



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.6.011>



Чак Т.А.<sup>1</sup>✉, Высоцкая Ю.В.<sup>2</sup>, Романова И.С.<sup>1</sup>, Кожанова И.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Городская гинекологическая больница, Минск, Беларусь

## Особенности гипогликемической фармакотерапии гестационного сахарного диабета

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Чак Т.А. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста статьи; Высоцкая Ю.В. – систематический поиск литературы, редактирование статьи; Романова И.С. – систематический поиск литературы, редактирование статьи; Кожанова И.Н. – систематический анализ результатов, редактирование статьи.

Подана: 06.09.2023

Принята: 16.10.2023

Контакты: tatyanchak@mail.ru

### Резюме

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, от которого страдает все большее число беременных женщин во всем мире. Опасность гипергликемии во время беременности заключается не только в многочисленных перинатальных осложнениях, но и в долгосрочных последствиях, влияющих на здоровье матери и развитие плода. Потребность в фармакологическом лечении возникает у 15–30% пациентов с ГСД, а 70–85% пациентов с ГСД можно вести с помощью модификации диеты, изменения образа жизни, физической активности и мониторинга уровня глюкозы в крови. Согласно многочисленным клиническим исследованиям, применяемая в настоящее время фармакотерапия ГСД является достаточно безопасной. В Республике Беларусь в качестве медикаментозной терапии ГСД рекомендован к использованию только инсулин. В некоторых странах помимо инсулинотерапии для лечения ГСД могут применяться метформин или отдельные препараты группы сульфонилмочевины. В статье представлен обзор рекомендаций и клинических исследований гипогликемических препаратов у беременных женщин.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, инсулинотерапия, гипогликемические препараты

Chak T.<sup>1</sup>, Vysotskaya Yu.<sup>2</sup>, Romanova I.<sup>1</sup>, Kozhanova I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Minsk City Gynecological Hospital, Minsk, Belarus

## Features of Hypoglycemic Pharmacotherapy of Gestational Diabetes Mellitus

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Chak T. – concept and design of the publication, systematic search for literature, writing the text of the article; Vysotskaya Yu. – systematic search for literature, the article editing; Romanova I. – systematic search for literature, the article editing; Kozhanova I. – the article editing.

Submitted: 06.09.2023

Accepted: 16.10.2023

Contacts: tatyachak@mail.ru

### Abstract

---

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a condition that affects increasing number of pregnant women worldwide. The danger of hyperglycemia during pregnancy lies both in numerous perinatal complications and has long-term consequences affecting the health of the mother and the development of the fetus. 15–30% of patients with GSD need pharmacological treatment, and 70–85% of patients with GSD can be managed using diet modification, lifestyle changes, physical activity and blood glucose monitoring. The GDM pharmacotherapy used so far is acceptably safe according to numerous clinical studies. Only insulin is recommended for use as a drug therapy for GSD in the Republic of Belarus. Metformin or some sulfonylurea drugs can be used for the treatment of GSD in addition to insulin therapy in some countries. The article provides an overview of some recommendations and clinical studies of hypoglycemic drugs in pregnant women.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, insulin therapy, hypoglycemic drugs

---

Диабет, выявленный во время беременности, впервые был описан в 1824 г. в Германии. И только в 1964 г. в США О'Салливан и Махан определили конкретные диагностические критерии гестационного сахарного диабета (ГСД), основанные на 3-часовом пероральном тесте на толерантность к глюкозе с дозой 100 г в течение 3 часов, проведенном во 2-м и 3-м триместрах беременности у 752 женщин [1]. Но и в настоящее время СД, выявленный у беременной женщины, вызывает сложности в дифференциальной диагностике, в тактике ведения беременности, терапии диабета и диктует необходимость длительного послеродового наблюдения за женщиной и родившимся ребенком.

Распространенность СД во время беременности растет параллельно с мировой эпидемией ожирения.

Выделяют следующие формы СД, ассоциированные с беременностью [2]:

- гипергликемию, впервые выявленную во время беременности;
- СД, выявленный при беременности;
- ГСД.

ГСД представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» или прегестационного СД [2]. При этом ГСД проявляется промежуточными уровнями глюкозы между нормальными уровнями для беременности и уровнями глюкозы, диагностическими для диабета у небеременных женщин [3].

Распространенность ГСД достаточно высока во всем мире, составляя в Европе около 11% среди беременных женщин, при этом самая высокая наблюдается в странах Восточной Европы (31,5%). Отмечается увеличение частоты встречаемости ГСД в 2,14 раза у беременных в возрасте  $\geq 30$  лет по сравнению с более молодыми женщинами, также почти в 1,5 раза чаще ГСД выявляют в третьем триместре по сравнению со 2-м триместром, при этом в 6,79 раза чаще у женщин с ожирением и в 2,29 раза чаще у женщин с избыточным весом [3].

