



新光醫療財團法人

新光吳火獅紀念醫院

SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新光藥訊

妊娠期間高血糖的治療

104年12月第138期

一、前言

江文心 程思偉

根據國際糖尿病聯盟 (International Diabetes Federarion, IDF) 的統計資料, 在2013年有2,140萬(16.8%)名活產兒的母親在妊娠期間曾存在某種形式的高血糖¹, 妊娠期間的高血糖(包含第一型、第二型糖尿病及妊娠糖尿病)若控制不佳, 對母親及胎兒都會產生不良影響, 妊娠糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM, 指懷孕期間初次被診斷出糖尿病)婦女分娩後, 血糖多半會恢復正常, 但相較於血糖正常的孕婦, 會有較高風險(1/3~2/3)於下次懷孕時再度出現妊娠糖尿病², 發展為第二型糖尿病的風險也更高(relative risk [RR] 7.43, 95% CI 4.79-11.51)³, 甚至造成心血管疾病; 美國預防服務工作小組 (U.S.Preventive services Task force, USPSTF)2013年針對隨機分派研究的系統性文獻回顧及統合分析指出⁴, 透過飲食控制、自我血糖監測、胰島素的使用, 妊娠

本院ADR通報專線 #2165 或線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時, 請即通報本院ADR小組。

糖尿病獲得良好控制下, 可以有效降低子癩前症(Preeclampsia)、出生體重超過4000g (RR 0.50, 95% CI 0.35-0.71; five trials)、肩難產(RR 0.42, 95% CI 0.23-0.77; three trials), 顯示出血糖控制良好能有效降低母嬰風險。雖然尚缺乏有具顯著意義的隨機對照研究可證實哪種營養處方最適合用於妊娠糖尿病⁵, 但美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA)仍建議妊娠糖尿病病人應接受醫療營養治療, 並以達到正常血糖濃度、避免酮症(ketosis)、能依據孕婦身體質量指數提供能量, 以求懷孕過程中適當體重增加為目標⁶, 因此, 醫療營養治療儼然成為妊娠糖尿病的治療基石; 而中等強度的運動可以增加肌肉質量, 改善組織對胰島素的敏感性, 進而改善空腹及餐後血糖, 也成為控制妊娠期間高血糖的策略之一, 一旦生活型態的改變無法使妊娠婦女的血糖達標, 就必須使用藥物來控制血糖。

本期要目

妊娠期間高血糖的治療.....	江文心藥師 P1
黑色素瘤免疫療法新藥- YERVOY®(Ipilimumab).....	何金蓮藥師 P6
新藥介紹: Telavancin (Vibativ®).....	李書琪藥師 P10
新光吳火獅紀念醫院104年10、11月藥品異動總覽.....	編輯室 P17
藥物不良反應相關公告.....	編輯室 P18

二、自我血糖監測

一旦被診斷為妊娠糖尿病，應該衛教病人一天監測至少四次血糖，時機為每天早上空腹時及三餐第一口飯後一或兩個小時，結果應該搭配飲食內容加以記錄，才能有助於評估病人是否需要使用藥物治療妊娠糖尿病或評估所需胰島素劑量，直到血糖控制穩定後，才能減少監測頻率。

有研究指出，使用連續式血糖監測儀（continuous glucose monitoring system）⁷，相較於自我血糖監測的妊娠糖尿病患者，有兩倍人數需要接受胰島素治療，但有較少子癲前症、剖腹產或巨嬰等狀況，但相關效益需要更多研究評估。

三、血糖控制目標與藥物治療時機

妊娠糖尿病婦女的血糖超過多少範圍時使用胰島素治療才能利大於弊，目前仍有爭論，但美國糖尿病學會(ADA)與婦產科醫學會(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)建議，GDM的血糖控制目標為：空腹血糖 ≤ 95 mg/dL、餐後一小時血糖 ≤ 140 mg/dL、餐後兩小時

血糖 ≤ 120 mg/dL，當血糖高於控制目標時，就應該考慮使用藥物治療；倘若在懷孕前就已經確診有糖尿病，血糖控制目標可以更嚴格，餐前、睡前、夜間60–99 mg/dL，餐後100–129mg/dL，而A1C可控制在 $<6.0\%$ 。

四、藥物治療的選擇與考量

在妊娠期間，當透過醫療營養治療仍無法將血糖控制在上述範圍時，胰島素(及某些胰島素類似物)或某些口服降血糖藥是可以考慮的藥物選擇，不過美國食品藥物

管理局(the US Food and Drug Administration, FDA)並未核准任何口服降血糖藥用於妊娠期間的高血糖治療。

五、胰島素

當透過醫療營養治療仍無法將血糖控制在上述範圍時，胰島素為治療GDM的藥物首選，但有研究指出，在使用胰島素前，應先評估胎兒是否有高胰島素血症相關證據(如：超音波顯示在第三孕期早期，胎兒腹圍大於75百分位)，才能篩選出真正高風險需治療的族群，避免不必要的藥物治療。胰島素的起始劑量為 $0.7\sim 2$ units/kg/day

，但種類與維持劑量，應該視個別狀況調整，一般會由較單純的治療方案開始，通常若病人主要為餐後高血糖，不管體重，建議以早餐前30units胰島素(中效：速效胰島素=2:1)作為起始劑量，但若在第三孕期前就確診為GDM，因為胰島素阻抗性在第二孕期尚未達到最大值，故建議將上述劑量減半作為起始劑量，

