

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-4-207-212>

Научный обзор



# ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Е. Русскова, А.В. Шумак, Е.В. Тимохина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — серьёзная и частая проблема беременности. Во всём мире распространённость ГСД колеблется от 8 до 20%. В 5% случаев данная патология сопровождается развитием таких осложнений, как диабетическая фетопатия, преэклампсия, неонатальная гипогликемия, гипербилирубинемия и другие. Современные национальные и зарубежные руководства при выявлении гипергликемии во время беременности и постановке диагноза ГСД рекомендуют в качестве начальной терапии изменение образа жизни и соблюдение диеты с ограничением углеводов. При отсутствии положительной динамики на фоне немедикаментозной терапии клинические рекомендации РФ рекомендуют только назначение инсулина.

Ряд зарубежных руководств рассматривают применение во время беременности пероральных гипогликемических средств — метформина и/или глибенкламида как альтернативу инъекционным препаратам. В данном обзоре мы сравнили эффективность и безопасность применения метформина и/или глибенкламида при лечении ГСД.

Метформин и глибенкламид — надёжные и безопасные препараты для коррекции уровня глюкозы в крови беременной, однако оптимальной терапевтической стратегией является их комбинированное использование или сочетание с инсулином.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; инсулин; метформин; глибенкламид; беременность.

## Как цитировать:

Русскова Н.Е., Шумак А.В., Тимохина Е.В. Возможность применения и эффективность пероральных гипогликемических препаратов при гестационном сахарном диабете (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 4. С. 207–212.  
doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-4-207-212

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-4-207-212>

Review

# POSSIBILITY OF USE AND EFFECTIVENESS OF ORAL HYPOGLYCTIC DRUGS IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

Nadezhda E. Russkova, Anna V. Shumak, Elena V. Timokhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a serious and frequent concern in pregnancy. Worldwide, the prevalence of GDM ranges from 8 to 20%. In 5% of cases, this pathology is accompanied by complications such as diabetic fetopathy, preeclampsia, neonatal hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. Modern national and foreign guidelines for detecting hyperglycemia during pregnancy and diagnosing GDM recommend lifestyle changes and adherence to a carbohydrate-restricted diet as initial therapy. In the absence of positive dynamics against the background of non-drug therapy, the Russian Federation recommends only the use of insulin.

A number of foreign guidelines consider the use of oral hypoglycemic agents (metformin and/or glibenclamide) during pregnancy as an alternative to injectable drugs. In this review, we compared the efficacy and safety of metformin and/or glibenclamide for treating GDM. Metformin and glibenclamide are reliable and safe for correcting the level of blood glucose in pregnant women, but the optimal therapeutic strategy includes their combined use or combined use with insulin.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus; insulin; metformin; glibenclamide; pregnancy.

## To cite this article:

Russkova NE, Shumak AV, Timokhina EV. Possibility of use and effectiveness of oral hypoglyctic drugs in gestational diabetes mellitus: a literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(4):207–212. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2021-8-4-207-212

Received: 17.06.2021

Accepted: 31.10.2021

Published: 25.12.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — одно из основных осложнений беременности. Во всём мире распространённость ГСД колеблется в пределах 8–20%, однако в последние десятилетия происходит рост заболеваемости параллельно с увеличением частоты встречаемости ожирения, являющегося фактором риска развития ГСД [1].

В 5% случаев данная патология сопровождается развитием таких осложнений, как диабетическая фетопатия, преэклампсия, неонатальная гипогликемия, гипербилирубинемия и другие [2]. В связи с этим многократно повышается необходимость проведения интенсивной терапии новорождённых. В долгосрочной перспективе ГСД может привести к метаболическим нарушениям, как у ребёнка, так и у матери. Яркими примерами поздних осложнений перенесённого ГСД являются инсулинонезависимый сахарный диабет у матери, ожирение и метаболический синдром у детей [3].

