

МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕ ЕЕ НАСТУПЛЕНИЯ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ: РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

© М.В. Шестакова^{1*}, Г.А. Мельниченко¹, Е.Н. Андреева¹, О.Ю. Сухарева¹, С.Ю. Воротникова¹, Л.И. Ибрагимова¹, Ф.Ф. Бурумкулова², Т.Ю. Демидова³, Е.Г. Дерябина⁴, А.В. Тиселько⁵, В.С. Чулков⁶

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

²Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, Екатеринбург

⁵Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург

⁶Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород

Благодаря влиянию на инсулинорезистентность, удобству приема и благоприятному профилю безопасности метформин был включен в рекомендации зарубежных медицинских сообществ по ведению беременных с гипергликемией начиная с 2008 г. Однако в Российской Федерации до настоящего времени назначение любых пероральных сахароснижающих средств во время беременности противопоказано. Тем не менее последние исследования демонстрируют безопасность и положительное влияние метформина на течение беременности у пациенток с прегестационным сахарным диабетом, синдромом поликистозных яичников и гестационным сахарным диабетом. В 2023 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России были обновлены инструкции по медицинскому применению препаратов Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг: беременность была исключена из раздела «Противопоказания» и перенесена в раздел «С осторожностью». Данная резолюция призвана призван оценить исследования эффективности и безопасности метформина, а также изучить опыт зарубежных коллег и российские юридические аспекты назначения метформина на этапах подготовки к беременности, во время беременности и в послеродовом периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; беременность; лактация; грудное вскармливание; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; предиабет; синдром поликистозных яичников.

THE PLACE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND INSULIN RESISTANCE DURING, BEFORE AND AFTER PREGNANCY: RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL

© Marina V. Shestakova^{1*}, Galina A. Melnichenko¹, Elena N. Andreeva¹, Olga Y. Sukhareva¹, Svetlana Y. Vorotnikova¹, Lyudmila I. Ibragimova¹, Fatima F. Burumkulova², Tatyana Y. Demidova³, Elena G. Deryabina⁴, Alena V. Tiselko⁵, Vasiliy S. Chulkov⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia

⁵The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

⁶Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Due to its effect on insulin resistance, ease of administration and favorable safety profile, metformin has been included in the recommendations of foreign medical communities for the management of pregnant women with hyperglycemia since 2008. However, in Russia, the use of any oral hypoglycemic agents during pregnancy is still contraindicated. However, recent studies demonstrate the safety and positive effects of metformin on pregnancy in patients with pregestational diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes mellitus. In 2023, the Federal Service for Surveillance in Healthcare of the Ministry of Health of Russia updated the instructions for the medical use of Glucophage® and Glucophage® Long: pregnancy was excluded from the "Contraindications" section and moved to the "With caution" section. This resolution is intended to evaluate studies of the effectiveness and safety of metformin, as well as to study the experience of foreign colleagues and Russian legal aspects of prescribing metformin in the stages of preparation for pregnancy, during it and in the post-gravid period.

KEYWORDS: metformin; pregnancy; lactation; breastfeeding; type 2 diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; prediabetes; polycystic ovary syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Из-за широкой распространенности нарушений углеводного обмена и состояний, связанных с инсулинорезистентностью, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), синдром поликистозных яичников (СПЯ) и ожирение, в мире наблюдается увеличение числа беременных женщин с гипергликемией, имеющих высокий риск гестационных осложнений для матери и ребенка. В Российской Федерации ситуацию усложняет ограниченный спектр инструментов контроля гликемии во время беременности: диетотерапия, физическая активность и инсулинотерапия. В последнее время появляется множество исследований о безопасном и эффективном применении метформина в рамках подготовки и ведения беременности, а также его использования в послеродовом периоде. В этой резолюции мы рассмотрим основные имеющиеся данные по использованию метформина во время, до и после беременности, включая период зачатия, лактацию и среднесрочные эффекты на потомство, благоприятные и возможные негативные эффекты метформина на здоровье женщины и ребенка, а также коснемся международного опыта его применения и юридических вопросов назначения метформина во время беременности в Российской Федерации.

ПРОБЛЕМЫ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

По оценке Международной диабетической федерации, в 2021 г. у 16,7% всех беременных были выявлены нарушения углеводного обмена [1]. Иными словами, каждый шестой новорожденный на планете развивался в условиях гипергликемии у матери. В 80,3% случаев во время беременности встречается гестационный сахарный диабет (ГСД), в 10,6% — манифестный сахарный диабет 1 или 2 типа (СД1 или СД2), впервые выявленный во время беременности, в 9,1% — СД1 или СД2, существовавший до беременности [2]. Подобные эпидемиологические данные получены и в Российской Федерации. Например, в 2022 г. в Свердловской области у 16,4% беременных были выявлены нарушения углеводного обмена, у 95% из них — ГСД [3].

Все типы СД создают угрозу возникновения осложнений беременности. Но согласно множеству исследований, эти осложнения выявляются чаще при прегестационных формах СД [4]. Дело в том, что материнская гипергликемия, существовавшая до зачатия, может оказывать негативное влияние с первых дней развития зиготы, на этапах органогенеза, тогда как ГСД возникает позже, воздействуя на антропометрические параметры и метаболические процессы развития плода [5]. Большинство исследований связывают с прегестационным СД повышенную вероятность преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов, врожденных аномалий развития плода, макросомии, гипогликемии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у новорожденных [4]. За последние 20 лет распространенность СД2 у беременных увеличилась более чем в два раза, что обусловлено растущей распространенностью ожи-

рения, манифестацией СД2 в более молодом возрасте, а также увеличением количества беременных женщин в возрасте 35 лет и старше. Беременные женщины с СД2 часто принадлежат к чернокожим, латиноамериканским, азиатским этническим группам; обычно имеют избыточный вес или ожирение; и часто находятся в экономически невыгодном положении [23].

