

Jacek Sieradzki<sup>1</sup>, Adam Stefański<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Eli Lilly, Dział Medyczny, Warszawa

# Bezpieczeństwo stosowania szybkodziałających analogów insuliny u ciężarnych z cukrzycą w świetle zapisów rejestracyjnych

Safety of rapid-acting insulin analogues in pregnant women  
with diabetes in view of approved prescribing information

## STRESZCZENIE

Cukrzyca towarzysząca ciąży stwarza szereg zagrożeń zarówno dla matki, jak i dla płodu. Dobra kontrola glikemii w ciąży jest kluczowym warunkiem zmniejszenia tych zagrożeń i dlatego kryteria wyrównania cukrzycy u ciężarnych są bardzo restrykcyjne. W Polsce do farmakologicznego leczenia cukrzycy podczas ciąży zalecana jest wyłącznie insulina. Ze względu na specyfikę sytuacji ciężarnej, w której bezpieczeństwo stosowania leków dotyczy zarówno matki, jak i płodu, badania kliniczne podlegają znacznym ograniczeniom, a ich wyniki ocenia się z wyjątkową ostrożnością. Od wielu lat toczy się dyskusja na temat bezpieczeństwa szybkodziałających analogów insuliny i możliwości ich stosowania w okresie ciąży. Aktualnie obowiązujące w Polsce zapisy rejestracyjne (charakterystyki produktów leczniczych) wskazują, że insuliny aspart, lispro i glulizynowa są zarejestrowane we wszystkich typach cukrzycy i nie zabraniają jednoznacznie stosowania żadnej z nich u kobiet ciężarnych. Jednocześnie informują o różnym stanie wiedzy na temat bezpieczeństwa

poszczególnych analogów u kobiet w ciąży. Wydaje się, że bezpieczeństwo podawania insuliny aspart i lispro jest dobrze potwierdzone, natomiast brak danych z badań z zastosowaniem insuliny glulizynowej nie pozwala na ocenę jej bezpieczeństwa u kobiet w ciąży. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 233–238)

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, cukrzyca przedciążowa, bezpieczeństwo szybkodziałających analogów insuliny, charakterystyka produktu leczniczego

## ABSTRACT

Diabetes accompanying pregnancy exposes both the mother and the foetus to a number of risks. Good glycaemic control during pregnancy is a key factor to reduce those risks and, therefore, glycaemic goals in this condition are very restrictive. In Poland, only insulin is recommended for the pharmacological treatment of diabetes during pregnancy. Due to the specific situation of pregnant women, when the safety of medicines affects both the mother and the foetus, clinical trials are subject to significant limitations and their results are evaluated with extreme caution. For many years, there have been discussions about the safety of rapid-acting insulin analogues and the possibility of their use during pregnancy. The current records of registration in Poland (summaries of product characteristics) indicate that insulin aspart, lispro and

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 6, 233–238

Copyright © 2012 Via Medica

Nadesłano: 03.12.2012

Przyjęto do druku: 04.01.2013

glulisine are registered in all types of diabetes, and they do not explicitly prohibit use of any of them in pregnant women. At the same time they inform about the various states of knowledge on the safety of each of the analogues in pregnancy. The safety of insulin aspart and lispro appears to be well substantiated, but lack of data from studies with insulin glulisine makes it not possible to assess its safety in pregnancy. (Diabet. Klin. 2012; 1, 6: 233–238)

**Key words:** gestational diabetes, pregestational diabetes, rapid-acting insulin analogues safety, summary of product characteristics