Современные национальные и зарубежные руководства при выявлении гипергликемии во время беременности и постановке диагноза ГСД рекомендуют в качестве начальной терапии изменение образа жизни и соблюдение диеты с ограничением углеводов. При отсутствии положительной динамики на фоне немедикаментозной терапии рекомендован приём гипогликемических лекарственных средств — инсулина или метформина и/или глибенкламида как альтернативы инъекционным препаратам.

Клинические рекомендации по ведению больных гестационным СД, одобренные Министерством здравоохранения РФ и утверждённые профессиональным сообществом — Российской ассоциацией эндокринологов и Российской ассоциацией акушеров-гинекологов, в качестве первого и единственного гипогликемического средства рекомендуют только инсулин<sup>1, 2</sup>.

Однако результаты многочисленных исследований в разных странах показывают безопасность и эффективность пероральных таблетированных гипогликемических средств.

Принимая во внимание доступность и лёгкость использования таблетированных препаратов для лечения ГСД, женщины всё чаще выбирают метформин или глибенкламид.

В связи с этим целью данного обзора стало сравнение на основании данных научной литературы эффективности и безопасности применения метформина, глибенкламида

или их комбинации при лечении гестационного сахарного диабета, а также изучение влияния метформина и глибенкламида на течение беременности, уровень глюкозы в крови и состояние матери, биометрические показатели детей, рождённых матерями с ГСД.

ГСД характеризуется впервые выявленными во время беременности гипергликемией натощак и повышенным уровнем гликированного гемоглобина [4]. Патогенетические механизмы развития ГСД до конца не изучены, но отмечается его сходство с процессами, наблюдающимися при манифестации сахарного диабета 2-го типа.

В процессе беременности в организме женщины происходят физиологические и метаболические изменения. На ранних сроках нормально протекающей беременности чувствительность тканей к инсулину увеличивается, соответственно, увеличиваются запасы глюкозы в виде жирных кислот в адипоцитах. Данный процесс в норме подготавливает организм беременной женщины к высокому расходу энергии на более поздних сроках беременности. При беременности плацента начинает синтезировать стероидные гормоны, обладающие контринсулярным действием: плацентарный лактоген, эстрогены, прогестерон, кортизол. Они влияют на метаболизм углеводов, повышая уровень глюкозы в крови. С другой стороны, плацента начиная со II триместра активно синтезирует фермент инсулиназу, который расщепляет инсулин. Таким образом, возникает дисбаланс между склонностью к гипергликемии и абсолютной (или относительной) недостаточностью инсулина.

Следующий момент, предрасполагающий к ГСД, — это влияние стероидных гормонов на рецепторы инсулина в тканях — тканевая инсулинорезистентность.

У ряда беременных женщин инсулинорезистентность повышена и как результат повышена потребность в инсулине. Это, в свою очередь, может приводить к недостаточности функционального резерва  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и повышению уровня глюкозы в периферической крови. Несмотря на фактическое увеличение секреции инсулина у беременных женщин, его недостаточность проявляется в виде диабета только у тех, кто до беременности имел дефект  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В большинстве случаев  $\beta$ -клетки поджелудочной железы не способны длительное время компенсировать гипергликемию, что в конечном итоге приводит к декомпенсации гипергликемии и увеличению поступления глюкозы в кровотоки плода [5].

Результаты клинических исследований показали, что лечение ГСД снижает риск возникновения связанных с ним осложнений [6]. В РФ инсулин — «золотой стандарт» лечения ГСД, применяемый после неэффективности проведения немедикаментозной терапии в виде модификации образа жизни и соблюдения диеты [7]. Несмотря на широкое использование аналогов человеческого инсулина ультракороткого, короткого и длительного действия, в настоящее время он не единственный препарат для лечения данного заболевания.

<sup>1</sup> Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9478.

<sup>2</sup> Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. 2020.

В 2000 году O. Langer и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования, в котором пациенток с ГСД лечили глибуридом (глибенкламидом). Показано, что глибенкламид (пероральный препарат сульфонилмочевины 2-го поколения) способен поддерживать на нормальном уровне глюкозу в крови без увеличения риска неблагоприятных исходов для новорождённых [8]. Механизм действия препарата заключается в стимуляции постпрандиальной и базальной секреции эндогенного инсулина клетками поджелудочной железы.