Наряду с СД2 в мире растет распространенность предиабета. Так, в США почти каждая четвертая женщина в возрасте 19–34 лет, т.е. оптимального для беременности периоде, живет с предиабетом, который потенциально может перейти порог диабета [6]. Беременные женщины с невыявленным до зачатия СД2 представляют собой группу высокого риска врожденных аномалий у плода и перинатальной смертности по сравнению с беременностями, осложненными ГСД. Так, исследование в 2008–2010 гг. в Крайстчерче (Новая Зеландия) на основании оценки уровня HbA_{1c} у 16 из 122 женщин на среднем сроке беременности 47 дней показало, что $HbA_{1c} = 5,9–6,4\%$ на ранних этапах беременности после исключения из анализа женщин, направленных на лечение ГСД, ассоциировался с увеличением относительного риска врожденных аномалий в 2,67 (1,28–5,53) раза, преэклампсии — в 2,42 (1,34–4,38) раза, дистонии плечиков — в 2,47 (1,05–5,85) раза, перинатальной смертности — в 3,96 (1,54–10,16) раза [7]. В проспективном исследовании на базе больницы Дель Мар в Барселоне многоэтнической популяции, включавшей 1228 беременных женщин, $HbA_{1c} \geq 5,9\%$ независимо ассоциировался с 3-кратным увеличением риска макросомии плода (95% доверительный интервал, от 1,127 до 8,603, $p=0,028$) и преэклампсии (95% доверительный интервал, от 1,086 до 11,532, $p=0,036$) [8]. Примечательно, что в ретроспективном сравнительном исследовании, проведенном в Израиле, исходы беременности у женщин с предиабетом и прегестационным СД2 существенно не различались, за исключением более частых случаев макросомии и гипербилирубинемии у новорожденных в группе СД2 [9]. Однако отсутствие контрольной группы беременных женщин без нарушений углеводного обмена не позволили сделать однозначных выводов о сопоставимости влияния предиабета и СД2 во время беременности.

Комментарий экспертов

Приведенные выше данные подтверждают необходимость адекватной подготовки женщины к беременности. С целью профилактики возникновения пороков развития плода и неблагоприятных исходов беременности пациенткам с СД2 рекомендуется начинать прегнавидарную подготовку не позднее, чем за 3–4 месяца до планируемой беременности [10]. Целью контроля гликемии до зачатия является достижение уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$, глюкозы плазмы крови натощак $< 6,1$ ммоль/л, через 2 часа после еды $< 7,8$ ммоль/л. Например, ретроспективное когортное исследование беременных женщин с прегестационным СД2 в штате Калифорния (США) в период с 1997 по 2006 гг. показало, что при адекватной компенсации углеводного обмена до зачатия по сравнению с поздним обращением во время беременности риск внутриутробной гибели плода снижается в 11,37 раза (95% ДИ=6,10–21,16), а риск преждевременных родов — в 1,55 раза (95% ДИ=1,03–2,32) [11]. Инсулин является предпочтительным фармакологическим лечением для женщин с СД2 и ГСД [6]. Пациенткам

с СД2, планирующим беременность, для достижения и поддержания целевого уровня гликемического контроля рекомендуется назначить инсулинотерапию [10]. Если же беременность наступила на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов, то, согласно актуальным клиническим рекомендациям, необходимо отменить эти препараты и назначить инсулин [10].

В основе СД2 лежит инсулинорезистентность, что требует в ряде случаев назначения больших доз инсулина (>2 Ед/кг) и более тщательного обучения беременных своевременной самостоятельной титрации. Необходимо учитывать опасение пациенток использовать большие дозы инсулина, что обуславливает обсуждение вопроса о дополнительной терапии метформином для оптимизации режима инсулинотерапии.

Однако не стоит забывать и о низкой частоте планирования беременности у пациенток с СД2. Женщины с СД2 менее осведомлены и реже обращаются за медицинской помощью на этапе прегравидарной подготовки. Так, например, проспективное исследование национальной когорты в 2013–2017 гг. в Великобритании продемонстрировало, что у женщин с СД2 при планировании беременности наблюдалось почти 3-кратное улучшение «оптимальной» подготовки к беременности (5,8% и 15,1%; $p=0,021$) [12]. Использование метформина в комплексе с другими лекарственными средствами может улучшить метаболический статус при вступлении в беременность.

Существует также немалое количество пробелов в доказательной базе подготовки к беременности женщин с предиабетом. Они часто не знают о важности контроля углеводного обмена, поэтому поздно обращаются в женскую консультацию. Например, до 55% таких женщин обращаются к врачу только после 15 недели гестации [9]. Соблюдение диеты, повышенная физическая активность и прием метформина — единственные доступные опции лечения предиабета в Российской Федерации [10]. Как быть, если женщине удастся достичь адекватного контроля гликемии только при сочетании метформина с изменением образа жизни? В этом случае возникает противоречие при отмене данного препарата при планировании беременности, так как отмена метформина может ухудшить гликемический контроль, что ассоциируется с повышением риска неблагоприятных исходов беременности. В то же время подобным пациенткам по очевидным причинам не назначается инсулинотерапия. Отсюда следует вывод, что, опасаясь гестационных осложнений метформина, мы можем подвергнуть пациенток риску развития осложнений беременности, связанных с гипергликемией.

Не стоит забывать и о том, что с инсулинорезистентностью и гипергликемией может быть связан СПЯ, при котором часто наблюдается бесплодие. Согласно Кокрейновскому обзору 2019 г., при приеме метформина увеличивается вероятность наступления успешной беременности по сравнению с плацебо [13]. В рекомендациях 2023 г. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) отмечает, что для пациенток с СПЯ можно рассмотреть продолжение приема метформина и во время беременности в некоторых случаях — при риске преждевременных родов (для снижения этого риска) и для ограничения гестационной прибавки веса у матери с СПЯ [14].

МЕТФОРМИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В результате гормональных изменений во время беременности возникает состояние повышенной физиологической инсулинорезистентности. При нормальной беременности происходит адаптация бета-клеток с увеличением массы и функции бета-клеток. У женщин с СД2 ранее существовавшая резистентность к инсулину усугубляется беременностью, и поскольку функция бета-клеток нарушена, это может привести к более тяжелой гипергликемии во время беременности. Во втором и третьем триместрах у женщин с СД2 происходит более выраженное усиление глюконеогенеза и липолиза, что приводит к более высоким постпрандиальным подъемам глюкозы [15, 16]. У женщин с СД2 к 20–24 неделе требуется удвоение дозы инсулина, к 30-й — увеличение дозы втрое [17]. Здесь следует отметить, что с повышением дозы инсулина увеличивается и вероятность побочных явлений: гипогликемии, увеличение веса у матери [18]. Нельзя забывать и о том, что не каждая беременная женщина с СД2 готова придерживаться режима многократных ежедневных инъекций инсулина.

Поэтому у врачей во всем мире сохраняется интерес к использованию пероральных сахароснижающих препаратов во время беременности, в первую очередь, метформина. Однако длительное время его применение ограничивалось из-за отсутствия убедительных данных по безопасности для матери и плода, ведь метформин свободно проникает через плаценту и поступает в систему кровообращения плода [19]. Считалось, что, в отличие от метформина, инсулин не проникает через плаценту из-за большой молекулярной массы, поэтому не может напрямую оказывать влияние на плод [20, 21].

В норвежском проспективном исследовании 257 участниц с СПЯ в первом триместре беременности были рандомизированы в группы приема метформина 2000 мг в сутки и плацебо до родоразрешения [22]. Они статистически значимо не отличались по частоте преэклампсии и ГСД, но у получающих метформин вес в среднем был на 2,2 кг ниже к концу беременности, и среди них на 7,4% реже регистрировались преждевременные роды ($p=0,03$).

В 2020 г. вышло крупное исследование по сравнению исходов беременности при использовании метформина (МiTy) [23]. В нем приняли участие 502 женщины с СД2, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы: метформин 1000 мг дважды в день + инсулин и плацебо дважды в день + инсулин. По результатам, лучший гликемический контроль был достигнут среди принимавших метформин (HbA_{1c} 5,9% против 6,1% в группе сравнения, $p=0,015$), им требовалась меньшая доза инсулина (1,1 МЕ/кг/сут против 1,5 МЕ/кг/сут, $p<0,0001$), и у них была меньше прибавка веса во время беременности (7,2 против 9,0 кг, $p<0,0001$). В группе метформина на 45% реже встречался вес ребенка при рождении более 4000 г ($p=0,046$), на 15% реже прибегали к родоразрешению с помощью кесарева сечения ($p=0,031$), средний вес новорожденных был меньше (3156 г против 3375 г, $p=0,002$). Не было обнаружено статистически значимой разницы между группами по частоте преждевременных родов, мертворождения, потери беременности, неонатальной гипогликемии,

гипербилирубинемии, дистонии плечиков, ОРДС, родовых травм, неонатальной смерти.

В 2023 г. вышло продолжение исследования MiTy Kids, в котором на протяжении двух лет наблюдались дети, рожденные от участниц MiTy [24]. У детей, матери которых принимали метформин, средний индекс массы тела (ИМТ) по Z-показателю, как и толщина кожных складок, статистически значимо не отличались от детей, матери которых получали плацебо. Стоит отметить, что в группе метформина наблюдался пик ИМТ между 6 и 12 месяцами, но к 24 месяцу средний ИМТ сравнялся с таковым в группе сравнения.

Существенная информация по применению метформина при ГСД была получена в исследовании MiG (Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes) пациенток из Окленда (Новая Зеландия) и Аделаиды (Австралия) [25]. 751 участница на 20–33 неделе гестации была рандомизирована в группы по терапии: метформин (с инсулином или без него) и инсулин. К моменту родоразрешения пациентки, принимавшие метформин, не отличались от пациенток на инсулинотерапии по уровню контроля гликемии, частоте гипертензивных осложнений, толерантности к глюкозе после родов, а новорожденные от матерей из разных групп статистически значимо не различались по частоте неонатальной гипогликемии, ОРДС, родовых травм, внутриутробной гипоксии [25]. Авторы отмечают, что в группе метформина 92,6% пациенток продолжили получать этот препарат до конца беременности, а 46,3% дополнительно использовали инсулин [25]. При приеме метформина наблюдалось увеличение числа спонтанных преждевременных родов, а не ятрогенных преждевременных родов [25]. Причина этого не ясна.

Хотя метформин кажется безопасной альтернативой инсулинотерапии, он проникает через плаценту. Результаты исследования потомства при применении метформина при гестационном диабете (MiG TOFU — Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up) через 2 года показали, что дети, подвергшиеся воздействию метформина, имеют аналогичную общую жировую массу, но увеличенное количество подкожного жира, что позволяет предположить возможное уменьшение количества висцерального жира по сравнению с младенцами, не подвергавшимися воздействию [26]. Также авторы опубликовали некоторые новые данные по исследованию MiG. Так, у матерей из Аделаиды, принимавших метформин, были выше показатели гликемии во время беременности ($p=0,002$), с чем, видимо, было связано более частое рождение ребенка с размерами больше 90-го перцентиля — 20,7% против 5,9% в группе инсулина ($p=0,0029$) [26]. Тем примечательней, что показатели антропометрии и распределение жира у детей из Аделаиды не отличались к 7 годам. В Окленде у матерей, рандомизированных в группу на прием инсулина, была тенденция к исходно большему ИМТ (35,4 против 32 кг/м² в группе инсулина, $p=0,08$), но меньшему набору веса во время беременности (+0,4 кг против +1,6 кг, $p=0,07$). У 9-летних детей, матери которых принимали метформин, была больше окружность верхней конечности (23,0 см против 21,2 см, $p=0,02$), что, вероятно, отчасти произошло из-за отложения жира