### Cukrzyca i ciąża

Częstość współistnienia cukrzycy i ciąży ocenia się na około 4% [1]. Zagadnienie to ma dwa aspekty: w odniesieniu do cukrzycy przedciążowej, a więc cukrzycy typu 1 (ale też coraz częściej cukrzycy typu 2) istniejącej przed ciążą, oraz jako narastający problem cukrzycy występującej w czasie ciąży u osób uprzednio bez tej choroby, określanej jako cukrzyca ciążowa. Cukrzyca przedciążowa jest poważnym czynnikiem ryzyka poronień samoistnych oraz wad wrodzonych. Natomiast zarówno cukrzyca przedciążowa, jak i cukrzyca ciążowa w przypadku niekontrolowania glikemii sprzyjają hipoglikemii noworodka, makrosomii, zgonom wewnątrzmacicznym i zwiększeniu częstości cięć cesarskich [2, 3]. Łożysko jest nie tylko producentem hormonów zmieniających metabolizm węglowodanów i lipidów u ciężarnej, ale wpływa również na stan przemiany materii płodu. Nie przepuszcza ono insuliny, natomiast umożliwia swobodne przejście do płodu glukozy. Dlatego wartość glikemii u matki reguluje glikemię u płodu. Podwyższenie stężenia glukozy we krwi matki powoduje hiperglikemię u płodu ze wszystkimi jej konsekwencjami, takimi jak stymulacja wydzielania insuliny przez trzustkę płodu i w efekcie hiperinsulinemia płodowa. Prowadzi to do znacznego wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, większego niż to odpowiada wiekowi płodowemu (LGA, *large for gestational age*) i znaczniejszej masy jego ciała, czyli makrosomii. W efekcie powoduje to niekorzystną sytuację porodową przyczyniającą się do urazowości płodu, często jeszcze niedojrzałego. Po porodzie często może dochodzić do hipoglikemii u noworodka przystosowanego do wysokiej glikemii matczynej [4, 5].

### Leczenie cukrzycy u ciężarnych

Wyrównanie cukrzycy w ciąży jest kluczowym warunkiem dobrej kontroli glikemii u płodu, a co się z tym wiąże — uniknięcia wad wrodzonych płodu i konsekwencji związanych z hiperinsulinemią płodową. Z tego

powodu kryteria wyrównania cukrzycy u ciężarnych są bardzo restrykcyjne. Według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego stężenie hemoglobiny glikowanej u ciężarnej nie powinno przekraczać 6,1%, a wahania glikemii nie powinny przekraczać 60–90 mg/dl na czczo i maksymalnej glikemii po posiłku 120 mg/dl, ponadto w godzinach 2.00–4.00 glikemia powinna wynosić > 60 mg/dl [6]. Bardzo ważne jest też wyrównanie glikemii w okresie przedciążowym u pacjentek już chorujących na cukrzycę oraz wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet zachodzących w ciążę w warunkach niestwierdzonej jeszcze cukrzycy.

Leczenie cukrzycy przedciążowej u pacjentek z cukrzycą typu 1, a więc dotychczas otrzymujących insulinę, polega na kontynuowaniu terapii wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny metodą basal-bolus lub wprowadzeniu albo kontynuowaniu podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej. Podczas ciąży należy liczyć się ze zwiększeniem zapotrzebowania na insulinę i dopasowywać dawkę do wzrastającej glikemii [7]. Ponieważ coraz częściej spotyka się zachodzące w ciążę pacjentki z cukrzycą typu 2, należy pamiętać o konieczności przejścia z ewentualnej terapii doustnej na leczenie insuliną u tych chorych, najlepiej jeszcze w okresie planowania ciąży. Również i w tej grupie należy liczyć się ze wzrostem zapotrzebowania na insulinę w miarę zaawansowania ciąży.

Cukrzycę ciążową wykrywa się w okresie istniejącej ciąży u pacjentek dotychczas nie chorujących na cukrzycę, w związku z tym należy ją wykrywać w sposób czynny, zgodnie z przyjętym algorytmem [6]. Po rozpoznaniu cukrzycy ciążowej, czyli każdego zaburzenia gospodarki węglowodanowej w ciąży, przez krótki okres 7–10 dni stosuje się leczenie dietetyczne, a następnie, jeśli nie doprowadza ono do spełnienia kryteriów wyrównania, wdraża się insulinoterapię, także metodą basal-bolus [8].

