REVIEW

Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения гестационного сахарного диабета: современный взгляд на проблему

© Сазонова А.И., Есаян Р.М., Колегаева О.И., Гарданова Ж.Р.

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, г. Москва

Исторически лечение гестационного сахарного диабета проводилось лишь двумя методами: немедикаментозным – изменение образа жизни (диетотерапия и физические нагрузки), и инсулинотерапия в случае неэффективности первого. Однако в последние годы во всем мире активно обсуждается возможность применения альтернативных способов терапии, а именно – пероральных сахароснижающих препаратов. Из всех имеющихся в арсенале эндокринологов пероральных сахароснижающих препаратов наибольший интерес представляет метформин. Метформин является препаратом, снижающим инсулинорезистентность, которая является характерной для гестационного периода и считается одним из основных механизмов развития нарушений углеводного обмена во время беременности. Наибольшие опасения при применении метформина во время беременности вызывает тот факт, что он практически в неизмененном виде проходит через плаценту в кровь плода. Это является главной причиной того, что во многих странах мира и в России, в соответствии с консенсусом по ведению гестационного сахарного диабета (2012), применение сахароснижающих препаратов относят к запрещенному во время беременности методу лечения.

Ключевые слова: *метформин; гестационный сахарный диабет; беременность*

Efficacy and safety of metformin for the treatment of gestational diabetes: a new approach to the problem

Sazonova A.I., Esayan R.M., Kolegaeva O.I., Gardanova Z.R.

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Historically, the following two methods were used to treat gestational diabetes mellitus: non-medical life-style interventions (diet and increased physical activity) and insulin treatment when other interventions were not effective. The possibility of alternative types of treatment such as oral anti-diabetic drugs has been the source of debate in recent years. Metformin is an oral anti-diabetic drug that reduces insulin resistance, which is common during gestation and is considered one of the main pathways of glucose metabolism alteration during pregnancy.

The main concern is that metformin can cross the placenta and is found unchanged in foetal blood. This is the reason why oral anti-diabetic drugs are contraindicated during pregnancy in many countries, including Russia (according to the 2012 Russian recommendations for gestational diabetes treatment).

In recent years, many studies investigating the safety and efficacy of metformin for maternal and foetal health have been published. We will review recent randomized clinical trials and discuss new international clinical recommendations (FIGO, 2015) and new opportunities for gestational diabetes mellitus treatment.

Keywords*: metformin; gestational diabetes mellitus; pregnancy*

CC BY-NC-SA 4.0

Выбор лекарственных препаратов во время беременности всегда представляет сложную задачу, в основном, вследствие морально-этических аспектов. Вместе с тем, в последние десятилетия расширился круг соматических заболеваний, при которых стало возможным наступление и пролонгирование беременности. Среди эндокринной патологии одна из наиболее часто встречающихся проблем во время беременности – это гипергликемия. По данным Международной Диабетической Федерации, каждый шестой новорожденный (16,8%) появляется на свет у женщины с гипергликемией во время беременности. Всего 16% из этих случаев приходится на предшествующий беременности сахарный диабет 1 или 2 типа, в то время как большин-

© Russian Association of Endocrinologists, 2016
Received: 19.02.2016 Accepted: 04.04.2016
Сахарный диабет. 2016;19(2):164-170 DOI: 10.14341/DM2004126-29 Diabetes Mellitus. 2016;19(2):164-170

ство случаев – это гестационный сахарный диабет (ГСД). Частота встречаемости ГСД коррелирует со все возрастающей во всем мире распространенностью ожирения, нарушения толерантности к углеводам и сахарного диабета 2 типа (СД2), в том числе у женщин репродуктивного возраста. Более того, в то время, как возраст дебюта патологии углеводного обмена все больше снижается, возраст наступления беременности, наоборот, возрастает. Все это приводит к тому, что все больше женщин, вступающих в беременность, имеют факторы предрасположенности к гестационной гипергликемии [1].

С учетом полученных результатов HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) исследования [2], в последнее десятилетие, как во многих странах мира, так и в России, были пересмотрены и существенно снижены критерии диагностики ГСД [3]. Это привело к тому, что число ранее не выявляемых случаев ГСД стало крайне велико. Ряд исследователей, как, например, указано в последних рекомендациях NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) [4], предлагают намеренно завышать критерии диагностики ГСД, в связи с экономической неготовностью органов здравоохранения справляться с потоком пациенток, выявленных благодаря более строгим критериям.