(1568 г против 1285 г, $p=0,047$). Также у них отмечалась большая окружность талии (69,1 см против 64,2 см, $p=0,04$) и отношение окружности талии к росту (0,51 против 0,47, $p=0,02$). В этой же группе наблюдалась тенденция (на пограничном для статистической значимости уровне) к большему весу, большей толщине кожной складки в области трицепсов. Остальные антропометрические измерения, в том числе распределение жира, не различались между группами. Группы из обоих городов статистически значимо не различались между собой и по метаболическим показателям (глюкозе крови, гликированному гемоглобину (HbA_{1c}), печеночным трансаминазам, триглицеридам, инсулину, инсулинорезистентности, адипонектину, лептину), за исключением ферритина, который был несколько выше в группе метформина (52 мкг/л против 40 мкг/л, $p=0,009$), но оставался в пределах общепринятых референтных значений [26].

Комментарий экспертов

Строгий контроль гликемии во время беременности является неперенным условием для минимизации риска осложнений беременности. Как показывают исследования, при ГСД и СД2 у беременных в 14–35% случаев регистрируется макросомия, в 13,3–20% — гестационная артериальная гипертензия, в 6–70% (по разным классификациям) — преэклампсия, в 50–100% — плацентарная недостаточность, в 20–60% — многоводие, в 35–70% — выкидыш, а у новорожденных в 6–45% случаев — гипогликемия, в 25–44% — гипербилирубинемия, в 3–4% — ОРДС, в 8–9,7% — врожденные пороки развития [27–31].

Согласно исследованию HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), не существует каких-либо целевых значений гипергликемии, при которых риск осложнений беременности был бы нивелирован [32]. Поэтому, чтобы снизить вероятность развития данных состояний, следует придерживаться строгих целевых показателей углеводного обмена. При СД2 во время беременности целевыми показателями являются [33]:

- глюкоза плазмы натощак — 3,9–5,3 ммоль/л,
 - глюкоза плазмы через 1 ч после еды — 6,1–7,8 ммоль/л или через 2 ч после еды — 5,6–6,7 ммоль/л,
 - HbA_{1c} <6,0%.
- При ГСД [33]:
- глюкоза плазмы натощак <5,1 ммоль/л,
 - глюкоза плазмы через 1 ч после еды — <7,0 ммоль/л или, при необходимости, через 2 ч после еды <6,7 ммоль/л.

В актуальной версии российских клинических рекомендаций по СД2 2022 г. и ГСД 2013 г. указывается на недопустимость приема пероральных сахароснижающих препаратов, вследствие чего инсулинотерапия остается единственной разрешенной медикаментозной опцией контроля гипергликемии во время беременности [10, 34]. Хотя метформин, как и инсулин, относится к категории В применения при беременности (по классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств США) [35]. Данная категория означает, что в исследованиях на животных не было выявлено токсического влияния препарата на плод, но адекватных исследований на беременных женщинах не проводилось.

Запрет на использование метформина во время гестации во многом связан с опасениями его пагубного влияния на развитие плода. Существует несколько исследований, в которых такое влияние подтверждалось. Например, в 2019 г. в норвежском исследовании (число участников, завершивших протокол, — 141) у детей в группе, где матери принимали метформин во время беременности по поводу СПЯ, был выше ИМТ по Z-критерию по сравнению с плацебо (разница средних 0,41, $p=0,03$) [36]. Однако изначально в исследовании приглашалось 255 детей, и на приглашение ответило только 55% — в таком случае результаты могли быть искажены так называемой систематической ошибкой отбора. Вспоминая исследование MiG TOFU, можно отметить, что часть результатов по увеличению антропометрических параметров была получена на границе статистической значимости, а значит, не может быть с уверенностью перенесена на общую популяцию. Опасения многих экспертов вызвало исследование на беременных самках мышей, которое показало уменьшение у родившихся самцов размера яичек, диаметра семенных канальцев и количества клеток Сертоли, участвующих в созревании сперматозоидов [37]. Но стоит учитывать, что в исследовании использовалась колоссальная по человеческим меркам доза метформина — 300 мг/кг в день.

Последние исследования и подход авторитетных зарубежных медицинских сообществ заставляет пересмотреть принципы сахароснижающей терапии у данной группы пациенток. Исследование MiG является наглядным примером более высокой приверженности женщин к простой и удобной схеме лечения. Действительно, на практике врачи сталкиваются с ситуациями, когда беременной пациентке может быть не очевидна необходимость назначения инсулина (например, когда гликемия натощак незначительно превышает целевые показатели или пациентка настаивает на назначении метформина, имея опыт лечения в западной медицине).

Многие зарубежные профессиональные медицинские ассоциации допускают назначение метформина беременным женщинам с СД2 и ГСД (табл. 1).

Кроме того, в рекомендациях Американской диабетической ассоциации (2024 г.) указано, что метформин, который назначался для лечения СПЯ, и индукции овуляции, должен быть отменен к концу первого триместра [38]. Рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, сравнивающие метформин с другими методами индукции овуляции у пациенток с СПЯ, не продемонстрировали преимуществ в предотвращении самопроизвольных абортов и ГСД, нет никакой доказательной базы продолжать прием метформина у этих женщин [38]. Исследования по использованию метформина для снижения риска ГСД у женщин с ожирением и СПЯ не показали пользы [43]. Применение метформина у беременных с ранним токсикозом может усугубить тошноту и рвоту, а также имеющийся дефицит витаминов группы В и фолатов [44, 45]. А из-за потенциального риска задержки внутриутробного роста (ЗВУР) плода или ацидоза на фоне плацентарной недостаточности метформин не следует назначать беременным с артериальной гипертензией или преэклампсией, а также при высоком риске ЗВУР плода [38, 46]. Из-за своей почти безгранич-

ной способности повышать и титровать дозы для контроля уровня гликемии инсулин считается наиболее эффективным средством контроля гипергликемии, связанной с ГСД [40]. В клинических исследованиях, сравнивающих метформин с инсулином, потребность в дополнительном назначении инсулинотерапии для достижения гликемического контроля колеблется от 26 до 50% у женщин, использующих метформин [25, 40, 44, 45].