Podstawową metodą insulinoterapii u kobiet w ciąży jest metoda intensywna basal-bolus, jak wspomniano, albo przy stosowaniu wielokrotnych iniekcji, albo, coraz częściej, uważana za równorzędną, a jednocześnie wygodniejszą, metoda podskórnego wlewu insuliny [9]. W obu tych metodach można stosować insulinę ludzką w postaci krótkodziałającej lub analog szybko działający i insulinę NPH jako podstawę. Obecnie w leczeniu cukrzycy są do dyspozycji trzy analogi szybko działające: lispro (Humalog®), aspart (NovoRapid®) i insulina glulizynowa (Apidra®). Cechy kliniczne insuliny ludzkiej i analogów szybko działających przedstawiono w tabeli 1. Jak z niej wynika, analogi szybko działające wcześniej niż insulina ludzka wywołują efekt hipoglikemiczny i trwa on krócej. Daje to możliwość bardziej

Tabela 1. Insuliny ludzkie i analogi szybko działające (na podstawie [7], zmodyfikowane)

Insulina	Początek działania [min]	Szczyt działania [min]	Czas działania [godz.]
Ludzka	30–60	90–120	5–12
Lispro	10–15	30–60	3–4
Aspart	10–15	40–50	3–5
Glulizynowa	10–15	55	3–5
NPH	60–120	240–480	10–20

Tabela 2. Kategorie bezpieczeństwa stosowania leków u kobiet w ciąży według Amerykańskiej Agencji ds. Leków i Żywności (FDA) (na podstawie [7, 13, 34], zmodyfikowane)

Kategoria	Opis
A	Dobrze kontrolowane badania przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leku na płód
B	Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwości dla płodu, jednak brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych
C	Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych, jednak efekty uboczne wykazano w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach lub odpowiednie i dobrze kontrolowane badania u ciężarnych nie wykazały ryzyka dla płodu, jednak efekty uboczne wykazano w badaniach na zwierzętach; leki te można podawać tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu
D	Ryzyko dla płodu wykazano w odpowiednich, dobrze kontrolowanych badaniach lub w badaniach obserwacyjnych u ciężarnych. Leki tej kategorii można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki jedynie wtedy, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być zastosowane lub nie są skuteczne
X	Udokumentowane działanie szkodliwe na płód u ludzi i ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści; leki bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiety ciężarnej
N	Lek nie klasyfikowany przez FDA

skutecznego opanowania glikemii poposiłkowej [3, 10]. Do utrzymania prawidłowej glikemii w czasie ciąży, a tym samym stworzenia warunków prawidłowego rozwoju płodu, niezbędne jest opanowanie hiperglikemii na czczo i po posiłku. Szybko działające analogi insuliny uzyskane metodą rekombinacji genetycznej spełniają te warunki [7]. Z tabeli 1 wynika też, że chociaż wszystkie trzy analogi wykazują szybkie działanie hipoglikemizujące i posiadają bardzo podobne profile farmakodynamiczne i farmakokinetyczne, to różnią się w szczegółach działania. Insulina aspart w porównaniu z insuliną lispro ma nieco dłuższy czas do wystąpienia szczytu działania [11, 12]. Również insulina glulizynowa przy czasie 55 minut osiąga nieco później szczyt działania. Istotnym zagadnieniem jest jednak bezpieczeństwo stosowania analogów szybko działających u kobiet w ciąży, aby bez problemów można było wykorzystać ich korzystne działania farmakodynamiczne przy obniżaniu glikemii w intensywnej insulinoterapii.

### Bezpieczeństwo szybko działających analogów insuliny u kobiet w ciąży

Ze względu na specyfikę sytuacji ciężarnej, w której bezpieczeństwo stosowania leków dotyczy zarówno matki, jak i płodu, istnieją specjalne zasady określania bezpieczeństwa podawania leków kobietom w ciąży. Najbardziej precyzyjnie określają to reguły opublikowane przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Przedstawiono je w tabeli 2 [7, 13, 34]. Z tabeli tej wynika, że ocena leków stosowanych u kobiet w ciąży powinna uwzględniać wymienione kategorie oraz omówione poniżej badania i metaanalizy i że bezpieczeństwo leków należy oceniać właśnie pod kątem opisanej klasyfikacji. Informacje na temat bezpieczeństwa leków w ciąży zawarte w charakterystykach produktów leczniczych zatwierdzanych przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*), a więc obowiązujących również w Polsce, mają charakter bardziej opisowy.