Наличие у беременной женщины СД увеличивает различные неблагоприятные риски как для матери, так и для плода. При этом во многих исследованиях показана корреляция между уровнем гипергликемии и риском развития осложнений. К специфическим рискам во время беременности при наличии СД относят самопроизвольный аборт, аномалии развития плода, преэклампсию, гибель плода, макросомию, неонатальную гипогликемию, гипербилирубинемию и неонатальный респираторный дистресс-синдром. Кроме того, СД во время беременности может увеличить риск ожирения, гипертонии [2].

ГСД характеризуется повышенным риском большого для гестационного возраста веса ребенка при рождении и риском других осложнений в неонатальном периоде, а также повышенным риском последующего развития СД 2-го типа у матери и аномального метаболизма глюкозы у ребенка в детстве.

В исследованиях показано, что у детей, матери которых при наличии ГСД во время беременности не контролировали уровень гликемии, снижена чувствительность к инсулину и компенсаторные возможности  $\beta$ -клеток, а также чаще наблюдается нарушение толерантности к глюкозе в детстве [4].

ГСД является временным диагнозом, поскольку зачастую представляет собой ранее не диагностированный преддиабет, СД 2-го типа или даже развивающийся диабет 1-го типа. Именно поэтому женщины с ГСД должны наблюдаться после родов для дифференциальной диагностики ГСД и других типов диабета, выявленных во время беременности. Отмечают, что у женщин с ГСД риск развития СД 2-го типа в 10 раз выше, чем у женщин без ГСД [4].

Во время физиологической беременности происходят множественные метаболические изменения. Инсулинорезистентность развивается примерно с середины беременности до конца третьего триместра. Этот процесс вызван повышенным уровнем гормонов и адипокинов, секретируемых плацентой, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), плацентарный лактоген человека и плацентарный гормон роста человека. Кроме того, считается, что изменения концентрации эстрогена, прогестерона и кортизола влияют на дисбаланс глюкозы и инсулина. Будущая мать компенсирует эти изменения, увеличивая секрецию инсулина на 200–250% [5].

Факторы риска, особенно ожирение, влияют на баланс между гормониндуцированной инсулинорезистентностью и повышенной секрецией инсулина, что, как следствие, приводит к ГСД. Другим этиологическим фактором ГСД является дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Гипергликемия, возникающая в результате резистентности к инсулину, стимулирует  $\beta$ -клетки секретировать больше инсулина. Однако если потребность в инсулине слишком высока, возникает явление глюкотоксичности, приводящее к перегрузке и дисфункции  $\beta$ -клеток и, как следствие, к гипергликемии [5].

К триггерам развития ГСД относят целый ряд модифицируемых и не модифицируемых факторов риска. Это избыточная масса тела или ожирение до беременности; гестационный СД в анамнезе; СД 2-го типа у родственников 1-й и 2-й степени родства; возраст старше 30 лет; макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе; быстрая и большая прибавка массы тела во время настоящей беременности; глюкозурия во время предшествующей или настоящей беременности; многоводие во время предшествующей или настоящей беременности; мертворождение в анамнезе; преждевременные роды в анамнезе; рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе; необъяснимая смерть новорожденного в анамнезе; прием глюкокортикоидов во время беременности; беременность, наступившая

вследствие методов экстракорпорального оплодотворения; многоплодная беременность; нарушение толерантности к глюкозе до беременности [2].

Диагностика СД достаточна проста. Клинический диагноз СД устанавливается при наличии 2 лабораторных показателей, соответствующих диагностическим критериям СД: глюкозы крови натощак (два анализа, выполненные в разные дни); глюкозы крови натощак и HbA1c; глюкозы крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы.

Некоторые особенности имеются при постановке диагноза СД у беременной женщины. HbA1c не используется в качестве диагностического критерия во 2-м и 3-м триместрах беременности, при этом для диагностики СД у данной категории пациентов определяют концентрацию глюкозы крови дважды в разные дни. Диагностика ГСД проводится на основании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). В отличие от стандартного ПГТТ, при его проведении во время беременности уровень гликемии оценивается не только натощак и через 2 ч после принятия 75 г глюкозы, но и дополнительно через 1 ч [2]. Критерии ГСД приведены в таблице.

