة مصابة بالداء السكري الحملّي GDM وبأعمار حملية مختلفة تتراوح بين 11-33 أسبوع إلى الفرز العشوائي لمجموعتين إحداهما تلقت العلاج بحقن الأنسولين تحت الجلد في حين بدأت الأخرى بتناول الغليبوريد Glyburide بجرعة 2.5 ملغ يومياً مع زيادة تدريجية حتى جرعة 20 ملغ حسب الحاجة . وبالنتيجة لوحظ عدم اختلاف النتائج بشكل معتبر بين هاتين المجموعتين من جهة عيار غلوكوز الدم قبل وأثناء العلاج والنتائج الوالدية والجنينية، وقد احتاجت 4 % فقط من النساء في مجموعة الغليبوريد إلى تحويلهن إلى المعالجة

### NEONATAL OUTCOMES.

OUTCOME	GLYBURIDE (N=201)	INSULIN (N=203)	P VALUE
<b>Neonatal features</b>			
Large size for gestational age — no. (%)	24 (12)	26 (13)	0.76
Birth weight — g	3256±543	3194±598	0.28
Ponderal index >2.85 — no. (%)†	18 (9)	24 (12)	0.33
Macrosomia — no. (%)	14 (7)	9 (4)	0.26
<b>Metabolic outcomes</b>			
Cord-serum insulin — μU/ml‡	15±13	15±21	0.84
Intravenous glucose therapy — no. (%)	28 (14)	22 (11)	0.36
Hypoglycemia — no. (%)	18 (9)	12 (6)	0.25
Hypocalcemia — no. (%)	2 (1)	2 (1)	0.99
Hyperbilirubinemia — no. (%)	12 (6)	8 (4)	0.36
Polycythemia — no. (%)	4 (2)	6 (3)	0.52
Lung complications — no. (%)	16 (8)	12 (6)	0.43
Respiratory support — no. (%)	4 (2)	6 (3)	0.52
Admission to neonatal intensive care unit — no. (%)	12 (6)	14 (7)	0.68
Congenital anomaly	5 (2)	4 (2)	0.74
<b>Perinatal mortality — no. (%)§</b>			
Stillbirth	1 (0.5)	1 (0.5)	0.99
Neonatal death	1 (0.5)	1 (0.5)	0.99

NEJM; Oct 19,2001

## ندوة حول أمراض القلب والسكري عند النساء

استخدامها أثناء الحمل . إلا ان هذه المواقف قد اتخذت قبل تجريب الغليبوريد في الولايات المتحدة ولا بد من إعادة النظر فيها بالاعتماد على الدراسات والخبرات المتراكمة والمتزايدة يوماً بعد يوم .

ما يزال الأنسولين إلى يومنا هذا حجر الزاوية في العلاج الدوائي التقليدي للداء السكري الحملي GDM في الولايات المتحدة الأمريكية ، لكننا إذا أخذنا المعطيات الحالية والدلائل المتوافرة بعين الحسبان فإن الغليبوريد يبرز كبديل منطقي مقبول للمعالجة الأنسولينية لدى العديد من من النساء المصابات بالداء السكري الحملي GDM واللاتي لم يتم ضبط سكر الدم لديهن باتباع الحمية الغذائية لوحدها . ولا تتوافر حالياً في الولايات المتحدة الأمريكية دراسات مقارنة من ناحية مطواعة المريضة وتجاوبها والتكلفة المادية بين الغليبوريد والأنسولين ، لكن يمكننا بمنطقية التصريح بأفضلية الغليبوريد من حيث التكلفة المادية وتحمل المريضة .