Przy omawianiu bezpieczeństwa i skuteczności szybko działających analogów insuliny istotne kwestie to skuteczność hipoglikemizująca w porównaniu z insuliną ludzką, porównanie poszczególnych analogów oraz ewentualne występowanie działań niepożądanych w postaci wad wrodzonych czy makrosomii lub innych nieprawidłowości. Analizując skuteczność metaboliczną w cukrzycy ciążowej, wykazano skuteczniejsze obniżenie HbA<sub>1c</sub> przy zastosowaniu lispro w porównaniu z insuliną ludzką w publikacji Bhattacharyya i wsp. ( $p < 0,05$ ) [14] i Aydin i wsp. ( $p = 0,013$ ) [15]. W odniesieniu do cukrzycy przedciążowej w szeregu badań wykazano taką samą skuteczność w obniżaniu HbA<sub>1c</sub> insuliny lispro, jak i insuliny ludzkiej [14–17], a w badaniu Lapolla i wsp. w pierwszym trymestrze stwierdzono większe obniżenie HbA<sub>1c</sub> przy stosowaniu lispro przy wyrównaniu się skuteczności w późniejszym okresie ciąży [18]. Również metaanaliza oparta na trzech badaniach nie wykazała znamienych różnic pomiędzy badanymi insulinami w wyrównaniu metabolicznym, jak i innych parametrach dotyczących ciąży, jak ryzyko rzucawki, cięcia cesarskiego czy nadciśnienia [19].

Kluczowymi wskaźnikami oceny bezpieczeństwa podczas ciąży są analizy ryzyka wystąpienia wad wrodzonych i/lub makrosomii u płodu. W metaanalizie opartej na 27 publikacjach porównujących lispro i insulinę ludzką, w tym także kazuistycie, przy analizie 13 prac dotyczących cukrzycy przedciążowej nie wykazano znamienych różnic w występowaniu wad wrodzonych oraz częstości poronień samoistnych [20]. Podczas analizy cukrzycy ciążowej również nie stwierdzono różnic w częstości wad wrodzonych przy wykazaniu mniej częstych, ale nieznamienne, wad u leczonych lispro [20]. W kolejnej metaanalizie, w której spośród 19 przejranych publikacji uwzględniono tylko 4, również nie stwierdzono, analizując ostatecznie 1–3 prac, żadnych znamienych różnic w przypadku cukrzycy typu 1 w odniesieniu do poronień, masy urodzeniowej, wad wrodzonych, hipoglikemii i śmiertelności okołoporodowej [19]. Jedynie w ocenie wielkości płodu w odniesieniu do wieku płodowego (LGA) na podstawie 3 publikacji wykazano zwiększenie tego parametru przy stosowaniu insuliny lispro [19]. Nie można tego zjawiska łączyć z gorszą kontrolą metaboliczną, ponieważ takiej nie stwierdzono, a raczej z innymi nieanalizowanymi czynnikami, jak palenie czy szybszy przyrost masy ciała [21]. W metaanalizach nie wykazano różnic w zakresie występowania retinopatii [20]. Również taki parametr bezpieczeństwa, jak częstość hipoglikemii u matki i u noworodków, nie różnił się w materiale cytowanych analiz przy porównaniu insuliny lispro i insuliny ludzkiej [19, 20].

W odniesieniu do insuliny aspart nie wykazano w cukrzycy ciążowej niekorzystnego wpływu na przebieg

ciąży [22]. Przeprowadzono 2 badania prospektywne wieloosrodkowe kontrolowane z zastosowaniem insuliny aspart u odpowiednio 322 i 27 ciężarnych kobiet z cukrzycą, nie wykazując niekorzystnego wpływu analogu na stan matki i płodu [23, 24]. Jednak jak wynika z zapisu w zatwierdzonej przez FDA informacji na temat przepisywania insuliny aspart (na tamtejszym rynku noszącej nazwę NovoLog®), w pierwszym ze wspomnianych badań spośród 322 uczestniczących kobiet 2/3 w momencie rozpoczęcia badania było już w ciąży. Ponieważ tylko 1/3 została włączona do badania przed zajściem w ciążę, badanie nie było wystarczająco duże, by ocenić ryzyko rozwoju wad wrodzonych [25].

W przypadku insuliny glulizynowej brak w obecnie dostępnym piśmiennictwie danych z badań dotyczących jej stosowania u kobiet w ciąży [7].