Диагностика ГСД или любого другого типа диабета во время беременности необходима для определения тактики медикаментозного или немедикаментозного лечения с целью достижения оптимальных уровней гликемии для профилактики диабетической фетопатии. Глюкоза крови беременной женщины натощак не должна превышать 5,1 ммоль/л, через 1 ч после еды – не более 6,7 ммоль/л.

Согласно данным литературы, потребность в фармакологическом лечении возникает у 15–30% пациентов с ГСД, а 70–85% пациенток с ГСД можно вести с помощью модификации диеты, изменения образа жизни, физической активности и мониторинга уровня глюкозы в крови [6].

В Республике Беларусь принципы лечения ГСД определены и регламентированы клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с сахарным диабетом (взрослое население)» № 85 от 21 июня 2021 г. Согласно клиническому протоколу, а также данным многих РКИ и Кокрейновского обзора, риск ГСД можно снизить с помощью диеты, физических упражнений и выполнения рекомендаций по поводу образа жизни, особенно когда вмешательства начинаются в 1-м или начале 2-го триместра [2, 4]. Обязательным и основным компонентом терапии ГСД является рациональное питание – диетотерапия. При отсутствии угрозы сохранения беременности должна быть рекомендована умеренная физическая активность. Все пациентки с ГСД должны пройти обучение в Школе диабета, где им не только объяснят принципы рационального питания при их состоянии, определяют допустимые физические нагрузки, но и научат самоконтролю гликемии, кетонурии, АД, при необходимости обучат тактике инсулинотерапии. Согласно национальному клиническому протоколу, пероральные антигипергликемические лекарственные средства во время беременности противопоказаны [2]. При недостаточном эффекте вышеописанных немедикаментозных мер в качестве гипогликемической терапии используется только инсулинотерапия.

**Диагностические критерии ГСД [2]  
Diagnostic criteria of GDM [2]**

Показатель	Значения, соответствующие ГСД
Гликемия натощак	>4,6 ммоль/л в цельной капиллярной или >5,1 ммоль/л в плазме венозной крови
Через 1 ч при проведении ПТТГ	>9,0 ммоль/л в цельной капиллярной или >10,0 ммоль/л в плазме венозной крови
Через 2 ч при проведении ПТТГ	>7,7 ммоль/л в цельной капиллярной или >8,5 ммоль/л в плазме венозной крови

Согласно рекомендациям National Institute for Health and Care Excellence (NICE), в лечении ГСД могут быть использованы нефармакологические методы, инсулин и/или метформин в зависимости от исходного уровня глюкозы и эффективности принятых мер [7]. Нижеописанные рекомендации приняты в 2015 г. и сохраняют свою актуальность в настоящее время.

Женщинам с ГСД, у которых на момент постановки диагноза уровень глюкозы в плазме натощак ниже 7 ммоль/л, предлагают попробовать изменения в диете и физических упражнениях. Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений в течение 1–2 недель, рекомендовано предложить метформин. Если метформин противопоказан или неприемлем для женщины, может быть использован инсулин. Если целевые показатели уровня глюкозы в крови не достигаются с помощью диеты и физических упражнений плюс метформин, рекомендована комбинация метформина и инсулина совместно с немедикаментозными методами [7].

Женщинам с ГСД, у которых на момент постановки диагноза уровень глюкозы в плазме натощак составляет 7,0 ммоль/л или выше, предлагают немедленное лечение инсулином с метформином или без него, а также изменения в диете и физических упражнениях [7].

Женщинам с ГСД, у которых уровень глюкозы в плазме натощак составляет от 6,0 до 6,9 ммоль/л, а также с такими осложнениями, как макросомия или многоводие, следует рассмотреть возможность немедленного начала лечения инсулином с метформином или без него в совокупности с изменениями в диете и физических упражнениях [7].

В 2021 г. были обновлены «Стандарты медицинской помощи при диабете» Американской диабетической ассоциации (ADA) [4]. В отношении лечения ГСД предложены следующие основные принципы:

- Изменение образа жизни является важным компонентом лечения ГСД и может быть достаточным для лечения многих женщин. Инсулинотерапия используется при необходимости для достижения целевых показателей гликемии.
- Инсулин является предпочтительным препаратом для лечения гипергликемии при ГСД. Метформин и глибурид не следует использовать в качестве препаратов 1-й линии, поскольку оба проникают через плаценту к плоду. Данные о долгосрочной безопасности других пероральных и неинсулиновых инъекционных сахароснижающих препаратов отсутствуют.
- Метформин, используемый для лечения синдрома поликистозных яичников и индукции овуляции, следует отменить к концу 1-го триместра.
- Телемедицинские визиты к беременным женщинам с ГСД улучшают результаты по сравнению со стандартным личным уходом.