МЕТФОРМИН В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В последнее время все более актуальными становятся вопросы ведения пациенток с ГСД после родоразрешения. Ретроспективное когортное исследование, используя базу данных первичной медико-санитарной помощи в Соединенном Королевстве за 1990–2016 гг., выявило 9 118 женщин с диагнозом «ГСД», которые были случайным образом сопоставлены с 37 281 женщиной из контрольной группы по возрасту и срокам беременности. Это сравнение показало, что после ГСД в 22 раза повышает риск развития СД2, артериальной гипертензии — в 1,85 раза, ишемической болезни сердца — 2,78 раза [47]. При этом риск возникновения СД2 увеличивается каждое десятилетие: 20% — через 10 лет после выявления ГСД, 30% — через 20 лет, 40% — через 30 лет, 50% — через 40 лет, 60% — через 50 лет [48].

Если после беременности был выявлен предиабет, то назначение метформина снижает вероятность прогрессирования в СД2 на 40% [38]. Для того, чтобы предотвратить развитие СД2, необходимо информировать женщину о пользе рационального питания и адекватной физической активности и при необходимости обсудить возможность назначения метформина [38].

Кормление грудью имеет колоссальные преимущества как для здоровья ребенка, так и для здоровья матери. В частности, грудное молоко, помимо общеизвестных преимуществ, снижает риск возникновения СД2 у ребенка на 24–32%, избыточной массы тела, младенческой смертности, усиливает когнитивные способности [49]. У кормящей матери с ГСД в анамнезе улучшается чувствительность к инсулину, снижается уровень глюкозы плазмы натощак и после еды, а также в 2 раза — риск СД2 [50].

Комментарий экспертов

Послеродовая тактика ведения пациенток с нарушениями углеводного обмена в анамнезе сводится к двум основным аспектам: 1) определить необходимость дальнейшей сахароснижающей терапии и 2) если сахароснижающая терапия требуется, определить ее безопасность при грудном вскармливании.

ГСД. Согласно концепции «четвертого триместра», в первые 12 недель после родов создаются наиболее благоприятные условия для вмешательства клиницистов для укрепления здоровья родильницы, поскольку беременность является своеобразным стресс-тестом для сердечно-сосудистой системы и обмена веществ женщины [51]. Следует информировать всех родильниц с ГСД в анамнезе о необходимости прохождения обследования, особенно перорального глюкозотолерантного теста через 4–12 недель после родоразрешения с целью раннего выявления нарушений углеводного обмена.

Таблица 1. Позиции зарубежных профессиональных медицинских ассоциаций относительно назначения метформина во время беременности у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и гестационным сахарным диабетом

Профессиональная ассоциация	Год	СД 2 типа	ГСД
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA), США [38]	2024	• Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения. • РКИ по добавлению метформина к инсулину для лечения СД2 выявило меньшее увеличение веса матерей, меньше родов путем кесарева сечения и макросомии у новорожденных, но удвоилось количество новорожденных с маленькими размерами для гестационного возраста.	• Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения. • Метформин не следует использовать в качестве препарата <i>первой</i> линии, поскольку он проникает через плаценту к плоду. • После родов: изменения образа жизни и/или метформин для профилактики СД2.
Национальный институт здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), Великобритания [39]	2020	• Метформин можно использовать в качестве дополнения или альтернативы инсулину в период до зачатия и во время беременности, если вероятная польза от улучшения контроля уровня глюкозы в крови перевешивает его потенциальный вред.	• Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений в течение 1–2 недель, то можно назначить метформин, если к нему нет противопоказаний. • Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений плюс метформин, то нужно назначить инсулин. • Если уровень глюкозы плазмы натощак = 6,0 ммоль/л или выше — немедленное лечение инсулином с метформином или без него.
Общество медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM), США [40]	2018	-	• Для женщин с ГСД, у которых гипергликемию невозможно адекватно контролировать с помощью диетотерапии, метформин является разумной и безопасной фармакологической альтернативой инсулину первой линии, признавая, что половине женщин для достижения гликемического контроля все равно будет требоваться инсулин. • Необходимы дополнительные данные для установления долгосрочной безопасности метформина.
Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), США [41, 42]	2018	• Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения прегестационного диабета у беременных, не контролируемого диетой и физическими упражнениями. • Использование метформина во время беременности должно быть ограничено и индивидуализировано до тех пор, пока не станут доступны данные о безопасности и эффективности препарата.	• Предпочтительным препаратом для лечения считается инсулин. • Метформин является разумной альтернативой в случаях отказа женщины от инсулинотерапии или невозможности обеспечить безопасное введение инсулина, или для женщин, которые не могут себе позволить инсулин.