Другой пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов — метформин (диметилбигуанид), описанный ещё в Папирусе Эберса, датируемом 1500 годом до нашей эры. Данный препарат безопасен и долгое время применяется в Европе. В США метформин одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) только в 1995 году после 20-летнего клинического опыта использования в Европе. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) рекомендуют метформин в качестве начальной пероральной терапии для пациентов с диабетом 2-го типа.

В 1970-х годах Coetzee и Jackson сообщили об использовании метформина у беременных из Южной Африки, страдавших сахарным диабетом. Отсутствие побочных эффектов для плода позволило использовать данный препарат у женщин с ГСД (цит. по: [9]). Механизм действия метформина заключается в восстановлении чувствительности рецепторов к инсулину и ингибировании инсулиназы, которое затормаживает инактивацию инсулина. Кроме того, снижение концентрации глюкозы в крови связано с подавлением её выработки в печени и снижением всасывания в кишечнике [10].

Для поиска необходимой научной литературы авторы использовали публикации в базе данных PubMed по следующим запросам: «гестационный сахарный диабет», «метформин», «инсулин», «глибенкламид», «гестационный сахарный диабет и метформин», «гестационный сахарный диабет и глибенкламид». По запросам «гестационный сахарный диабет и глибенкламид» и «гестационный сахарный диабет метформин» в базе данных PubMed найдено 98 научных статей, опубликованных с 2001 по 2021 год, которые использовались для написания данного обзора.

Результаты клинических исследований показали, что по эффективности метформин и глибенкламид не уступают инсулину [8]. У пациентов, принимавших метформин или глибенкламид и на фоне этой терапии достигших адекватного гликемического контроля, средние уровни глюкозы в крови натощак и через 2 ч после приёма пищи статистически не различались. В одной из работ оценивали число женщин, которым потребовался переход на инсулинотерапию на фоне применения таблетированных гипогликемических средств. В результате в группе пациенток, принимавших глибенкламид, на инъекции инсулина перешли 9 из 53 женщин, в то время как в группе

пациенток, принимавших метформин, на инсулин перешли всего 2 пациентки из 51 [11, 12]. Причинами для отмены терапии пероральными гипогликемическими препаратами и перехода на инъекции инсулина стали гипогликемия в группе использования глибенкламида и тошнота и рвота — в группе применения метформина [11].

Доказано, что метформин и глибенкламид безопасны для плода, они не повышают риск формирования врождённых пороков развития и не обладают фетотоксическим действием. По классификации тератогенности лекарственных препаратов в США метформин относится к препаратам категории В, а в Австралии — к категории С [9].

Прибавка в весе практически не отличалась у беременных, принимавших метформин (~7,6 кг) или глибенкламид (~10,3 кг) [13]. Через 6–8 нед. и через 1 год после родов у пациенток, принимавших метформин или инсулин, не обнаружено достоверно значимой разницы в значениях гликированного гемоглобина HbA1c или показателях глюкозы в оральных глюкозотолерантных тестах, а также прибавке в весе [14]. Частота таких осложнений, как гипертензия, вызванная беременностью, преждевременные роды, необходимость в индукции родов, а также способ родоразрешения, срок беременности при родах, осложнения родов и масса тела ребёнка при рождении — все эти показатели были одинаковыми у женщин, принимавших метформин или глибенкламид [15]. Стоит отметить, что такое осложнение, как неонатальная гипогликемия, чаще встречалось у детей, рождённых женщинами, принимавшими глибенкламид [16, 17].