على هذا الأساس غدا الغليبوريد في العديد من المراكز الخط العلاجي الأول في تدبير الداء السكري الحملي GDM دوائياً ؛ حيث يستخدم بجرعة بدء بمقدار 2.5 ملغ مرة إلى مرتين يومياً ثم يزداد بمقدار 2.5-5 ملغ بفواصل أسبوعية حسب الحاجة حتى الوصول إلى جرعة قصوى تقدر بـ 20 ملغ يومياً . ويجب التنويه إلى أن الدواء يحتاج 2-4 ساعات حتى يتم وصوله إلى ذروة تركيزه البلازمي بعد تناول الفموي ، ويمكن ضبط زمن الإعطاء بالاعتماد على وقت حدوث فرط سكر الدم الملاحظ أو ضمن فترات الصيام ، ويمكن أن تستفيد المريضات اللاتي يعانين من فرط سكر الدم الصيامي أثناء المعالجة بالحمية من زيادة جرعة البدء وإعطاء برنامج يومي مقسم على جرعتين . أما في حال عدم قدرة الجرعة القصوى على ضبط سكر الدم فلا بد من تحويل السيدة إلى المعالجة الأنسولينية .

من جهة أخرى يجب أن تتم مراقبة المرأة المصابة بالداء السكري الحملي (عبارات سكر دم ، مراقبة الجنين ...) وتحديد وقت الولادة الأنسب بالنسبة للمريضات اللاتي يعالجن بالغليبوريد تماماً كما هي عليه الحال في برامج المراقبة المتبعة عند استخدام المعالجة الأنسولينية .

الأخرى التي أجريت في جنوب أفريقيا باستخدام الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا والتي تضم التولبوتاميد Tolbutamide والكلوربروماميد Clorpropamide . وفي حين تزودنا هذه الدراسات بدرجة أمان محدودة نسبياً فيما يخص أمان وفعالية الدواء الإجمالي خاصة بالنسبة للنتائج طويلة الأمد أو النادرة إلا أن هذه الدراسات الاسترشادية

(Hague WM, Davoren PM, Oliver D, Rowan J. Metformin may be useful in gestational diabetes [letter]. BMJ 2003;326:762 - 3 )

إضافة إلى تقارير الخبرة السريرية تبدو مشجعة وواعدة إلى حد كبير .

من جهة أخرى يجب التذكير بأهمية الحمية الغذائية في تدبير الداء السكري الحملي GDM والتنويه إلى إمكانية تحقيق هذه المعالجة بمفردها نتائج ضبط سكر دم تقارن بنتائج المعالجة الأنسولينية ( لذا يمكن تغيير عنوان هذه المقالة لتصبح الداء السكري الحملي : تدبيره حبة أم حقنة أم بالحمية أم لا شيء ) إلا أن ذلك يشكل مهمة أكثر تعقيداً .

كان التحفظ الأول حول استخدام خافضات سكر الدم الفموية أثناء الحمل هو الخوف من حدوث تأثيرات جنينية أو حدوث نقص سكر الدم لدى حديثي الولادة . وفي حين كانت هذه الاحتمالات واردة جداً في الجيل الأول من مركبات السلفونيل يوريا إلا أن مركب الغليبوريد من الجيل الثاني بشكل خاص لا يعبر المشيمة ولم يسجل ترافقه مع زيادة خطر التأثيرات الجانبية الجنينية حتى مع استخدامه في بدايات الحمل .

وعلى أي حال لم توافق الهيئة الأمريكية للغذاء والدواء FDA حتى تاريخه على استخدام الغليبوريد في علاج الداء السكري الحملي GDM . وقد صرحت الجمعية الأمريكية للداء السكري حديثاً في مؤتمرها الأخير بضرورة "إجراء دراسات أخرى أكثر تعمقاً وعلى عدد كبير من المريضات لإثبات أمان هذا الدواء بشكل كاف" ، أما الجمعية الأمريكية للمولدين والنسائيين ACOG فقد نوهت بدورها بضرورة إجراء دراسات أكثر تعمقاً قبل تبني الأجيال الحديثة من خافضات سكر الدم الفموية ودعم

## ندوة حول أمراض القلب والسكري عند النساء

الضموية أو مشاركتها . ويتم حالياً الخوض في غمار 3 تجارب كبيرة متعددة المراكز على امتداد العالم حول هذا الموضوع بالذات وهي دراسة تقييم الكشف المبكر عن فرط سكر الدم في الداء السكري الحملي GDM وتدابيره العلاجية وتأثيراته الجانبية على محصول الحمل HAPO، ودراسة أستراليه حول عدم تحمل الحوامل للكربوهيدرات ACHIOS ، ودراسة على الداء السكري الحملي من قبل NICHD .