Столь высокая распространенность ГСД требует тщательного анализа не только методов диагностики, но и доступных и безопасных методов лечения этого заболевания. До сих пор единственным изученным методом лечения ГСД, помимо диетических мероприятий, была инсулинотерапия. Этот выбор, в основном, базировался на соотношении эффективности и безопасности, а также на отсутствии хорошо изученной альтернативы.

Вместе с тем, несмотря на все положительные свойства, инсулинотерапия имеет и ряд ограничений: экономический аспект, необходимость обучения пациенток и частого динамического наблюдения, низкая комплаентность пациенток вследствие необходимости инъекций и многократного измерения гликемии, риск гипогликемии. Идеальным решением этих ограничений была бы возможность назначения пероральных сахароснижающих препаратов. В связи с тем, что основным патогенетическим механизмом ГСД является инсулинорезистентность, при рассмотрении возможности пероральной сахароснижающей терапии на передний план выходят инсулиносенситайзеры, и в частности препараты метформина. До недавнего времени беременность и лактация являлись противопоказаниями к назначению метформина. Однако в настоящее время проведено множество исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности метформина при беременности, накоплен опыт применения препарата на самых ранних сроках гестации – у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) при несвоевременной отмене, получены первые данные о состоянии здоровья детей в возрасте от 1 до 8 лет, находившихся под действием метформина внутриутробно. Действительно ли в скором будущем нас ожидает прорыв в диабетологии и пересмотр имеющихся рекомендаций? Или пока еще преждевременно говорить о безопасности таблетированной терапии ГСД при беременности? Именно обсуждению этих вопросов посвящен данный обзор литературы.

Исторические данные применения метформина

Открытие метформина. Описание молекулы

Историю применения метформина (диметилбигуанида) для лечения СД можно проследить вплоть до эпохи Средневековья, когда экстракты растения *Galega officinalis* (козлятника лекарственного) использовались в медицине для лечения «сахарного мочеизнурения». Исследования, выполненные в конце 1800-х гг., показали, что *Galega officinalis* содержит большое количество гуанидина и галегина – веществ, эффективность которых в отношении сахароснижающего действия у животных была доказана в 1918 г. в работе Watanabe. В 1929 г. были синтезированы первые бигуаниды – менее токсичные аналоги гуанидина. В 1956 г. французским ученым Sterne в качестве наиболее эффективного бигуанида был выбран диметилбигуанид (метформин) и назван «Глюкофаж» (Glucophage – «поедатель глюкозы»). Чуть позднее, в 1957–58 гг., были также описаны фенформин и буформин, обладавшие еще большей сахароснижающей активностью, однако в связи с большей токсичностью и способностью вызывать лактацидоз эти два препарата в настоящее время не применяются [5].

Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК) – фермент печени, который играет важную роль в сигнальных путях инсулина и метаболизме глюкозы и жиров [6]. Активация АМФК приводит как к подавлению глюконеогенеза в печени, так и к увеличению чувствительности тканей к инсулину, усилению периферического и скелетно-мышечного захвата глюкозы (путем фосфорилирования фактора GLUT-4), повышению окисления жирных кислот и уменьшению всасывания глюкозы из желудочно-кишечного тракта [6].

Молекула метформина представляет собой небольшое положительно заряженное соединение, которое свободно проникает сквозь плаценту с помощью органических катионных транспортеров [7]. Именно высокая проницаемость фетоплацентарного барьера для метформина и является основным источником опасений в плане токсического влияния препарата на плод.

Первые исследования, вызвавшие опасения в применении метформина

Первые исторические данные по использованию метформина при беременности появились еще в 1970–80-х гг. в Южной Африке, где было показано, что у беременных с ГСД и СД2 на фоне лечения пероральными сахароснижающими препаратами перинатальная смертность была ниже, чем без лечения вообще, однако она была выше, чем в общей популяции [8]. Далее подобных исследований не проводилось вплоть до 1994 г., когда в исследовании на животных была показана высокая эмбриотоксичность фенформина (предшественника

Таблица 1

Результаты сравнения метформина и инсулинотерапии при ГСД по результатам крупнейших РКИ [24, адаптировано и дополнено]