Podsumowując prace oceniające bezpieczeństwo szybko działających analogów insuliny w ciąży, należy podkreślić dużą liczbę prac analizujących lispro, sugerujących, że stosowanie tego analogu u kobiet w ciąży jest całkowicie bezpieczne. Podobne, ale oparte na mniejszej liczbie publikacji, są dane o bezpieczeństwie insuliny aspart, choć w tym przypadku przeprowadzono 2, wspomniane wyżej, badania prospektywne. Na tej podstawie FDA zakwalifikowała insuliny lispro i aspart do grupy bezpieczeństwa B („brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych, jednak badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwości dla płodu”), a insulinę glulizynową do kategorii C. Co ciekawe, również w przypadku rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, szeroko stosowanej do leczenia cukrzycy podczas ciąży, FDA przyznało kategorię bezpieczeństwa B. Brak niekorzystnych doniesień o stosowaniu lispro i aspart pozwala podsumować ich skuteczność i bezpieczeństwo jako umożliwiających alternatywne stosowanie w zestawieniu z insuliną ludzką i brak konieczności ewentualnego przestawiania pacjentek z leczenia analogami w momencie zajścia w ciążę.

Warto w tym miejscu wskazać na stanowiska prezentowane w poszczególnych zaleceniach dotyczące leczenia cukrzycy u kobiet w ciąży. W rekomendacjach Grupy Uzgodnieniowej, na które powołuje się w swoich zaleceniach Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA), nie ma przeciwwskazań do stosowania szybko działających analogów insuliny [26]. Zalecenia brytyjskie (NICE, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) mówią o korzyściach podawania analogów insuliny lispro i aspart kobietom w ciąży i zalecają wręcz ich stosowanie, a wybór leczenia hipoglikemizującego w cukrzycy ciążowej powinien, zgodnie z tymi zaleceniami, opierać się na spodziewanych korzyściach takiego leczenia. NICE podkreśla również fakt, że w badaniach dotyczących analogów

lispro i aspart nie wykazano żadnych niekorzystnych działań zarówno dla matki, jak i dla płodu [27]. Również Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca stosowanie analogów szybko działających [6].

### Rejestracja szybko działających analogów insuliny u ciężarnych z cukrzycą w Polsce

W świetle publikacji i na podstawie cytowanych zaleceń należy stwierdzić, że analogi insuliny lispro i aspart stanowią bezpieczne, korzystne metabolicznie rozwiązanie w leczeniu cukrzycy przedciążowej i cukrzycy ciąży. Analogi szybko działające, podobnie jak wszystkie inne leki, posiadają „Charakterystykę produktu leczniczego”, która stanowi podstawę zapisu rejestracyjnego. W charakterystyce produktu leczniczego insuliny lispro (Humalog®) w punkcie 4.1 czytamy, że jest on wskazany do leczenia cukrzycy u osób dorosłych i dzieci, wymagających stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy. Jest też wskazany do wstępnej stabilizacji cukrzycy [28]. Warto zwrócić uwagę na określenie w charakterystyce tego leku, że zarejestrowanym wskazaniem do jego stosowania jest cukrzyca, bez podania jej typu. Należy przez to rozumieć, że zarejestrowane wskazania dotyczą wszystkich form tej choroby, a więc cukrzycy typu 1, cukrzycy typu 2 oraz zgodnie z obecnie obowiązującą klasyfikacją cukrzycy według WHO [29, 30] tak zwanej cukrzycy o znanej etiologii oraz czwartej wydzielonej postaci cukrzycy, jaką jest cukrzyca ciążowa, o ile w przypadku tych postaci cukrzycy wymagane jest zastosowanie insuliny do uzyskania prawidłowej homeostazy glukozy. W tym kontekście warto jeszcze raz podkreślić, że określenie cukrzyca przedciążowa dotyczy zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2, czyli najczęstszych sytuacji klinicznych, w których na podstawie charakterystyki produktu leczniczego istnieją wskazania do stosowania insuliny lispro. W punkcie 4.3 charakterystyki produktu, mówiącym o przeciwwskazaniach, ciąża nie jest wymieniona. Natomiast w punkcie 4.6 tej charakterystyki mówiącym o ciąży i laktacji stwierdza się, że dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie tego preparatu na przebieg ciąży, stan zdrowia płodu i noworodka. Wykazano to zresztą powyżej na podstawie cytowanych badań. W tym punkcie charakterystyki produktu znajduje się natomiast szczegółowa informacja, analogiczna jak w przypadku innych insulin, jak dawkować lek w czasie ciąży i po porodzie [28]. Tak więc w odniesieniu do Humalogu® w charakterystyce produktu (która jest tożsama z zapisami rejestracyjnymi) zawarta jest możliwość stosowania preparatu u ciężarnych z cukrzycą wszelkich odmian i wynikające stąd szczegółowe wytyczne dotyczące jego podawania w czasie ciąży.