Профессиональная ассоциация	Год	СД 2 типа	ГСД
Канадская диабетическая ассоциация [43]	2018	- Женщины с СД2, забеременевшие на метформине, могут продолжать его принимать до начала использования инсулина. - Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать добавление метформина к инсулину беременным женщинам с СД2.	- Терапия первой линии состоит из диетотерапии и физической активности. Если целевая гликемия не достигнута, то можно использовать инсулин или метформин. - Хотя метформин кажется безопасной альтернативой инсулинотерапии, он проникает через плаценту. Результаты долгосрочного (более 2-х лет) наблюдения за детьми пока недоступны.
Эндокринологическое сообщество (Endocrine Society), США [44]	2013	—	- Метформин — только при отсутствии удовлетворительного гликемического контроля на диетотерапии у тех женщин, которые отказываются или не могут использовать инсулин и находятся не в первом триместре беременности. - Почти у половины женщин с ГСД, получающих монотерапию метформином, наблюдается неспособность контролировать гликемию, что требует перехода на инсулинотерапию. - У женщин с ГСД, получающих метформин, увеличивается частота преждевременных родов.
Клинические рекомендации штата Квинсленд, Австралия [45]	2021	—	- Метформин — вариант лечения при ГСД. - Метформин проникает через плаценту и является в Австралии препаратом категории С (лекарственные средства, которые вследствие своего фармакологического действия оказали или могут причинить вредное воздействие на плод или новорожденного, не вызывая при этом пороков развития).
Австрало-азиатское общество изучения диабета во время беременности (Australasian Diabetes in Pregnancy Society, ADIPS) [46]	2020	- Инсулин — первая линия терапии. - Если прием метформина был начат до зачатия, то во время беременности не следует резко прекращать его прием из-за рисков, связанных с гипергликемией. - Женщину следует предупредить, что метформин проникает через плаценту, и что долгосрочные эффекты метформина на ребенка не известны.	- Метформин — вариант лечения при ГСД. - Женщину следует предупредить, что метформин проникает через плаценту, и что долгосрочные эффекты влияния метформина на ребенка не известны.

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет; СД2 — сахарный диабет 2 типа; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.

СД2. С учетом положительного влияния грудного молока на здоровье матери и ребенка важным становится создание максимально комфортных условий для грудного кормления пациенткой с нарушениями углеводного обмена. В настоящее время рекомендовано перед началом периода вскармливания переводить женщин с СД2 с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулинотерапию [33].

Метформин более удобен для применения, не увеличивает вероятность развития гипогликемии и улучшает чувствительность к инсулину. Исследования показывают, что метформин практически не выделяется с грудным молоком. Концентрация метформина в грудном молоке не превышает 1,08% от исходной, что ниже порога опасения [44]. Поэтому его применение во время лактации разрешается некоторыми зарубежными профессиональными медицинскими ассоциациями [39, 43, 44, 46]. Однако для появления соответствующих рекомендаций по приему метформина во время грудного вскармливания в Российской Федерации требуются дальнейшие исследования.

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ ПРИ НАЛИЧИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

На данный момент в Российской Федерации не совсем ясно обозначена маршрутизация и алгоритм обследования данной группы пациенток после выписки из роддома. Согласно Приказу Минздрава РФ от 20.10.2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», после выписки из роддома пациентка с выписным эпикризом направляется в женскую консультацию для послеродового диспансерного наблюдения. К сожалению, срок, в который нужно обратиться, в данном Приказе не уточняется. На практике мы часто сталкиваемся с тем, что пациентка не посещает лечебно-профилактические учреждения после родов. Также не совсем ясны «зоны ответственности» врачей после выписки пациентки: кто должен наблюдать за восстановлением родовых путей, самочувствием матери, а кто — определять состояние углеводного обмена. В вышеуказанном Приказе отмечено, что при выписке родильницы из роддома лечащий врач должен сделать разъяснения только о пользе продолжительного грудного вскармливания и адекватной контрацепции. В реальной клинической практике приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенткам с гипергликемией во время беременности при выписке не давалось никаких рекомендаций о контроле показателей углеводного обмена в послеродовом периоде, о необходимости соблюдения контрацепции и подготовке к следующей беременности. Таким образом, из-за вышеперечисленных факторов мы теряем возможность раннего выявления и профилактики гипергликемии в группе молодых пациенток.

Мы предполагаем, что адекватный алгоритм послеродового ведения родильницы с анамнезом ГСД, СД1 или СД2 во время беременности должен выглядеть следующим образом.

1. Лечащий врач роддома в выписном эпикризе подобной пациентки должен дать рекомендацию об обращении к эндокринологу, терапевту или врачу общей практики для контроля показателей углеводного об-

мена и определения дальнейшей тактики ведения. Учитывая хронический характер нарушений углеводного обмена, нам представляется целесообразным, что диспансерное наблюдение родильниц должно происходить в обычных, взрослых амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ).

2. Если у пациентки был выявлен ГСД, то в выписном эпикризе следует указать, что к вышеуказанным специалистам желательно обратиться в течение 4–12 недель или раньше, если появились симптомы гипергликемии (жажда, полиурия, сухость во рту) [33]. При уровне глюкозы натощак менее 7 ммоль/л таким пациенткам нужно провести в АПУ пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (исследование глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена [33]. Всем пациенткам с ГСД в анамнезе требуется пожизненный скрининг на предмет развития предиабета или СД не реже 1 раза в 1–3 года [38].
3. Родильницам с СД в выписном эпикризе должны быть внесены рекомендации штатного эндокринолога или эндокринолога-консультанта роддома по частоте самоконтроля гликемии, схеме сахароснижающей терапии, диете и физической активности. Если пациентка планирует кормление грудью, то при наличии показаний ей должна быть назначена инсулинотерапия и даны рекомендации по коррекции доз инсулина во время лактации. Нам представляется целесообразным рекомендация о консультации эндокринолога АПУ таким пациенткам в течение 3–5 дней, если им рекомендована инсулинотерапия, либо консультация терапевта / врача общей практики / эндокринолога в течение 1–3 месяцев, если родильнице назначена пероральная сахароснижающая терапия, либо более ранняя консультация, если пациентка наблюдает регулярные нецелевые значения уровня глюкозы крови.
4. В выписном эпикризе роддома должно быть указание на необходимость избегать нежелательной беременности и использовать адекватные методы контрацепции в связи с пагубным влиянием нераспознанной гипергликемии на плод. Любая беременность при СД должна быть запланирована, и подготовку к ней, по возможности, следует вести под контролем команды специалистов: эндокринолога, акушера-гинеколога, диетолога, инструктора школы «Сахарного диабета» [38].