**أخيراً :** وحتى يتم توافر معلومات حديثة فمن الحكمة بمكان أن نحدد من الاستخدام السريري العام لخافضات سكر الدم الضموية ونجعله مقتصرًا على الغليبوريد للنساء المصابات بالداء السكري الحملي GDM الذي تم تشخيصه في الثلث الحملي الثالث والثلاثي لا يتجاوز تركيز سكر الدم الصيامي باختبار تحمل الغلوكوز 110 ملغ/دل . ويجب عدم استخدام الغليبوريد في النساء اللاتي لديهن قصة تحسس لمركبات السلفا مع مراعاة إمكانية حدوث ارتكاسات تحسسية متصانبة مع مركبات السلفوناميدات ، كما يجب أخذ التداخلات الدوائية بين الغليبوريد وبقية الأدوية بعين الحسبان خاصة التي تستقلب بواسطة أنزيم السيستوكروم P450 ( كالسيبروفلوكساسين والسيمييتدين ... ) ، ولا بد من ضبط الجرعة لدى مريضات القصور الكلوي أو الكبدية . ويمكن استشارة الطبيب أو استخدام الأنسولين بشكل مفضل عندما لا يتم التأكد من سلامة الغليبوريد أو يخشى منه في حالات خاصة ..

وبشكل مشابه يجب أن يتم اتباع خطة تدبير للمخاض (معايرة الغلوكوز الشعري كل 1-2 ساعة مع استخدام الأنسولين عند الحاجة للمحافظة على سكر دم  $\geq 110$  ملغ/دل ) بالإضافة إلى خطة ما بعد الولادة (معالجة دوائية حسب الحاجة : اختبار تحمل الغلوكوز عند الأسبوع 6-8 بعد الولادة) وأن تتم هذه الخطط تماماً كما في المريضات المعالجات بالأنسولين .

**يجب ألا تستخدم المعلومات الخاصة باستخدام خافضات السكر الضموية أثناء الحمل عند الإصابة بالداء السكري الحملي GDM في تدبير المريضات المصابات بالداء السكري قبل الحمل أو الحالات الأخرى التي يتم فيها استخدام هذه الأدوية قبل الحمل .**

في حين نؤكد على فعالية الغليبوريد في علاج الداء السكري الحملي GDM وتحمله الجيد تشير الدراسات المنشورة إلى ضرورة تحويل 10-20 % من المريضات الموضوعات عليه إلى المعالجة الأنسولينية، كذلك ففي الممارسة السريرية يشاهد فشل العلاج بالغليبوريد بشكل أكبر لدى النساء اللاتي لديهن تراكيز سكر دم صيامية عالية (  $\leq 110$  ملغ/دل ) أو ذوات الاحتياجات الدوائية الباكرة ، وقد ينجم هذا الأمر عن إقحام بعض المريضات ممن يعانين من الإصابة بأكثر من مجرد داء سكري حملي عابر أو بسبب عدم ضبط جرعة الغليبوريد بشكل جيد . وقد هدفت دراسات أخرى لتوقع أي من المريضات سيحتجن تحويل الخط العلاجي إلى الأنسولين وأي منهن سيستفيد من الأنسولين كخط علاجي أولي في العلاج الدوائي ؛ إلا أن هذا الأمر وأمور أخرى مازالت بحاجة لمزيد من الايضاح والتقييم عن طريق دراسات دوائية معتمدة ومدعومة من NICHD (المعهد القومي لصحة الطفل وتطوير الرعاية الصحية) ؛ بما فيها ضبط الجرعة وفائدة استخدام بقية خافضات السكر



### مراجع للاستزادة :

1. Oral Hypoglycemic Drugs for GDM; NEJM; Oct 19,2001.
2. Gestational Diabetes Clinical Diabetes; Jan, 2005.