W charakterystyce produktu leczniczego aspart (NovoRapid®) obowiązującej w Polsce dodatkowo wprost wyspecyfikowano możliwość stosowania w ciąży, opierając się na wspomnianych 2 kontrolowanych badaniach prospektywnych [23, 24], chociaż zapis o wskazaniu do stosowania we wszystkich typach cukrzycy już i tak zawierał taką możliwość [31].

W charakterystyce insuliny glulizynowej (Apidra®) uwzględniono zapis o braku wystarczających danych na temat stosowania w ciąży, zalecając ostrożność w zapisywaniu leku kobietom w ciąży [32].

Można więc określić niejako hierarchię zapisów rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania analogów insuliny u kobiet w ciąży w następujący sposób:

- insulina aspart nie jest przeciwwskazana w ciąży i istnieją dwa prospektywne badania wskazujące na jej bezpieczeństwo, co przełożyło się na zapis w charakterystyce produktu, iż może być ona stosowana u kobiet w ciąży;
- z insuliną lispro przeprowadzono bardzo dużo badań retrospektywnych i długoletnich obserwacji dotyczących jej stosowania u kobiet w ciąży z cukrzycą, co przełożyło się na zapis w charakterystyce produktu, iż dane nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lispro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka;
- insulina glulizynowa nie posiada w charakterystyce produktu zapisu o następstwach jej stosowania w ciąży i zawiera informację, że brakuje wystarczających danych dotyczących podawania insuliny glulizynowej kobietom w ciąży, co nakazuje ostrożność w przypadku stosowania leku w tej grupie pacjentek.

### Wnioski dotyczące refundacji szybko działających analogów insuliny dla ciężarnych

W Polsce nowa ustawa refundacyjna, która obowiązuje od początku 2012 roku, wprowadziła powiązanie między zapisami w charakterystyce produktu leczniczego a kategorią dostępności refundacyjnej. W przypadku Humalogu®, który znajduje się na liście refundacyjnej jako „Insulinum lispro, injectio neutralis”, roztwór do wstrzykiwań 100 j.m./ml w grupie limitowej 14.1 „Hormony trzustki —insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”, lek ten objęty jest refundacją we wskazaniu określonym jako „Cukrzyca” [33]. Z zapisu tego wynika jednoznacznie, że Humalog może być stosowany jako lek refundowany we wszystkich postaciach cukrzycy, a więc także u pacjentek z cukrzycą przedciążową (tak w typie 1, jak i w typie 2) oraz u pacjentek z cukrzycą ciążową. Refundacja Humalogu®, podobnie

jak NovoRapidu<sup>®</sup>, nie jest w ciąży ograniczona żadnym zapisem w charakterystyce produktu leczniczego, ponieważ w odniesieniu do obu preparatów istnieje wiele przekonujących dowodów z badań klinicznych co do ich skuteczności i bezpieczeństwa u ciężarnych (zarówno w odniesieniu do matki, jak i płodu), co przełożyło się na zapisy rejestracyjne.

## Podsumowanie

Aktualnie obowiązujące w Polsce zapisy rejestracyjne (charakterystyki produktów leczniczych) wskazują, że insuliny aspart, lispro i glulizynowa są zarejestrowane we wszystkich typach cukrzycy i nie zabraniają jednoznacznie stosowania żadnej z nich u kobiet ciężarnych. Jednocześnie informują o różnym stanie wiedzy na temat bezpieczeństwa podawania poszczególnych analogów kobietom w ciąży. Wydaje się, że bezpieczeństwo stosowania insuliny aspart i lispro jest dobrze potwierdzone, przy czym w przypadku insuliny aspart przeprowadzono duże, randomizowane badanie prospektywne [23], a w odniesieniu do insuliny lispro na jej bezpieczeństwo wskazuje duża liczba badań obserwacyjnych (podsumowanych w przeglądach systematycznych i metaanalizach) [19, 20]. Brak danych z badań z zastosowaniem insuliny glulizynowej nie pozwala na ocenę jej bezpieczeństwa u kobiet w ciąży.