Исследования фармакокинетики глибенкламида у беременных с ГСД показывают повышение клиренса препарата в 2 раза по сравнению с небеременными женщинами, что в свою очередь обуславливает необходимость увеличения суточной дозы глибенкламида при лечении ГСД. Однако исследования безопасности применения глибенкламида в увеличенной дозировке у беременных на данный момент не проводились. Пациенткам, не достигшим адекватного контроля глюкозы с помощью монотерапии глибенкламидом, может быть полезна комбинированная терапия метформином [18]. Изучение фармакодинамики комбинированной терапии глибенкламидом и метформином, монотерапии глибенкламидом и метформином в лечении ГСД продемонстрировало, что монотерапия глибенкламидом значительно снижает чувствительность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы к повышению уровня глюкозы. Монотерапия метформином и комбинация метформина и глибенкламида значительно увеличивают чувствительность тканей к инсулину. Метформин (при монотерапии и в комбинации с глибенкламидом) снижал инсулинорезистентность и пиковые концентрации глюкозы в тесте на толерантность у беременных в большей степени, чем изолированный приём глибенкламида [19, 20].

Таким образом, метформин и глибенкламид — надёжные и безопасные препараты для коррекции уровня

глюкозы в крови беременных, однако оптимальной терапевтической стратегией является их комбинированное использование или сочетание с инсулином.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Author contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation

of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alfarhli E.M. Gestational diabetes mellitus // Saudi Med J. 2015. Vol. 36, N 4. P. 399–406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307
2. Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes // N Engl J Med. 2008. Vol. 358, N 19. P. 2003–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0707193
3. Huhtala M.S., Terti K., Juhila J., Sorsa T., Rönnemaa T. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 — secondary analysis of a randomized controlled trial // BMC Pregnancy Childbirth. 2020. Vol. 20, N 1. P. 401. doi: 10.1186/s12884-020-03077-6
4. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus // Am Fam Physician. 2015. Vol. 91, N 7. P. 460–467.
5. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N., Reynolds C.M., Vickers M.H. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, N 3342. doi: 10.3390/ijms19113342
6. Mack L.R., Tomich P.G. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care // Obstet Gynecol Clin North Am. 2017. Vol. 44, N 2. P. 207–217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002
7. McIntyre H.D., Catalano P., Zhang C., et al. Gestational diabetes mellitus // Nat Rev Dis Primers. 2019. Vol. 5, N 1. P. 47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8
8. Langer O., Conway D.L., Berkus M.D., Xenakis E.M., Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus // N Engl J Med. 2000. Vol. 343, N 16. P. 1134–1138. doi: 10.1056/NEJM200010193431601
9. Romero R., Erez O., Huttemann M., et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity // Am J Obstet Gynecol. 2017. Vol. 217, N 3. P. 282–302. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003
10. Zhao L., Sheng X., Zhou Sh., et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // Br J Clin Pharmacol. 2015. Vol. 80, N 5. P. 1224–1234. doi: 10.1111/bcp.12672
11. 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. Vol. 40, N 3. P. 332–337. doi: 10.2337/dc16-2307
12. George A., Mathews J.E., Sam D., et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide — a randomised controlled trial // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2015. Vol. 55, N 1. P. 47–52. doi: 10.1111/ajo.12276
13. Moore L.E., Clokey D., Rappaport V.J., Curet L.B. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2010. Vol. 115, N 1. P. 55–59. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c52132
14. Pellonperä O., Rönnemaa T., Ekblad U., Vahlberg T., Terti K. The effects of metformin treatment of gestational diabetes on maternal weight and glucose tolerance postpartum — a prospective follow-up study // Acta Obstet Gynecol Scand. 2016. Vol. 95, N 1. P. 79–87. doi: 10.1111/aogs.12788
15. Silva J.C., Fachin D.R.R.N., Coral M.L., Bertini A.M. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus // J Perinat Med. 2012. Vol. 40, N 3. P. 225–228. doi: 10.1515/jpm-2011-0175
16. Bouchghoul H., Alvarez J.-C., Verstuyft C., Bouyer J., Senat M.-V. Transplacental transfer of glyburide in women with gestational diabetes and neonatal hypoglycemia risk // PloS One. 2020. Vol. 15, N 5. P. e0232002. doi: 10.1371/journal.pone.0232002
17. Sénat M.-V., Affres H., Letourneau A., et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A randomized clinical trial // JAMA. 2018. Vol. 319, N 17. P. 1773–1780. doi: 10.1001/jama.2018.4072
18. Hebert M.F., Ma X., Narahariseti S.B., et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice // Clin Pharmacol Ther. 2009. Vol. 85, N 6. P. 607–614. doi: 10.1038/clpt.2009.5
19. Shuster D.L., Shireman L.M., Ma X., et al. Pharmacodynamics of Glyburide, Metformin, and Glyburide/Metformin combination therapy in the treatment of gestational diabetes mellitus // Clin Pharmacol Ther. 2020. Vol. 107, N 6. P. 1362–1372. doi: 10.1002/cpt.1749
20. Reynolds R.M., Denison F.C., Juszczak E., et al. Glibenclamide and metformin versus standard care in gestational diabetes (GRACES): a feasibility open label randomised trial // BMC Pregnancy Childbirth. 2017. Vol. 17, N 1. P. 316. doi: 10.1186/s12884-017-1505-3