Российские рекомендации по лечению СД, опубликованные в 2023 г. [8], предлагают следующие подходы при ведении пациенток с ГСД: модификацию образа жизни; ежедневный самоконтроль гликемии; самоконтроль кетонурии; инсулинотерапию. Пероральные гипогликемические средства для лечения ГСД не рассматриваются.

Таким образом, международные руководства имеют несколько отличающуюся позицию в отношении возможности и приоритетности применения метформина при ГСД, однако как международные, так и национальные руководства приветствуют использование инсулинотерапии и нефармакологических методов для лечения СД во время беременности.

Но можем ли мы полностью исключить возможность применения у беременных иных гипогликемических лекарственных препаратов помимо инсулина? Инсулинотерапия всегда настораживает пациента с СД. Приверженность беременной женщины к фармакотерапии, особенно инъекционной, еще ниже. Но при этом отсутствие фармакотерапии ГСД при неэффективности немедикаментозных методов лечения чревато описанными выше последствиями. Угроза тяжелых осложнений гипергликемии во время беременности как для матери, так и для плода убеждает часть (возможно, большую) женщин с ГСД применять инсулинотерапию. Существуют ли более удобные, но при этом не менее безопасные и эффективные, чем инсулинотерапия, альтернативные методы лечения ГСД?

За последнее десятилетие как международный, так и отечественный фармацевтический рынок пополнился целым рядом новых пероральных гипогликемических препаратов. Некоторые из этих групп (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) так удачно зарекомендовали себя в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), что вышли на 1-й план фармакотерапии СД 2-го типа. Однако беременные женщины являются той категорией пациентов, которые не включаются в РКИ, за исключением тех случаев, когда исследуется лекарственный препарат, непосредственно связанный с наступлением или сохранением беременности. Поэтому процесс внедрения новых лекарственных препаратов для применения у беременных идет всегда очень медленно и осторожно.

Для ответа на поставленные вопросы мы попытались найти возможную информацию об исследованиях, в которых участвовали беременные женщины с СД 2-го типа или ГСД.

## ■ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СД У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

**Бигуаниды.** На протяжении многих десятилетий не теряет актуальности при лечении СД 2-го типа единственный на данный момент представитель группы бигуанидов – метформин.

Согласно инструкции по медицинскому применению, метформин снижает как исходный уровень глюкозы, так и уровень глюкозы после приема пищи, не приводя при этом к развитию гипогликемии. Гипогликемический эффект метформина может реализовываться посредством нескольких механизмов. Метформин снижает выработку глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза, улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет увеличения чувствительности к инсулину, а также задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтетазу, и увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

Независимо от своего действия на гликемию, метформин оказывает положительный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Метформин повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками и при этом тормозит глюконеогенез в печени.

Однако в отношении использования метформина во время беременности данные не совсем однозначны. Метформин легко проникает через плаценту, в результате чего его уровень в пуповинной крови оказывается выше, чем его одновременный уровень у матери [4].

В 2020 г. был опубликован метаанализ 11 РКИ, который продемонстрировал, что лечение метформином, начатое во время беременности, не снижает риск развития ГСД у женщин из группы высокого риска с ожирением, синдромом поликистозных яичников или ранее существовавшей резистентностью к инсулину [9].

Однако, согласно данным систематических обзоров, использование метформина во время беременности было связано с более низким риском неонатальной гипогликемии и меньшим увеличением веса матери, чем на фоне применения инсулина [10–13]. Осторожность в широком применении метформина у беременных ранее была обусловлена отсутствием отсроченных исследований детей, чьи матери во время беременности принимали метформин. В настоящее время такие исследования появились.

В исследовании «Метформин при гестационном диабете: наблюдение за потомством» (MiG TOFU) анализ детей в возрасте от 7 до 9 лет показал, что 9-летние дети, подвергавшиеся воздействию метформина для лечения ГСД в одной из когорт, имели больший вес и более высокое соотношение талии и роста и окружность талии, чем те, кто подвергался воздействию инсулина [14]. Эта разница не была обнаружена в другой когорте данного РКИ. В 2 других РКИ, где метформин назначался во время беременности при синдроме поликистозных яичников, наблюдение за 4-летними детьми продемонстрировало более высокий ИМТ и повышенное



ожирение у тех детей, которые подвергались воздействию метформина внутриутробно [15]. Продолжение данного исследования через 5–10 лет показало, что у детей, чьи матери применяли метформин, был более высокий ИМТ, соотношение веса и роста, окружность талии и незначительное увеличение жировой массы. В результате метаанализа был сделан вывод, что воздействие метформина приводило к уменьшению размеров новорожденных с ускорением постнатального роста, что приводило к более высокому ИМТ в детстве [15].