## PIŚMIENICTWO

- Engelgau M.M., Herman W.H., Smith P.J., German R.R., Aubert R.E. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the US 1988. *Diabetes Care* 1995; 18: 1029–1033.
- Yang J., Cummings E.A., O'Connell C., Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstetr. Gynecol.* 2006; 108: 644–650.
- De Veciana M.D., Major C.A., Morgan M.A. i wsp. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1237–1241.
- Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 2000; 43: 283–297.
- Baxley E.G., Gobbo R.W. Shoulder dystocia. *Am. Fam. Phys.* 2004; 69: 1707–1714.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetol. Klin.* 2012; 1 (supl. A).
- Trujillo A.L. Insulin analogs and pregnancy. *Diabetes Spect.* 2007; 20: 94–101.
- Wójcikowski C., Wender-Ożegowska E., Cypryk K. Cukrzyca i ciąża. W: Sieradzki J. (red.) *Cukrzyca. Kompendium*. Via Medica, Gdańsk 2009; 261–297.
- Cyganek K., Hebda-Szydło A., Katra B. i wsp. Glycemic control and selected pregnancy outcomes in type 1 diabetes women on continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections: the significance of pregnancy planning. *Diabetes Technol. Therapeut.* 2010; 12: 1–7.
- Manderson J.G., Patterson C.C., Hadden D.R., Traub A.I., Leslie H., McCance D.R. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2003; 189: 507–512.
- Plank J., Wutte A., Brunner G. i wsp. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2053–2057.
- Homko C., Deluzio A., Jimenez C., Kolaczynski J.W., Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003; 26: 2027–2031.
- Food and Drug Administration. Federal Register /Vol. 73, No. 104 /Thursday, May 29, 2008.
- Bhattacharyya A., Brown S., Hughes S., Vice P.A. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q. J. Med.* 2001; 94: 255–260.
- Aydin Y., Berker D., Direktör N. i wsp. Is insulin lispro safe in pregnant women: does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 444–448.
- Cypryk K., Sobczak M., Pertyńska-Marczewska M. i wsp. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med. Sci. Mon.* 2004; 10: P129–P132.
- Durnwald C.P., Landon M.B. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2008; 21: 309–313.
- Lapolla A., Dalfrà M.G., Spezia R. i wsp. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol.* 2008; 45: 61–66.
- Gonzalez-Blanco C., Chico-Ballesteros A., Gich-Saladich I., Corcoy-Pla R. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Tech. Therap.* 2011; 13: 907–911.
- Edson E.J., Bracco O.L., Vambergue A., Koivisto V. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocrine Prac.* 2010; 16: 1020–1027.
- Evers I.M., de Valk H.W., Mol B.W., ter Braak E.W., Visser G.H. Macrosomia despite good glycaemic control in type 1 diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45: 1484–1489.
- Cheung N.W. The management of gestational diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5: 153–164. Epub 2009 Apr 8.
- Mathiesen E.R., Kinsley B., Amiel S.A. i wsp. Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776.
- Pettitt D.J., Ospina P., Kołaczyński J., Jovanovic L. Comparison of an insulin analogue, insulin aspart, and regular human insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 183–186.
- NovoLog<sup>®</sup> prescribing information: <http://www.novo-pi.com/novolog.pdf> (accessed on Sept 10, 2012).
- Kitzmiller J.L., Block J.M., Brown F.M. i wsp. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060–1079.
- NICE Guidelines — Diabetes in pregnancy 2007.
- Charakterystyka produktu leczniczego Humalog 04/2011.
- WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva 1999.
- Sieradzki J. Podział i diagnostyka cukrzycy. W: Sieradzki J. (red.) *Cukrzyca. T. 1*. Via Medica, Gdańsk 2006; 142–150.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego NovoRapid, 08/2012.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Apidra, 04/2012.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.49.
- Szałek E., Grześkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży (Safety of pharmacotherapy during pregnancy). *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 109–115.