Автор	Год	Регион	Количество пациентов	Результаты сравнения групп на метформине и на инсулине
Rowan J.A., et al. (MIG study)	2008	Австралия, Н.Зеландия	733	На метформине реже гипогликемия (p=0,008), но чаще преждевременные роды (p=0,04). Метформин в 46% неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Ijas H., et al.	2011	Финляндия	97	Разницы в исходах нет
Niromanesh S., et al.	2012	Иран	160	На метформине меньше материнский набор массы тела и меньше антропометрические данные у новорожденных
Hassan J.A., et al.	2012	Пакистан	150	Вес при рождении одинаков, но на метформине макросомия реже (p<0,05), реже необходимость в реанимационных мероприятиях
Tertti K., et al.	2013	Финляндия	217	Разницы в исходах нет. Метформин в 20,9% неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Spaulonci C.P., et al.	2013	Бразилия	94	В группе метформина: ниже уровень базальной (p=0,042) и постпрандиальной гликемии (p=0,02); меньше набор массы тела у матери (p=0,002); реже неонатальная гипогликемия (p=0,032). Метформин в 26,8% неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Ruholamin S., et al.	2014	Иран	119	Разницы в исходах нет
Ainuddin J., et al.	2015	Пакистан	150	В группе метформина меньше набор массы тела у матери (p<0,000), реже преэклампсия, ниже масса тела при рождении (p<0,01), лучше неонатальные прогнозы. Метформин в 42,7% неэффективен в виде монотерапии, требуется дополнительное назначение инсулина
Beyuo T., et al.	2015	Африка	104	В группе метформина ниже уровень постпрандиальной гликемии (p=0,004)

метформина), а также негативное влияние самого метформина на позднее закрытие нервной трубки [9].

В 2000 г. в поддержку точки зрения об опасности метформина были опубликованы результаты обсервационного исследования Hellmuth E. и соавт., которые показали гораздо более высокую распространенность преэклампсии (p<0,001) и перинатальной смертности (p<0,02) при применении метформина у женщин с ГСД и предсуществующим СД по сравнению с группой на инсулинотерапии [10]. Несмотря на явные ограничения в последнем исследовании, включавшем смешанную выборку по сахарному диабету и не имевшем полноценной группы контроля, все эти данные привели к определенным опасениям в плане назначения метформина при беременности.

Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы

Рандомизированные контролируемые исследования по изучению безопасности и эффективности метформина

Начиная с 2002 г., в литературе стали вновь появляться противоположные данные исследований, которые показали не только отсутствие тератогенности препарата, но и его положительное влияние на снижение риска мальформации при рождении [11, 12]. До 2008 г. было проведено всего два небольших рандомизированных клинических исследования (РКИ), также показавших благоприятные эффекты метформина при ГСД на материнские и неонатальные исходы [13, 14].

Непревзойденным по объему и полученным результатам до настоящего времени остается проспективное рандомизированное исследование Rowan J.A. и соавт. – MIG, 2008 (Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes), сравнившее метформин с инсулинотерапией при лечении ГСД (n=733) [15]. MIG было запланировано, прежде всего, с целью уточнения вопроса о неонатальных рисках применения метформина при беременности, который не мог не тревожить клиницистов благодаря предшествующим работам. Поэтому именно неонатальные, а не материнские исходы являлись главной целью изучения, хотя и последние очень подробно изложены в результатах работы. Полученные в ходе исследования данные четко указывают на отсутствие увеличения риска неонатальных осложнений при лечении ГСД метформином. Кроме того, отмечен более низкий процент развития тяжелой неонатальной гипогликемии на метформине по сравнению с инсулином, хотя в целом неонатальная гипогликемия развивалась с той же частотой. Ожидаемым результатом стала большая приверженность лечению в группе метформина (76% vs 27%, p<0,001). Однако неожиданным и отрицательным результатом стала несколько большая частота преждевременных родов (ранее 37 недель) в группе метформина по сравнению с инсулином (p=0,04). И хотя связь преждевременных родов с ятрогенным влиянием не была доказана, а также не было получено ухудшения со стороны неонатальных прогнозов, этот фактор до сих пор нуждается в уточнении.