Согласно рекомендациям диабетологической ассоциации в Германии, назначение метформина беременной женщине может быть рассмотрено в случае наличия у нее ГСД и выраженной инсулинорезистентности (потребность в инсулине  $>1,5$  МЕ/кг массы тела), а также по индивидуальным показаниям. При этом метформин является единственным пероральным сахароснижающим препаратом, который при определенных показаниях разрешен для применения у беременных женщин. Препараты сульфонилмочевины противопоказаны во время беременности; ингибиторы альфа-глюкозидазы, глитазоны, глиниды, ингибиторы DPP-4 и агонисты GLP-1 не следует назначать беременным женщинам с ГСД из-за отсутствия опыта и отсутствия или недостаточно однозначных результатов исследований [16].

Таким образом, метформин может рассматриваться как альтернативный вариант лечения ГСД у некоторых категорий женщин, нуждающихся в медикаментозном лечении, которые из-за стоимости, языкового барьера, понимания или культурных влияний не могут безопасно или эффективно использовать инсулин во время беременности. Однако из-за возможности задержки роста или ацидоза на фоне плацентарной недостаточности метформин не следует использовать у женщин с артериальной гипертензией, преэклампсией или риском задержки внутриутробного развития [4].

**Производные сульфонилмочевины.** Производные сульфонилмочевины представляют собой гипогликемические лекарственные средства, способные оказывать сахароснижающий эффект только при сохраненной способности инсулярного аппарата к секреции гормона. Препараты сульфонилмочевины оказывают стимулирующий эффект на секрецию инсулина за счет связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны  $\beta$ -клетки, которые интегрированы в структуру АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов плазматических мембран. При поступлении в  $\beta$ -клетку глюкозы и при ее окислении повышается концентрация АТФ, что сопровождается закрытием АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, изменением мембранного потенциала. Деполаризация мембраны сопровождается открытием вольтажзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов и входением ионов  $Ca^{2+}$  в клетку. В результате повышается концентрация внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , являющегося сократительным микроэлементом, благодаря чему происходит сокращение внутриклеточных миофибрилл и стимулируется секреция инсулина путем экзоцитоза. При взаимодействии сульфонилмочевины с рецепторами  $\beta$ -клетки происходит закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов и инициируется вся цепь вышеописанных событий, заканчивающаяся секрецией синтезированного ранее и накопленного в  $\beta$ -клетке инсулина. Вследствие того, что сульфонилмочевина повышает чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду, стимуляция секреции инсулина происходит в соответствии с уровнем глюкозы, вследствие чего восстанавливается нормальная кривая инсулиновой секреции и, в частности, 1-я фаза, необходимая для снижения постпрандиальной гликемии [17].

В настоящее время в медицинской практике используют только лекарственные препараты сульфонилмочевины 2-го поколения, к которым относят глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глимепирид, глипизид, глибурид. При исследованиях на животных препараты сульфонилмочевины не показали тератогенного эффекта и были отнесены к категории В по классификации FDA. Однако исследования репродукции животных не всегда позволяют предсказать реакцию человека, поэтому, согласно инструкции, данную группу следует применять во время беременности только в случае явной необходимости. Известно, что производные сульфонилмочевины проникают через плаценту и связаны с увеличением неонатальной гипогликемии [4].

Систематический обзор (Montserrat Balsells et al. 2015) показал, что в краткосрочной перспективе у женщин с ГСД, требующих медикаментозного лечения, глибенкламид явно уступает как инсулину, так и метформину. Это отражалось в увеличении риска макросомии, неонатальной гипогликемии, увеличении веса новорожденного при применении глибенкламида по сравнению с инсулином и особенно метформинном [10].

Один из последних представителей группы сульфанилмочевины, препарат глибурид, также отнесен к категории В по риску тератогенности классификации FDA. Исследования репродукции были проведены на крысах и кроликах в дозах, в 500 раз превышающих дозу для человека, и не выявили никаких признаков нарушения фертильности или вреда плоду из-за глибурида. Концентрация глибурида в плазме пуповины составляет примерно 50–70% от уровня у матери [4].