ИЗМЕНЕНИЯ В ИНСТРУКЦИЯХ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГЛЮКОФАЖ® И ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ

В 2023 г. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Минздрава России были обновлены инструкции по медицинскому применению препаратов Глюкофаж® (метформин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) и Глюкофаж® Лонг (метформин в таблетках с пролонгированным высвобождением) [52, 53]. Беременность была исключена из раздела «Противопоказания» и перенесена в раздел «С осторожностью».

Производителем в инструкции по медицинскому применению были внесены следующие сведения об особенностях приема данных препаратов во время беременности и в период грудного вскармливания.

- **«Беременность».** Неконтролируемая гипергликемия в периконцепционный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных пороков, выкидышей, артериальной гипертензией, вызванной беременностью, преэклампсией и перинатальной смертностью. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в плазме крови как можно ближе к норме, для снижения риска возникновения неблагоприятных исходов, ассоциированных с гипергликемией, для матери и плода. Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут быть такими же высокими, как у матери. Большое количество данных о беременных женщинах (>1000 случаев), полученных в рамках когортного исследования на основе регистров, опубликованных в реестре (метаанализы, клинические исследования и реестры), указывают на отсутствие повышенного риска врожденных аномалий или фето-/неонатальной токсичности после воздействия метформина в периконцепционный период и/или во время беременности. Имеются ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочные результаты массы тела детей, подвергавшихся воздействию метформина внутриутробно. Метформин не влияет на двигательное и социальное развитие у детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию препарата во время беременности, хотя данные о долгосрочных результатах ограничены. В случае клинической необходимости применение метформина может быть рассмотрено во время беременности и в периконцепционный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину.
- **«Грудное вскармливание».** Метформин проникает в грудное молоко, но в следовых количествах. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о прекращении грудного вскармливания должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения нежелательных реакций у ребенка».
- **«Фертильность».** Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при введении в дозах до 600 мг/кг/день, что примерно в три раза превышает максимальную рекомендуемую суточную дозу» [52, 53]. В разделе «Особые указания» производителем дана информация о том, что «применение препарата во время беременности возможно только по рекомендации лечащего врача с учетом отношения ожидаемой пользы для матери к возможному риску для плода и ребенка» [52, 53]. Инструкцией по медицинскому применению не рекомендуется сочетать грудное вскармливание и прием метформина.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ПО ПОВОДУ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ СЛОЖИВШЕЙСЯ ЮРИДИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В актуальных российских клинических рекомендациях по ведению СД2 и ГСД указывается, что назначение метформина во время беременности и лактации

противопоказано [10, 34]. Следующее обновление данных рекомендаций планируется не ранее 2024–2025 гг. В связи с этим у практикующих врачей возникают вопросы по юридическим основаниям назначения метформина женщинам рассматриваемых категорий до появления разрешения в клинических рекомендациях и стандартах медицинской помощи. Согласно Федеральному закону №323-ФЗ (ред. от 24.07.2023), ст. 37, ч. 15: «Назначение и применение лекарственных препаратов, ..., не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Таким образом, при наличии клинической необходимости препараты Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг могут быть назначены беременной пациентке по решению врачебной комиссии и при отсутствии противопоказаний. Прием метформина при кормлении грудью на данный момент противопоказан как клиническими рекомендациями, так и инструкцией по медицинскому применению метформина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря проведенным исследованиям и опыту международных медицинских ассоциаций существуют доказательства безопасного и эффективного приема метформина во время беременности. Пользу могут получить как пациентки с СД2 и предиабетом (улучшение показателей углеводного обмена до зачатия и во время беременности), так и женщины с СПЯ (положительные эффекты метформина в виде увеличения вероятности зачатия, снижении риска преждевременных родов и ограничение гестационной прибавки веса у матери).