Еще одним не самым благоприятным результатом явилась недостаточная эффективность монотерапии

Таблица 2

Сравнение исходов при применении метформина по сравнению с инсулином по данным метаанализов [24, адаптировано, дополнено]

	Материнские исходы	Неонатальные исходы			
Метаанализ	Увеличение веса	Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ)	Неонатальная гипогликемия	Преждевременные роды	Вес, макросомия
Gui J., et al., 5 РКИ	Меньше при метформине, p=0,003	ГАГ реже при метформине, p=0,02	Сопоставимы	Чаще при метформине, p=0,01	Сопоставимы
Su D.F., et al., 6 РКИ	Меньше при метформине, p=0,01	Сопоставимы	Реже при метформине	Чаще при метформине	Сопоставимы
Li G., et al., 2015, 11 РКИ	Меньше при метформине, p=0,0001	ГАГ реже при метформине, p=0,02	Реже при метформине, p=0,001	Чаще при метформине, p=0,03	Меньше при метформине, p=0,04
Zhao L., et al., 2015, 8 РКИ	Сопоставимы	ГАГ реже при метформине (относительный риск 0,54)	Сопоставимы	Сопоставимы	Сопоставимы

метформином, которая, несмотря на применение таких высоких доз, как 2000 мг/сут, в 46% приводила к необходимости дополнительного назначения инсулина для достижения целевых показателей углеводного обмена. Те, кто нуждался в дополнительном назначении инсулина, обычно имели более высокие исходные показатели гликемии, больший ИМТ и/или историю ранее имевшегося ГСД. Вместе с тем, при сравнении групп на инсулине + метформине с группой только на инсулинотерапии было показано, что первые получали меньшие суточные дозы инсулина (медиана 42 Ед/сут vs 50 Ед/сут), у них была меньшая прибавка массы тела за беременность. В целом, это исследование достоверно доказало эквивалентность метформина с инсулином по безопасности в плане краткосрочных материнских и неонатальных прогнозов.

После исследования MIG было опубликовано множество РКИ, посвященных сравнению метформина с инсулином, которые в большинстве своем подтвердили данные MIG [16–23]. Единственным ключевым отличием стало отсутствие тенденции к преждевременному родоразрешению в группе пациенток на метформине, которое было показано в MIG. Одно из исследований (Ainuddin J., и соавт.) [22] продемонстрировало снижение риска развития преэклампсии, что опровергло ранее полученные результаты Hellmuth E. и соавт., которые вызывали много вопросов у клиницистов (табл. 1).

Метаанализы

По результатам проведенных РКИ, за последние годы появилось несколько метаанализов [25–28], подводящих итог сравнению материнских и неонатальных исходов при применении метформина против инсулина (табл. 2). Они показали, что по материнским исходам группы были сопоставимы по достижению гликемического контроля, однако на метформине, в среднем, отмечалась меньшая прибавка массы тела, ниже риск развития гестационной артериальной гипертензии (при сравнимом риске развития преэклампсии). Из неонатальных исходов следует отметить низкий риск развития гипогликемии в первые сутки после рождения, однако риск преждевременных родов был несколько выше (по всей видимости, это связано с включением в метаанализы такого крупного исследования, как MIG, т.к. другие работы не показали подобного эффекта).

Метформин является не единственным пероральным сахароснижающим препаратом, предлагаемым в рамках лечения ГСД. Поэтому существует ряд исследований, где сравнивались не только метформин с инсулином, но и препараты сульфонилмочевины (глибенкламид/глибурид). Метаанализы по результатам проведенных РКИ по сравнению инсулинотерапии при ГСД с пероральными сахароснижающими препаратами в целом (метформин/инсулин, глибенкламид/инсулин и/или глибенкламид/метформин) показали, что метформин является лучшей альтернативой инсулинотерапии в плане эффективности и безопасности [29–35]. По сравнению с препаратами сульфонилмочевины, метформин реже приводит к неонатальной гипогликемии, при этом имеется тенденция к более низкому риску гипертензивных расстройств при беременности и меньшему набору массы тела.

Планируемые исследования и первые изменения в клинических рекомендациях

Исследование отдаленных прогнозов у детей

В то время как влияние метформина на ближайшие неонатальные исходы изучено очень хорошо и не показало никаких неблагоприятных последствий, вопрос отдаленных прогнозов у детей в более старшем возрасте все еще остается открытым и нуждается в изучении.