При этом данный препарат отметился в нескольких исследованиях у беременных женщин, где его эффекты сравнивались с инсулином или метформинном, но так и не было доказано, что он не уступает инсулину в отношении совокупного исхода, включающего неонатальную гипогликемию, макросомию и гипербилирубинемия. Метаанализ 2015 г., включающий 18 РКИ, показал, что по сравнению с инсулином глибурид был связан с более высокой массой тела новорожденного при рождении, увеличением частоты неонатальной гипогликемии и повышенной частотой макросомии. Сетевой метаанализ показал, что глибурид был связан с более высокой прибавкой веса матери, более высокой массой тела новорожденного при рождении, увеличением частоты неонатальной гипогликемии и увеличением частоты макросомии, чем метформин [13]. Данные о долгосрочной безопасности для детей, подвергшихся воздействию глибурида внутриутробно, отсутствуют [18].

Один из недавних метаанализов, целью которого было изучение эффективности различных методов лечения ГСД, показал низкое качество проводимых исследований. Для анализа были выбраны РКИ, сравнивающие методы лечения ГСД: вмешательства в диету и образ жизни с фармакологическим лечением по мере необходимости, инсулин, метформин, глибенкламид (глибурид). В метаанализ было включено 42 исследования, отчетность по которым в целом была плохой, с неясным или высоким риском систематической ошибки. В большинстве исследований участвовало мало женщин, информация о них была недостаточной, имелся неясный или высокий риск предвзятости и сообщалось о небольшом количестве результатов [19]. Это еще раз подчеркивает сложность проведения качественных и безопасных РКИ с участием беременных женщин и влечет за собой отсутствие необходимой информации об эффективном и безопасном использовании какого-либо нового метода лечения.

**Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа.** Молекулами, которые также влияют на баланс инсулина и глюкозы, являются инкретиновые гормоны, такие как глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Инкретиновые пептиды имеют большое значение в гомеостазе глюкозы, поскольку они увеличивают секрецию инсулина  $\beta$ -клетками, снижают резистентность к инсулину, а также ингибируют апоптоз  $\beta$ -клеток и стимулируют пролиферацию  $\beta$ -клеток [5].

Агонисты рецепторов ГПП-1 представляют собой класс гипогликемических препаратов, разрабатываемых в течение последних 20 лет. Особенностью данных препаратов является то, что помимо качественного гипогликемического контроля они способствуют снижению веса пациентов с СД 2-го типа и обладают нефро- и кардиопротективными свойствами. К данной группе относятся такие препараты, как ликсисенатид, эксенатид, лираглутид, дулаглутид, албиглутид, которые вводятся исключительно парентерально, и единственный пероральный препарат данной группы – семаглутид. В Республике Беларусь зарегистрирован только лираглутид.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Виктоза, лираглутид представляет собой аналог человеческого ГПП-1, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1



служит мишенью для нативного ГПП-1 – эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. В отличие от нативного ГПП-1, фармакокинетический и фармакодинамический профили лираглутида позволяют вводить его пациентам 1 раз в сутки.

Согласно данным инструкции по медицинскому применению препарата Виктоза, не следует применять лираглутид во время беременности, вместо него рекомендуется проводить лечение инсулином. Если пациентка готовится к беременности либо беременность уже наступила, терапию препаратом Виктоза необходимо прекратить. Это объясняется тем, что при отсутствии данных по применению лираглутида у беременных женщин исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата.

Имеются единичные исследования, где лираглутид изучался у женщин с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) и ожирением в период до наступления беременности или в послеродовом периоде. В пилотном РКИ было показано, что добавление лираглутида к лечению метформинном у пациенток с СПКЯ, бесплодием и ожирением увеличивало вероятность наступления беременности в результате проведения экстракорпорального оплодотворения [20].

В 2020 г. опубликованы результаты двойного слепого РКИ, в котором было показано, что лечение комбинацией препаратов метформина и лираглутида превосходит по эффективности монотерапию метформинном в коррекции метаболического статуса женщин с предшествующим ГСД в течение 84 недель терапии в послеродовом периоде. Добавление лираглутида к терапии метформинном приводило к более значительному снижению массы тела и центрального ожирения, чем монотерапия метформинном [21].

С учетом доклинических данных о токсичности препаратов во время беременности у животных, данные исследования у беременных женщин проводиться не могут. Однако при продолжении исследований с благоприятными результатами данная группа может иметь перспективы в использовании в подготовке к беременности женщин с бесплодием и сопутствующими метаболическими нарушениями, а также для эффективного лечения женщин с ГСД в послеродовом периоде.

**Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа.** Препараты данной группы представляют собой селективные обратимые ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter-2 – SGLT2). За счет ингибирования SGLT2 происходит снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, что приводит к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом, увеличивается доставка натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. В сочетании с осмотическим диурезом это приводит к уменьшению перегрузки объемом, уменьшению артериального давления, уменьшению пред- и постнагрузки, что может оказывать благотворное влияние на ремоделирование сердца, диастолическую функцию, а также сохранять функцию почек.

Ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа уменьшают как тощакую, так и постпрандиальную гипергликемию. Механизм действия не зависит от функции β-клеток и пути выведения инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии.

В Республике Беларусь зарегистрированы и используются 2 представителя данной группы: эмпаглифлозин и дапаглифлозин.

Данные об использовании ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа у беременных женщин отсутствуют, а рекомендации о мерах предосторожности основаны на данных доклинических исследований.

Данных о приеме эмпаглифлозина у беременных женщин нет. Исследования на животных показали, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на поздних сроках беременности в очень незначительном количестве, не оказывая прямого или опосредованного негативного

влияния на раннее развитие эмбриона. Тем не менее исследования на животных показали нежелательное воздействие на постнатальное развитие. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать приема препарата Джардинс во время беременности.

Данные о применении дапаглифлозина во время беременности отсутствуют. Исследования на крысах показали токсическое воздействие на почки в ходе их развития в период, который соответствует 2-му и 3-му триместрам беременности человека. Поэтому использование дапаглифлозина не рекомендуется во 2-м и 3-м триместрах беременности. При наступлении беременности терапия препаратом дапаглифлозин должна быть прекращена.

При поиске исследований о использовании ингибиторов натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа у беременных женщин обнаружено только РКИ, где было проанализировано применение дапаглифлозина и метформина отдельно и в сочетании у женщин с избыточной массой тела после ГСД. Было показано, что комбинированное лечение дапаглифлозином и метформином в течение 24-недельного периода имело больший положительный эффект на массу тела, окружность талии, а также гликемические, сердечно-сосудистые и метаболические параметры, чем монотерапия метформином у женщин из группы риска с избыточным весом или ожирением с недавним анамнезом ГСД [22].

**Ингибиторы дипептидилпептидазы-4.** Согласно исследованиям, дипептидилпептидаза-4 (dipeptidyl peptidase 4 – DPP-4) играет роль в регулировании метаболизма, аппетита и расхода энергии тела. Было обнаружено, что аномальная экспрессия и активность DPP-4 связаны с возникновением гипергликемии и увеличением индекса массы тела, что означает, что этот фермент может способствовать развитию таких заболеваний, как СД 2-го типа и ожирение, опосредуя воспаление и резистентность к инсулину в жировой ткани [5].

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, относятся к классу инкретиномиметиков. Ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и алоглиптин широко доступны во всем мире, тогда как анаглиптин, гемиглиптин и тенелиптин используются преимущественно в азиатских странах. В Республике Беларусь зарегистрированы ситаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин.

Роль активности ДПП-4 в патогенезе ГСД до конца не изучена. Его значение в развитии плода также исследуется. Безопасность ингибиторов ДПП-4 при беременности не установлена.

Хотя ингибиторы ДПП-4 широко используются среди взрослых пациентов с СД 2-го типа, количество исследований, оценивающих их применение у женщин во время беременности, осложненной ГСД, и в послеродовом периоде, все еще ограничено.

Было найдено 1 исследование ингибиторов ДПП-4, в котором оценивали способность ситаглиптина снижать резистентность к инсулину и облегчать симптомы ГСД. Было обследовано 206 пациенток с диагнозом ГСД во 2-м триместре беременности, 102 из них получали ситаглиптин, а 104 – плацебо. Через 16 недель исследования у пациентов в группе ситаглиптина достигнуто значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак и сыровоточного инсулина по сравнению со значениями вышеуказанных параметров, полученными в начале исследования, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Кроме того, они показали, что использование ситаглиптина помогает снизить ретинол-связывающий белок-4, молекулу, которая положительно коррелирует с тяжестью непереносимости глюкозы и резистентностью к инсулину у женщин с предшествующим ГСД. Среди пациентов, получавших ситаглиптин, и их новорожденных за время наблюдения не отмечалось никаких побочных эффектов [23].

Эффективность и безопасность ингибиторов ДПП-4 более широко исследовалась в послеродовом периоде у женщин с предшествующим ГСД [24, 25].

В одном из таких РКИ было показано, что комбинированная терапия, состоящая из ситаглиптина и метформина, более эффективна у женщин с нарушениями послеродовой регуляции глюкозы по сравнению с монотерапией метформином или плацебо у женщин с ГСД в анамнезе [24].