Необходима дальнейшая работа для понимания схем назначения метформина в течение года до начала беременности и для изучения показаний, при которых назначается метформин во время беременности. С осторожным оптимизмом ожидаем заседания рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций по СД2, ГСД и СПЯ, в ходе которых метформин может быть юридически одобрен для применения во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов метформина в лечении беременных пациенток с СД2, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Участие авторов. Шестакова М.В. и Мельниченко Г.А. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Андреева Е.Н., Сухарева О.Ю., Воронникова С.Ю., Ибрагимов Л.И., Бурмукулова Ф.Ф., Демидова Т.Ю., Дерябина Е.Г., Тиселько А.В., Чулков В.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gestational diabetes. International Diabetes Federation. [Accessed: 2023 Nov 27]
- McIntyre HD, Fuglsang J, Kampmann U, Knorr S, Ovesen P. Hyperglycemia in Pregnancy and Women's Health in the 21st Century. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16827. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192416827>
- Управление Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области и Курганской области — Население [Электронный ресурс]. URL: <https://66.rosstat.gov.ru/folder/29698> (дата обращения: 27.11.2023) [Office of the Federal State Statistics Service for the Sverdlovsk Region and Kurgan Region - Population [Internet](In Russ.)]
- Malaza N, Masete M, Adam S, et al. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10846. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>
- Freinkel N. Banting Lecture 1980: of Pregnancy and Progeny. *Diabetes*. 1980;29(12):1023–35. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.29.12.1023>
- Hart BN, Shubbrook JH, Mason T. Pregestational Diabetes and Family Planning. *Clin Diabetes*. 2021;39(3):323–8. doi: <https://doi.org/10.2337/cd20-0062>
- Hughes RCE, Moore MP, Gullam JE, et al. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953–9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1312>
- Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):390–7. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2581>
- Schiller T, Barak O, Winter Shafran Y, et al. Prediabetes in pregnancy – follow-up, treatment, and outcomes compared to overt pregestational diabetes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(1):2191153. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2191153>
- Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» // 2022 [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines “Type 2 diabetes mellitus in adults.” 2022 (In Russ.)]
- Allen AJ, Snowden JM, Lau B, et al. Type-2 diabetes mellitus: does prenatal care affect outcomes? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(1):93–7. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1276558>
- Yamamoto JM, Hughes DJF, Evans ML, et al. Community-based pre-pregnancy care programme improves pregnancy preparation in women with pregestational diabetes. *Diabetologia*. 2018;61(7):1528–37. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4613-3>
- Sharpe A, Morley LC, Tang T, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(12):CD013505. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43–64. doi: <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad096>
- Sonagra AD, Biradar SM, K. D, et al. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):CC01–3. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10068.5081>
- Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, et al. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res*. 2019;2019:5320156. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>
- Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA. Inpatient Glycemic Management of the Pregnant Patient. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):73. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1045-x>
- Lawal SK, Adeniji AA, Sulaiman SO, et al. Comparative effects of glibenclamide, metformin and insulin on fetal pancreatic histology and maternal blood glucose in pregnant streptozotocin-induced diabetic rats. *Afr Health Sci*. 2019;19(3):2491–504. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.25>
- Nguyen L, Chan S-Y, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? *EBioMedicine*. 2018;35:394–404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.047>
- Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin Glargine Safety in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):29–33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1045>
- Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, et al. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med*. 1990;323(5):309–15. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199008023230505>
- Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E448–455. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0853>
- Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(10):834–44. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30310-7)
- Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(3):191–202. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00004-9)
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):2003–15. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>
- Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000456. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000456>
- Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, et al. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(2):323–8. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.323>
- Verheijen ECJ, Critchley JA, Whitelaw DC, et al. Outcomes of pregnancies in women with pre-existing type 1 or type 2 diabetes, in an ethnically mixed population. *BJOG*. 2005;112(11):1500–3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00747.x>
- Asbjörnsdóttir B, Rasmussen SS, Kelstrup L, et al. Impact of restricted maternal weight gain on fetal growth and perinatal morbidity in obese women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1102–6. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1232>
- Sato T, Sugiyama T, Kurakata M, et al. Pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a retrospective multi-institutional study in Japan. *Endocr J*. 2014;61(8):759–64. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.ej14-0140>
- Гурьева В.М. и др. Осложнения беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 2-го типа // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — Т. 13. — №1. — С. 37–41. [Gur'eva VM, et al. Pregnancy complications and perinatal outcomes in women with type 2 diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(1):37–41. (In Russ.)]
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991–2002. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. Moscow, 2023 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». — 2013 [Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Russian national consensus «Gestational diabetes mellitus: diagnosis, treatment, postpartum care». 2013 [cited 2023 Nov 27]; Available from: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/rek_gest_dm_2013.pdf (in Russ.)]
- 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. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>

36. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):166–74. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30385-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30385-7)
37. Tartarin P, Moison D, Guibert E, et al. Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells. *Human Reproduction*. 2012;27(11):3304–14. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des264>
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Supplement_1):S282–94. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S015>
39. NICE. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [Internet]. NICE; 2020 [Accessed: 2023 Nov 27]
40. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(5):B2–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e228–48. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>
42. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(2):e49. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
43. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1–325
44. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):4227–49. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>
45. Queensland Clinical Guidelines. Maternity and Neonatal Clinical Guideline. *Gestational diabetes mellitus (GDM)*. 2021; Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0022/950503/g-gdm.pdf
46. Rudland VL, Price SAL, Hughes R, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;60(6):E18–52. doi: <https://doi.org/10.1111/ajog.13265>
47. Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002488. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
48. Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women. *J Diabetes Res*. 2020;2020:3076463. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3076463>
49. Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, et al. Cardiometabolic effects of breastfeeding on infants of diabetic mothers. *World J Diabetes*. 2023;14(5):617–31. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv14.i5.617>
50. Gunderson EP. Breast-Feeding and Diabetes: Long-Term Impact on Mothers and Their Infants. *Curr Diab Rep*. 2008;8(4):279–86
51. Wu P, Park K, Gulati M. The Fourth Trimester: Pregnancy as a Predictor of Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol*. 2021;16:e31. doi: <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.18>
52. Инструкция по применению лекарственного препарата "Глюкофаж" П N014600/01 ["Glucophage" Drug Label N°P N014600/01 (in Russ.)]
53. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛСР-002098/10; Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 750 мг ЛП-000509; Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 1000 мг ЛП-002396 [Glucophage® Long 500 mg Drug Label N°LSR-002098/10; Glucophage® Long 750 mg Drug Label N°LP-000509; Glucophage® Long 1000 mg Drug Label N°LP-002396 (in Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н., в.н.с. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н., в.н.с. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, leading researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Дерябина Елена Геннадьевна, д.м.н., в.н.с. [Elena G. Deryabina, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8955-5085>; eLibrary SPIN: 4616-5290; e-mail: helen_mic@mail.ru

Тиселько Алена Викторовна, д.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент [Vasilii S. Chulkov, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>; eLibrary SPIN: 4425-4640; e-mail: vschulkov@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н., Сухарева О.Ю., Воротникова С.Ю., Ибрагимова Л.И., Бурумкулова Ф.Ф., Демидова Т.Ю., Дерябина Е.Г., Тиселько А.В., Чулков В.С. Место метформина в лечении нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности при планировании беременности, после ее наступления и родоразрешения: резолюция совета экспертов // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №3. — С. 302-313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13161>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Andreeva EN, Sukhareva OY, Vorotnikova SY, Ibragimova LI, Burumkulova FF, Demidova TY, Deryabina EG, Tiselko AV, Chulkov VS. The place of metformin in the treatment of carbohydrate metabolism disorders and insulin resistance during, before and after pregnancy: resolution of the expert council. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(3):302-313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13161>