Наиболее крупным на сегодняшний день является исследование MiG TOFU (Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up) [36] – продолжение известного исследования MiG, посвященное проблеме оценки долгосрочных прогнозов у детей, подвергавшихся действию метформина внутриутробно, по сравнению с группой инсулинотерапии. По данным этого исследования было показано, что в возрасте 2 лет у детей, получавших внутриутробно метформин, была более толстая кожная складка в области плеча и лопатки по сравнению с группой детей, чьи матери во время бере-

менности получали инсулинотерапию. Общее содержание жировой клетчатки при этом было одинаково в обеих группах, что косвенно свидетельствует о благоприятном типе распределения жировой клетчатки – по подкожному, а не по висцеральному типу. Авторы заключают, что необходимы дальнейшие динамические наблюдения, чтобы оценить, сохраняются ли данные изменения с течением жизни и приводит ли это к тому, что такие дети будут более инсулинчувствительными. Если так, применение метформина во время беременности может оказать значительное влияние на существующую в настоящее время пандемию ожирения и СД2.

Еще одно крупное проспективное исследование с участием 126 детей от матерей с СПКЯ, которые принимали метформин с ранних сроков беременности, также не показало неблагоприятного влияния на антропометрические данные, двигательную активность и поведенческие реакции у детей в возрасте 18 месяцев [37].

Однако не все прогнозы настолько же оптимистичны, ряд исследований продемонстрировал незначительное неблагоприятное влияние метформина на потомство. Так, например, Carlsen et al., при изучении антропометрических показателей у детей 1-го года жизни, подвергавшихся действию метформина с ранних сроков гестации у матерей с СПКЯ, показали больший набор массы тела у таких детей по сравнению с группой контроля (10,2±1,2 кг против 9,7±1,1 кг, p=0,003) [38]. Еще одно небольшое исследование той же группы авторов показало более высокий уровень глюкозы натощак (4,93 против 4,6 ммоль/л, p=0,04) у детей в 8-летнем возрасте, рожденных в группе женщин, получавших метформин [39]. Однако следует отметить, что, несмотря на статистическую разницу показателей в сравниваемых группах детей, клинически значимых отклонений не было выявлено ни в одной группе.

Одно доклиническое исследование влияния метформина на фетальные тестикулярные клетки [40] показало, что применение метформина in vitro на человеческих и мышиных тестикулярных клетках снижает секрецию тестостерона. При изучении влияния метформина in vivo у беременных мышей было показано, что он уменьшает размер яичек. Количество зародышевых клеток оставалось неизменным, однако количество клеток Сертоли было снижено как в фетальном, так и в неонатальном периоде, тогда как количество клеток Лейдига и секреция тестостерона – только в фетальном периоде. Будет ли аналогичная картина продемонстрирована и у людей при применении физиологических доз метформина – пока не ясно, для этого требуются намного более отдаленные исследования половой функции у мальчиков, получавших метформин внутриутробно, в пубертате. Однако, учитывая высокую проницаемость фетоплацентарного барьера для метформина, этот риск нельзя исключать.

Планируемые исследования

В настоящее время наблюдается глобальное увеличение распространенности ожирения и диабета (в международной литературе появился термин diabesity, подчеркивающий патогенетическую связь этих состояний), в связи с чем предполагается, что применение метформина будет постепенно расширяться. Поэтому в настоящее время запланирован и начат ряд исследований по изучению применения метформина при беременности не только при ГСД, но и при ряде других состояний.

Так, например, в настоящее время ведется рандомизированное мультицентровое исследование по влиянию метформина на массу тела у беременных женщин с ожирением без диабета (n=2178) (Metformin in Obese Nondiabetic Pregnant Women (MOP)) [41]. Еще одно крупное рандомизированное исследование (n=500) сейчас проводится в Канаде и изучает эффективность метформина в дополнение к инсулину у беременных женщин с СД2 (Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy Trial (MiTY)) [42]. Как продолжение данного исследования, также планируется изучение снижения ожирения и инсулинорезистентности у детей в возрасте 2 лет, чьи матери получали метформин в рамках исследования MiTY (MiTY Kids Trial) [43].

Среди других исследований с целью изучения отдаленных рисков применения метформина перспективными можно считать дополнительные доклинические работы на лабораторных животных и получение от них второго поколения, а также клинические исследования биометрического состава тела у детей старше 6–9 лет и исследования половой функции у подростков.