## REFERENCES

1. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399–406. doi: 10.15537/smj.2015.4.10307
2. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003–2015. doi: 10.1056/NEJMoa0707193
3. Huhtala MS, Terti K, Juhila J, Sorsa T, Rönnemaa T. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 — secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):401. doi: 10.1186/s12884-020-03077-6
4. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2015;91(7):460–467.
5. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3342). doi: 10.3390/ijms19113342
6. Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):207–217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002
7. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8
8. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134–1138. doi: 10.1056/NEJM200010193431601
9. Romero R, Erez O, Huttemann M, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):282–302. doi: 10.1016/j.ajog.2017.06.003
10. Zhao L, Sheng X, Zhou Sh, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1224–1234. doi: 10.1111/bcp.12672
11. 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(3):332–337. doi: 10.2337/dc16-2307
12. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide — a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(1):47–52. doi: 10.1111/ajo.12276
13. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):55–59. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c52132
14. Pellonperä O, Rönnemaa T, Ekblad U, Vahlberg T, Terti K. The effects of metformin treatment of gestational diabetes on maternal weight and glucose tolerance postpartum — a prospective follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):79–87. doi: 10.1111/aogs.12788
15. Silva JC, Fachin DRRN, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus // *J Perinat Med*. 2012. Vol. 40, N 3. P. 225–228. doi: 10.1515/jpm-2011-0175
16. Bouchghoul H, Alvarez J-C, Verstuyft C, Bouyer J, Senat M-V. Transplacental transfer of glyburide in women with gestational diabetes and neonatal hypoglycemia risk. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232002. doi: 10.1371/journal.pone.0232002
17. Sénat M-V, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(17):1773–1780. doi: 10.1001/jama.2018.4072
18. Hebert MF, Ma X, Naraharisetty SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(6):607–614. doi: 10.1038/clpt.2009.5
19. Shuster DL, Shireman LM, Ma X, et al. Pharmacodynamics of Glyburide, Metformin, and Glyburide/Metformin combination therapy in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(6):1362–1372. doi: 10.1002/cpt.1749
20. Reynolds RM, Denison FC, Juszczak E, et al. Glibenclamide and metformin versus standard care in gestational diabetes (GRACES): a feasibility open label randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):316. doi: 10.1186/s12884-017-1505-3

## ОБ АВТОРАХ

**\*Тимохина Елена Владимировна**, д.м.н, профессор;  
адрес: 119435, г. Москва, Россия;  
ORCID ID: 0000-0001-6628-0023;  
e-mail: elena.timokhina@mail.ru

**Русскова Надежда Евгеньевна**, студентка VI курса;  
e-mail: russkova\_nadusha@mail.ru

**Шумак Анна Вячеславовна**, студентка VI курса;  
e-mail: shumak\_a\_v@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\*Elena V. Timokhina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 119435, Moscow, Russian Federation;  
ORCID ID: 0000-0001-6628-0023;  
e-mail: elena.timokhina@mail.ru

**Nadezhda E. Russkova**, 6-year student;  
e-mail: russkova\_nadusha@mail.ru

**Anna V. Shumak**, 6-year student;  
e-mail: shumak\_a\_v@mail.ru