倘若晚餐後血糖仍高，則應考慮在晚餐前額外給予速效胰島素；若空腹血糖上升，在晚餐前可再加上中效胰島素(與速效同時)，或睡前使用中效胰島素來改善；為了控制午餐後高血糖，有時須在午餐前加上速效胰島素，因此一天須施打四次胰島素，分娩後，胰島素的需求量會迅速下降至懷孕前，應嚴密監測血糖並調整。

研究指出，一天施打四次胰島素的治療方案，相較於一天兩次，雖然在巨嬰發生率沒有顯著影響，但能改善血糖控制並改善生產前後的不良後果⁸。此外，在使用胰島素治療期間，建議病人一天測四到六次血糖(理想為空腹、午晚餐前及餐後一或兩小時各測一次)，以便依量測結果調整

胰島素用量。

在胰島素種類的挑選，建議以低抗原性的人類胰島素為主(例如:短效胰島素 human regular insulin, RI或human NPH)，以減少胰島素抗體的產生及穿過胎盤，至於速效胰島素胰島素類似物中lispro與aspart，也與人類胰島素一樣具低抗原性，並且經研究證實極少穿過胎盤，無造成畸胎相關證據，在懷孕期間也能安心使用。在長效胰島素部分，胰島素類似物glargine缺乏用於孕婦之臨床研究，懷孕分級為C級，不建議使用，但胰島素類似物detemir則有一多中心研究支持其有效性與安全性，故FDA將其懷孕分級改為B，可在懷孕期間使用。

六、口服降血糖藥

雖然有系統性文獻回顧指出，懷孕期間使用口服藥metformin及glyburide(即glibenclamide)與胰島素效果相仿⁹，美國糖尿病學會(ADA)¹⁰與婦產科醫學會(ACOG)在最新指引中也認可metformin及glyburide使用於懷孕期間，並有研究支持其效果及對母胎之短期安全性¹¹，然而指引中也提到這兩種口服藥可能會通過胎盤，且缺乏長期安全性資料，FDA也未核准口服藥物用於GDM。2015年的一篇系統性文獻回顧及統合分析(15個研究，2509位受試者)結果指出，相較於使用胰島素治療，使用glyburide於GDM有較高的巨嬰風險(relative risk [RR] 2.62, 95% CI 1.35-5.08)、較高的新生兒低血糖風險(RR 2.04, 95% CI 1.30-3.20)¹²；而相較於glyburide，使用metformin則較少巨嬰、出生體重相對較低，且懷孕期間的體重增加也較少，但有較高比率(1/3~1/2)需要加上胰島素才能使

血糖控制達標。研究指出臍帶血中glyburide的濃度為母體靜脈血中濃度的70%，但是否會因此增加胎兒的風險仍缺乏長期安全性資料，在使用此藥物於孕婦時，應充分告知此未知性。另外，此系統性文獻回顧及統合分析也提到，metformin用於GDM相較於使用胰島素，有較少的妊娠期間體重增加及新生兒低血糖比率(pooled risk ratio 0.78, 95% CI 0.60-1.01)，但缺點是有較短的妊娠週數(pooled mean difference -0.16 weeks, 95% CI -0.30 to -0.02 weeks)及未足月生產的風險(RR 1.50, 95% CI 1.04-2.16)。metformin也會通過胎盤，在臍動脈中的濃度是母體靜脈血中濃度的兩倍，這是否對胎兒造成影響目前亦缺乏長期安全性資料，在使用此藥物於孕婦時，應充分告知此未知性¹³。其他口服降血糖藥是否通過胎盤造成影響，則需進一步研究證實。

分類	藥品名稱	FDA懷孕分級	是否通過胎盤
Biguanides	Metformin	B	YES
Insulin	Rapid acting analogs: aspart	B	Unknown
	Short-acting: human regular	B	YES
	Intermediate-acting: human NPH	Unknown	NO
	Basal insulin analogs		
	Glargine	C	Unknown
	Detemir	B	Unknown
Sulfonylurea	Glimepiride	C	Unknown
	Glibenclamide (Glyburide)	C	Unknown
Meglitinide	Repaglinide	C	Unknown
Thiazolidinedione(TZD)	Pioglitazone	C	Unknown
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonist	liraglutide	C/X	Unknown
Alpha-glucosidase inhibitor	Acarbose	B	Unknown
Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor	Linagliptin, saxagliptin, sitagliptin,	B	YES
	Vildagliptin	Unknown	Unknown
Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor	Dapagliflozin	C	Unknown

表一、降血糖藥物的FDA懷孕分級及通過胎盤與否

資料來源: Micromedex

七、結論

妊娠期間的高血糖，積極的醫療營養治療、中等強度的運動及自我血糖監測是必要的，70%~85% GDM婦女可以透過生活型態的改變讓血糖控制達標，但當透過醫療營養治療仍無法將血糖控制達標時，人類胰島素(例如:短效胰島素human regular insulin, RI或human NPH)及速效胰島素胰島素類似物中lispro與aspart，因為為低抗原性胰島素可以減少胰島素抗體的

產生及穿過胎盤，而成為首選藥物，但若婦女因某些因素無法使用胰島素，則口服降血糖藥metformin及glyburide是可以考慮的藥物選擇，但因為這兩種藥物都可能通過胎盤，是否對胎兒造成影響目前仍缺乏長期安全性資料，因此，在使用此藥物於孕婦前，充分的衛教與溝通，仍是不可或缺的。

八、參考文獻

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, et al. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:659.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al: Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773.
4. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al: Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*. 2013;159(2):123.
5. Han S, Crowther CA, Middleton P, et al: Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009275.
6. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al: Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61.
7. Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4674.
8. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 319:1223.
9. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102.
10. American Diabetes Association : 12. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* 2015; 38(Supplement 1):S77-S79.
11. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–1138.
12. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h102.
13. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83:1575.