Международные рекомендации

До недавнего времени применение метформина было противопоказано во время беременности в связи с опасениями о его возможной тератогенности и предполагаемых побочных эффектах. Однако после публикации результатов исследования MiG ситуация начала меняться. В настоящее время в разных странах приняты различные рекомендации по возможности применения метформина во время беременности.

Так, например, рекомендации ВОЗ, NICE в Великобритании (2015), Австралийского Общества Акушеров-гинекологов (2014), рекомендации IDF (2009) и Канадские рекомендации (2013) [24] разрешают ограниченное применение метформина только в случаях, когда назначение инсулина сопряжено с некими трудностями или при отказе пациентки от его применения, в качестве второй линии.

Вместе с тем, например, Российские рекомендации (2012) [3], Немецкое Диабетологическое Сообщество и Немецкое Сообщество Акушеров-гинекологов (2014) [44] запрещают применение всех пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности.

В октябре 2015 г. Международной Федерацией Акушеров и Гинекологов (FIGO) был опубликован инициативный проект по ГСД: практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению [1]. В данном проекте впервые были опубликованы следующие рекомендации.

1. Инсулин, глибурид и метформин являются безопасными способами лечения ГСД во время второго и третьего триместра и могут быть назначены как терапия первой линии, если углеводный контроль не достигнут с помощью изменения образа жизни. Среди пероральных сахароснижающих препаратов метформин более предпочтителен, чем глибурид (степень доказательности 2++).
2. Инсулин должен рассматриваться в качестве препарата первой линии у женщин с ГСД, которые находятся в группе риска неэффективности пероральной сахароснижающей терапии (степень доказательности 2++), например:
   - при диагностике ГСД ранее 20 недель гестации;
   - при необходимости назначать фармакотерапию более чем на 30 недель;
   - уровень глюкозы плазмы натощак > 110 мг/дл (>6,1 ммоль/л);
   - уровень постпрандиальной глюкозы через 1 час >140 мг/дл (>7,8 ммоль/л);
   - прибавка массы тела за беременность >12 кг.

Заключение

В настоящее время в России запрещены для использования пероральные сахароснижающие препараты во время беременности. Однако полученные результаты исследований за последнее десятилетие продемонстрировали безопасность и эффективность применения метформина при беременности. Более того, опубликованные в 2015 г. рекомендации FIGO позволяют нам по-новому взглянуть на допустимые методы лечения ГСД, в том числе и применять метформин в качестве препарата первой линии. Безусловно, до пересмотра уже имеющегося в РФ консенсуса по ведению ГСД говорить о возможности немедленного внедрения данных рекомендаций в рутинную практику пока преждевременно. Однако уже сейчас очевидно, что в скором времени ситуация с лечением ГСД как в мире, так и в России может существенно измениться.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Обзорно-аналитическая работа проведена на личные средства авторов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн работы – А.И. Сазонова, Р.М. Есаян; поиск и анализ литературы – А.И. Сазонова, Р.М. Есаян, О.И. Колегаева, Ж.Р. Гарданова; написание текста – А.И. Сазонова, О.И. Колегаева; редактирование – А.И. Сазонова, Р.М. Есаян, Ж.Р. Гарданова.