В другом исследовании оценили эффективность вилдаглиптина для профилактики послеродового диабета у женщин с недавним ГСД, для терапии которого использовался инсулин. В исследовании приняли участие 113 женщин: 58 получали вилдаглиптин и 55 – плацебо. Пациентки получали вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в сутки в течение 24 месяцев, начиная терапию в среднем примерно через 9 месяцев после родов, и находились под дополнительным наблюдением в течение 12 месяцев после завершения лечения. Однако исследователям не удалось продемонстрировать преимущество приема вилдаглиптина перед плацебо с точки зрения снижения риска послеродового диабета. Более того, показатели, связанные с резистентностью к инсулину, контролем уровня глюкозы или функцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, существенно не различались между 2 группами [24].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, с учетом данных результатов отдельных РКИ, метаанализов и систематических обзоров, инсулинотерапия по-прежнему остается оптимальным вариантом медикаментозного лечения сахарного диабета у беременных женщин. Назначение метформина, некоторых препаратов сульфонилмочевины возможно в исключительных случаях, когда применение инсулинотерапии по каким-либо причинам исключено.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sweeting A., Wong J., Murphy H.R., et al. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022;43(issue 5):763–793. doi: 10.1210/edrev/bnac003
2. Diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus (adult population). Clinical protocol. 2021 June 21. № 85.
3. Paulo M.S., Abdo N.M., Bettencourt-Silva R., et al. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:691033. doi: 10.3389/fendo.2021.691033
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S232–S243. doi: 10.2337/dc22-S015
5. Pilszyk A., Niebrzydowska M., Pilszyk Z., et al. Incretins as a Potential Treatment Option for Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10101. doi: 10.3390/ijms231710101
6. Lende M., Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:9573. doi: 10.3390/ijerph17249573
7. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/chapter/Recommendations#gestational-diabetes> (accessed 2020).
8. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedova I.I., SHeStakovoj M.V., Majorova A.Yu., eds. Issue 11. M.; 2023. 231 s.
9. Doi S.A.R., Furuya-Kanamori L., Egon Toft, et al. Metformin in pregnancy to avert gestational diabetes in women at high risk: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2020;21(1):e12964. doi: 10.1111/obr.12964
10. 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
11. Silva J.C., Pacheco C., Bizato J., de Souza B.V., et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111:37–40. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.04.028
12. Nachum Z., Zafran N., Salim R., et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2017;40:332–337. doi: 10.2337/dc16-2307
13. Jiang Y.F., Chen X.Y., Ding T., et al. Comparative efficacy and safety of OAD sin management of GDM: network meta analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2071–2080. doi: 10.1210/jc.2014-4403
14. Rowan J.A., Rush E.C., Plank L.D., 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: 10.1136/bmjdr-2017-000456
15. Tarry-Adkins J.L., Aiken C.E., Ozanne S.E. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;6;16(8):e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848
16. Schäfer-Graf U., Laubner K., Hummel S. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. Practice recommendation German Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines. 2021.
17. Nedosugova L.V. Preparaty sulfonilmocheviny v sovremennoj strategii lecheniya saharnogo diabeta 2 tipa. *Saharnyj diabet*. 2011;2:99–109.
18. Senat M.V., Affres H., Letourneau A., et al. Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1773–1780. doi: 10.1001/jama.2018.4072
19. Farrar D., Simmonds M., Bryant M., et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557

20. Salamun V., Jensterle M., Janez A., et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):1-11. doi: 10.1530/EJE-18-0175
21. Elkind-Hirsch K.E., Shaler D., Harris R.J. Postpartum treatment with liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy to improve metabolic status and reduce body weight in overweight/obese women with recent gestational diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Complications.* 2020;34(4):107548. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107548
22. Elkind-Hirsch K.E., Shaler D., Harris R.J. A randomized trial of dapagliflozin and metformin, alone and combined, in overweight women after gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100139. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100139
23. Sun X., Zhang Z., Ning H., et al. Sitagliptin down-regulates retinol-binding protein 4 and reduces insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A randomized and double-blind trial. *Metab. Brain Dis.* 2017;32:773-778. doi: 10.1007/s11011-017-9958-7
24. Elkind-Hirsch K.E., Paterson M.S., Shaler D., et al. Short-Term Sitagliptin-Metformin Therapy Is More Effective Than Metformin or Placebo in Prior Gestational Diabetic Women with Impaired Glucose Regulation. *Endocr. Pract.* 2018;24:361-368. doi: 10.4158/EP-2017-0251
25. Hummel S., Beyerlein A., Pfirrmann M., et al. Efficacy of vildagliptin for prevention of postpartum diabetes in women with a recent history of insulin-requiring gestational diabetes: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mol. Metab.* 2018;9:168-175. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.015