Список литературы | References

1. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet. 2015;*131(Suppl3):S173-S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3
2. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
3. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение? // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15. – №4 – С. 4-10. [Dedov II, Krasnopolskiy VI, Sukhikh GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus*. 2012;15(4):4-10. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-5531
4. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008. *Diabet Med.* 2008;25(9):1025-1027. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02532.x
5. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int.* 2004;21(3):115-117. doi: 10.1002/pdi.606.
6. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328-341. doi: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05
7. Tertti K, Ekblad U, Heikkinen T, et al. The role of organic cation transporters (OCTs) in the transfer of metformin in the dually perfused human placenta. *Eur J Pharm Sci.* 2010;39(1-3):76-81. doi: 10.1016/j.ejps.2009.10.014
8. Coetzee EJ, Jackson WP. Pregnancy in established non-insulin-dependent diabetics. A five-and-a-half year study at Groote Schuur Hospital. *S Afr Med J.* 1980;58(20):795-802.
9. Denno KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology.* 1994;49(4):260-266. doi: 10.1002/tera.1420490405
10. Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine.* 2000;17(7):507-511. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00314.x
11. Gilbert CJ, Koren G. Safety of metformin use during the first trimester. *Can Fam Physician.* 2005;51(8):1070-1070.
12. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86(3):658-663. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.098
13. Elder AT. Contraindications to use of metformin. Age and creatinine clearance need to be taken into consideration. *BMJ.* 2003;326(7392):762. doi: 10.1136/bmj.326.7392.762/a
14. Moore LE, Briery CM, Clokey D, et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med.* 2007;52(11):1011-1015.
15. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-2015. doi: 10.1056/NEJMoa0707193
16. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG.* 2011;118(7):880-885. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02763.x
17. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(3):422-429. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.031
18. Hassan JA, Karim N, Sheikh Z. Metformin prevents macrosomia and neonatal morbidity in gestational diabetes. *Pak J Med Sci* 2012;28:384-389.
19. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3):246-251. doi: 10.1111/dom.12017
20. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34 e31-37. doi: 10.1016/j.ajog.2013.03.022
21. Ruholamin S, Eshaghian S, Allame Z. Neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin in compare with insulin: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014;19(10):970-975.
22. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(2):290-299. doi: 10.1016/j.diabres.2014.10.001

23. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, et al. Metformin versus Insulin in the Management of Pre-Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125712. doi: 10.1371/journal.pone.0125712
24. Singh AK, Singh R. Metformin in gestational diabetes: An emerging contender. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(2):236-244. doi: 10.4103/2230-8210.149317
25. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64585. doi: 10.1371/journal.pone.0064585
26. Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104(3):353-357. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.056
27. Li G, Zhao S, Cui S, et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):111-120. doi: 10.1007/s00404-014-3566-0
28. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1224-1234. doi: 10.1111/bcp.12672
29. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):457 e451-459. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.044
30. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: The evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):51-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.018
31. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):55-59. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c52132
32. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(1):37-40. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.04.028
33. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109985. doi: 10.1371/journal.pone.0109985
34. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h102. doi: 10.1136/bmj.h102
35. Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):2071-2080. doi: 10.1210/jc.2014-4403
36. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2279-2284. doi: 10.2337/dc11-0660
37. Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):191-198. doi: 10.1517/14740338.6.2.191
38. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1222-1226. doi: 10.1542/peds.2012-0346
39. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(7):570-575. doi: 10.3109/00365513.2012.712319
40. Tartarin P, Moison D, Guibert E, et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Hum Reprod*. 2012;27(11):3304-3314. doi: 10.1093/humrep/des264
41. Metformin in Obese Non-diabetic Pregnant Women (MOP), 2014. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01273584.
42. Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy Trial (MiTy), 2014. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01353391.
43. MiTy Kids (Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy Kids Trial). Available from: http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01832181.
44. Kleinwechter H, Schafer-Graf U, Buhrer C, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):395-405. doi: 10.1055/s-0034-1366412

Информация об авторах [Authors Info]

Сазонова Анна Игоревна, к.м.н. [**Anna I. Sazonova**, MD, PhD]. Адрес: 117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, д. 4. [Address: 4, akademika Oparina street, Moscow, 117997 Russian Federation]; eLibrary SPIN: 4977-6460. Email: anyta_sazonova@mail.ru.

Есаян Роза Михайловна, к.м.н. [Rosa M. Esayan, MD, PhD]. Колегаева Оксана Игоревна [Oksana I. Kolegaeva, MD]; eLibrary SPIN: 3461-3952. Гарданова Жанна Робертовна, д.м.н., профессор [Zhanna R. Gardanova, MD, PhD]; ORCID: 0000-0002-9796-0846; eLibrary SPIN: 2941-7620.

Цитировать:

Сазонова А.И., Есаян Р.М., Колегаева О.И., Гарданова Ж.Р. Эффективность и безопасность применения препаратов метформина при беременности для лечения гестационного сахарного диабета: современный взгляд на проблему // Сахарный диабет. — 2016. — Т.19. — №2. — С.164-170. doi: 10.14341/DM2004126-29

To cite this article:

Sazonova AI, Esayan RM, Kolegaeva OI, Gardanova ZR. Efficacy and safety of metformin for the treatment of gestational diabetes: a new approach to the problem. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):164-170. doi: 10.14341/DM2004126-29